

Mathématiques, avez-vous du cœur ?

Samuel Bernard

Quelle est la capacité du cœur à se régénérer après un infarctus ? Et comment l'améliorer ? Des modèles mathématiques contribuent à l'étudier, avec l'aide inattendue d'essais nucléaires...



La modélisation mathématique, une aide pour la régénération du cœur.

Notre cœur bat 100 000 fois par jour, soit près de 3 milliards de fois sans faillir au cours d'une vie humaine. Peut-on imaginer un produit manufacturé fonctionner aussi longtemps, surtout en ces temps où l'obsolescence programmée semble de mise ? La durabilité du cœur est impressionnante, mais l'organe n'est pas infaillible ! De fait, les maladies cardiovasculaires tuent chaque année plus de personnes dans le monde que n'importe

quelle autre cause. Selon l'OMS, les cardiopathies ont été responsables de 16% des 55,4 millions de décès survenus dans le monde en 2020. De fait, le cœur est quotidiennement soumis à des stress (activité physique, mauvaise alimentation...) qui parfois l'endommagent. Une propriété fondamentale des systèmes vivants est leur capacité à se réparer en remplaçant leurs cellules mortes, par exemple le foie ou la peau, qui peuvent se régénérer, au

moins dans certaines limites. À cet égard, le cœur est moins doué pour se réparer (voir l'encadré, page III).

Ainsi, lors d'un infarctus – la plus fréquente des cardiopathies –, une partie de l'organe est privée de sang, entraînant la mort des cellules musculaires du cœur, les cardiomyocytes. Après l'attaque, le tissu musculaire cicatrise, mais les cellules mortes sont remplacées par du tissu fibreux, diminuant l'efficacité de la

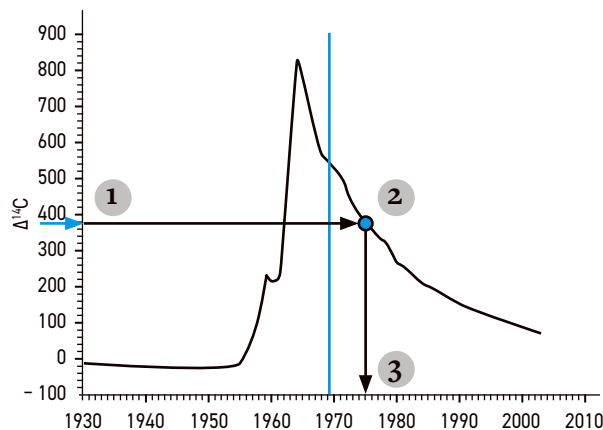
Interstices est la revue scientifique en ligne éditée par Inria (institut national de recherche en sciences et technologies du numérique), avec ses partenaires. Ses articles sont rédigés par des scientifiques et couvrent un large panorama de la recherche en informatique et mathématiques appliquées, donnant des clés pour comprendre les enjeux liés au numérique. **Interstices** est en libre accès sur <https://interstices.info>

pompe cardiaque. Pour y remédier, les thérapies régénératives cherchent à restaurer les fonctions du cœur, et d'autres organes, plutôt que de pallier leurs déficiences. Le développement de ces approches est un enjeu mondial. Outre l'ingénierie tissulaire ou des médicaments, l'une des méthodes explorées est la thérapie cellulaire: elle consiste à greffer ou injecter des cellules humaines, comme les cellules souches mésenchymateuses ou hématopoïétiques, dans l'organe endommagé. Plusieurs essais cliniques sont en cours.

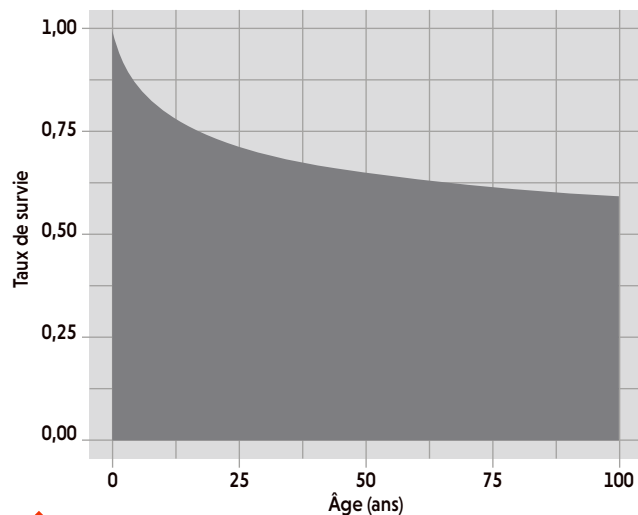
Mais le cœur est-il vraiment dans l'impossibilité de se régénérer? Si aucun cardiomyocyte n'est produit chez l'adulte, comment expliquer la fiabilité du cœur? Est-ce qu'il y aurait en fait plus de régénération qu'on ne le pense, mais que le cœur n'arrive pas à enclencher le bon « programme » de réparation dans les cardiopathies? Pour en avoir... le cœur net, plusieurs groupes de recherche ont tenté d'évaluer finement la capacité du cœur adulte à produire de nouveaux cardiomyocytes. Et certains ont suivi une piste plutôt originale.

DES RETOMBÉES POUR LE MOINS INATTENDUES

Durant la guerre froide, la course aux armements entre l'URSS et les États-Unis a conduit ces pays à effectuer des centaines d'essais nucléaires hors-sol, c'est-à-dire dans l'atmosphère. Entre 1955, date de la première détonation par les Soviétiques, et 1963, date de la signature d'un traité interdisant les essais nucléaires hors-sol, plus de 500 détonations ont engendré assez de carbone 14 (un isotope radioactif du carbone, noté ^{14}C) pour presque en doubler la concentration dans l'air. Depuis 1963, la concentration de ^{14}C ▶



▲ La teneur de l'atmosphère en ^{14}C a beaucoup évolué durant la seconde moitié du xx^e siècle en raison d'essais nucléaires. La courbe obtenue (en noir) permet de dater les cellules d'un individu, puisque la quantité de ^{14}C intégré dans leur ADN est le reflet de celle extérieure. Ainsi, pour un individu né en 1969 (la barre bleue), une concentration en ^{14}C mesurée à 380 (1) indique, via la courbe (2), que les cellules sont nées, en moyenne, en 1975 (3).



▲ La proportion de cardiomyocytes présents depuis la naissance diminue avec l'âge. Par exemple, à 50 ans, environ 65 % des cardiomyocytes n'ont jamais été remplacés. Le taux de renouvellement de ces cellules est maximal durant les premières années, puis décroît rapidement avec l'âge.

diminue, principalement à cause de l'absorption dans les océans.

Cette évolution, qui a culminé en 1963, se répercute dans le contenu en ^{14}C de l'ADN. En effet, les plantes absorbent le ^{14}C atmosphérique et celui-ci se retrouve dans les animaux herbivores et dans toute la chaîne alimentaire: en fin de compte, l'ADN radioactif est utilisé lors de la synthèse de notre ADN. Il est ainsi possible de dater les cellules, de déterminer leur année de naissance, en mesurant la quantité de ^{14}C qu'elles contiennent et en comparant la valeur obtenue à la courbe établie pour l'atmosphère (voir la figure du haut, page précédente). Cette méthode a été mise au point par Kirsty Spalding, Jonas Frisén et leurs collègues de l'institut Karolinska, à Stockholm, dans les années 2000.

Pour déterminer si le cœur se renouvelle, le contenu en ^{14}C dans l'ADN de cardiomyocytes humains a été mesuré chez des adultes d'âges différents. Résultat? Le niveau de ^{14}C correspond à des dates plus récentes que la naissance des sujets, suggérant que des cellules ont été produites après. Pour évaluer leur proportion, le recours à la modélisation mathématique s'impose.

L'ENTRÉE EN SCÈNE DES MATHÉMATIQUES

Ici, nous nous intéressons à un modèle théorique mathématique: nous voulons tester l'effet de l'arrivée de nouvelles cellules sur les niveaux de ^{14}C à l'aide d'équations de naissance et de mort de cellules. Pour ce faire, nous devons concevoir un modèle qui décrit comment les cardio-

myocytes meurent et sont remplacés tout au long de la vie humaine. Le modèle se base sur trois hypothèses:

- le nombre de cardiomyocytes ne varie pas substantiellement durant la vie;
- les cardiomyocytes peuvent mourir;
- les cardiomyocytes morts peuvent être remplacés par de nouveaux.

Notons toutefois que la réalité est plus complexe. En effet, les cardiomyocytes synthétisent parfois de l'ADN sans se diviser, mais nous ignorons ici ce phénomène.

Le ^{14}C est mesuré dans un échantillon de plusieurs millions de cellules. On s'attend donc à ce que l'échantillon contienne des cellules de tous âges a compris entre 0 et l'âge t d'un sujet. Soit $n(t, a)$ le nombre de cellules d'âge a (en années) chez un sujet âgé de t ans, $m(t, a)$ la fraction de cellules d'âge a qui meurent au temps t , et $g(t)$ le nombre de nouvelles cellules nées au temps t . On obtient alors un système à quatre équations:

$$\begin{aligned} n(t, a) &= n(t-1, a-1)(1-m(t-1, a-1)), \\ &\text{si } a > 0 \text{ et } t > 0 \\ n(t, 0) &= g(t) \\ n(0, 0) &= N_0 \\ n(0, a) &= 0, \text{ si } a > 0. \end{aligned}$$

La première équation décrit le fait que les cardiomyocytes gagnent un an d'âge chaque année, et peuvent mourir. La deuxième équation décrit le nombre de cellules engendrées dans l'année. Les troisième et quatrième équations spécifient que les N_0 cellules à la naissance sont d'âge 0. Le nombre total de cellules $N(t)$ est la somme des nombres de cellules $n(t, a)$ dans chaque classe d'âge a , ce qui s'écrit ainsi.

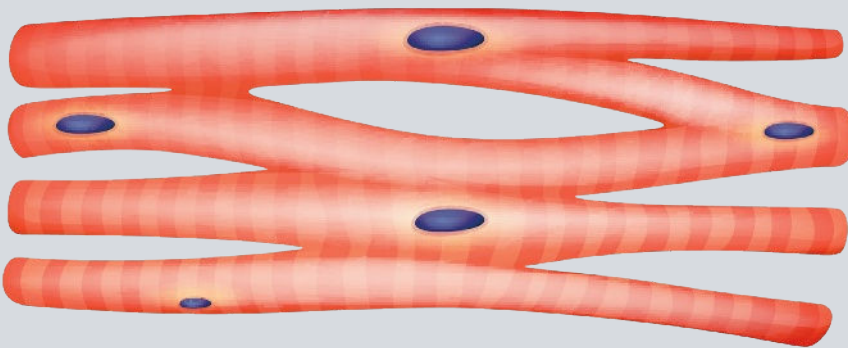
$$N(t) = \sum_{a=0}^t n(t, a).$$

Si les cellules nées durant l'année calendaire y intègrent le niveau de ^{14}C atmosphérique correspondant, noté $K(y)$, le niveau C de ^{14}C dans la population de cellules collectées à la date y_c (correspondant à la date du décès) sera:

$$C = \frac{1}{N(t)} \sum_{a=0}^t n(t, a)K(y_c-a),$$

En d'autres termes, le niveau de ^{14}C dans la population est la moyenne pondérée par le nombre de cellules de chaque classe d'âge.

POURQUOI LE CŒUR SE RÉGÉNÈRE-T-IL SI PEU?



Jusque dans les années 1990, il était admis que la capacité du cœur à se régénérer diminuait rapidement après la naissance et devenait négligeable à l'âge adulte, l'augmentation du volume de l'organe durant la croissance se faisant principalement par le grossissement des cellules existantes. Comment expliquer cette caractéristique? Une première hypothèse stipule que les cellules musculaires du cœur, les cardiomyocytes, à l'instar des neurones du système nerveux, sont trop différenciées et inscrites dans un réseau trop complexe et dense. Autre supposition, le cœur ne contiendrait tout simplement pas assez de cellules souches pour faire face à une éventuelle perte de cellules. De plus, le cœur n'a pas droit au repos pour se régénérer, ce serait comme entretenir une route sans fermer de voies: il est possible de faire de petites interventions, mais pas de grandes réparations.

Pour déterminer combien de cellules sont remplacées chaque année, il s'agit donc de trouver une courbe de mortalité m qui corresponde au mieux aux données humaines. En testant différents scénarios, on trouve que la production de nouvelles cellules se poursuit tout au long de la vie, mais elle décroît rapidement durant l'enfance. Ainsi, environ 80% des nouvelles cellules sont engendrées dans les dix premières années de vie, tandis qu'ensuite, près de 1% des cardiomyocytes sont remplacés chaque année chez les jeunes adultes, et ce pourcentage décroît à moins de 0,5% chez les personnes âgées. Le meilleur scénario indique que le taux de mortalité $m(t, a)$ diminue avec l'âge des cellules a . En vieillissant, les cellules cardiaques sont remplacées de moins en moins fréquemment.

UN PROBLÈME D'INTÉGRATION

Ces résultats, fruits d'une collaboration entre sciences expérimentales et mathématiques appliquées, s'inscrivent dans un contexte où de nombreuses équipes de recherche tentent de lutter contre les maladies cardiovasculaires grâce à des stratégies de régénération du muscle cardiaque. La création de nouveaux cardiomyocytes dans le cœur adulte, même en petit nombre, suscite l'espoir que des thérapies cellulaires puissent un jour favoriser la production de nouvelles cellules qui s'intégreraient durablement dans le muscle cardiaque, par exemple après un infarctus. Malheureusement, les thérapies cellulaires peinent à tenir leurs promesses et plusieurs résultats fondamentaux qui les ont motivées sont hélas aujourd'hui fortement controversés.

Les taux de renouvellement que nous avons estimés chez les sujets sains sont largement insuffisants pour réparer le cœur après un incident cardiaque. Cependant, notre modèle prédit que les cellules immatures (jeunes) ont une durée de vie moins longue que les cellules intégrées au tissu depuis longtemps. Puisque la datation par le ^{14}C ne mesure que ces dernières, nous avons peut-être sous-estimé la production de nouveaux cardiomyocytes, ce qui indiquerait que le potentiel régénératif est en fait limité par la difficulté à intégrer physiquement le

TROIS QUESTIONS À SAMUEL BERNARD...

Les méthodes de modélisation décrites ici pour le cœur s'appliquent-elles à d'autres tissus ?


Oui, elles s'appliquent aussi au tissu adipeux et au système nerveux, qui se renouvellent sur plusieurs années. Ainsi, dans le premier, environ 10% des cellules sont créées chaque année. Dans le second, le phénomène est restreint à certaines zones et a lieu surtout durant l'enfance.

L'un se régénère, l'autre non, a-t-on des hypothèses pour expliquer cette différence ?

C'est une question de taille ! Le tissu adipeux s'adapte aux besoins de stockage du gras en variant le volume des cellules, mais aussi leur nombre. Malheureusement, ce dernier peut augmenter, mais ne semble pas diminuer... Le système nerveux fait face à un compromis entre une rigidité indispensable à la conservation des expériences passées, et une plasticité nécessaire à l'acquisition de nouvelles expériences. Le cerveau des enfants a une grande plasticité, qui aide à l'apprentissage, en particulier du langage, mais garde peu de souvenirs. Au fil du temps, le cerveau consolide les acquis et devient plus rigide.

L'objectif ne serait-il pas de s'inspirer des mécanismes de régénération du tissu adipeux pour les appliquer aux tissus cardiaque et nerveux ?

Tout à fait. À l'instar du tissu adipeux face aux besoins énergétiques, les tissus cardiaque et nerveux peuvent aussi s'adapter. Ainsi, l'activité physique et un environnement riche en stimulation activent la naissance de nouveaux neurones chez la souris. L'espoir est d'identifier les mécanismes sous-jacents pour accélérer la régénération de ces divers tissus chez les patients.

tissu et à survivre, et non par le manque de cellules souches. Une nouvelle piste de stratégie thérapeutique serait donc de faciliter la survie et l'intégration des nouvelles cellules, plutôt que d'en stimuler la production. En restreignant la formation de tissu fibreux après un infarctus, on peut alors imaginer produire un environnement favorable à l'intégration de cellules musculaires du cœur. Ce faisant, on améliorera l'efficacité des thérapies régénératives et l'on prolongera d'autant plus le bon fonctionnement du cœur, repoussant encore l'idée d'obsolescence programmée. Les fabricants de smartphones et autre matériel électronique devraient s'en inspirer... 

Samuel Bernard
Chercheur CNRS
à l'Institut Camille-Jordan,
membre de l'équipe Inria Dracula.

Retrouvez l'original de cet article ici :
<https://bit.ly/Interstices-MathsCoeur>