

# Hommage à Édouard Corabœuf (1926-1998)

Edward Carmeliet

**E**n juin dernier à Nice, Édouard Corabœuf devait recevoir le prix Cardiosim. Des cliniciens voulaient honorer le scientifique de base qu'était Édouard Corabœuf, pour ses études et recherches dans le domaine de l'électrophysiologie cardiaque et pour son engagement à traduire cette information pour un large public. A la date prévue, le lauréat malheureusement ne pouvait être présent, étant hospitalisé. La maladie a évolué rapidement et Édouard Corabœuf décédait le 27 septembre 1998 à l'âge de 72 ans. La communauté des électrophysiologistes cardiaques a perdu un grand scientifique. Personnellement j'ai perdu un grand ami.

Édouard Corabœuf restera vivant dans notre mémoire comme un chef d'équipe qui avait la qualité d'enthousiasmer les jeunes chercheurs pour l'expérimentation. Lors des congrès scientifiques on sentait sa présence non loin du présentateur ; il était toujours plein d'attention, un cahier dans les mains, prenant des notes dans un style bien calligraphique (n'oublions pas qu'Édouard était amateur peintre et a créé d'excellentes aquarelles). Ses questions aux présentateurs n'étaient jamais embarrassantes, mais avaient pour but d'apprendre et de comprendre. Il a été initiateur et grand promoteur des réunions annuelles du groupe des électrophysiologistes cardiaques européens, groupe maintenant connu sous le nom de *European Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology*. Quand nous avons discuté ensemble à Paris en 1977 sur cette initiative de réunions annuelles,



il a souligné la nécessité de faciliter la participation des jeunes chercheurs ainsi que de ceux provenant des pays de l'Est de l'Europe.

Combien de chercheurs ne sont-ils pas passés par son laboratoire à Paris, Poitiers et Orsay. Après sa thèse de doctorat en 1952 à Paris, il partait à Poitiers avec son associé Y.-M. Gargouil et il lui a suffi de quatre ans pour former une équipe de plus de 20 personnes. De retour à Orsay il a créé le Laboratoire de Physiologie Comparée à côté du Laboratoire de Physiologie Générale de P.H. Benoit. En formant la plupart des électrophysiologistes cardiaques français, il a diffusé l'emploi de la microélectrode classique dans toute la France.

La carrière d'Édouard Corabœuf a commencé en neurophysiologie. C'est une rencontre avec Silvio Weidmann en 1949 à Cambridge dans le laboratoire d'A.L. Hodgkin et A.F. Huxley,

prix Nobel en Médecine et Physiologie, qui allait en décider autrement. Cette année-là, Ling et Gerard publiaient un article dans *J Cell Comp Physiol* dans lequel ils décrivaient l'emploi de la microélectrode intracellulaire pour mesurer le potentiel de membrane dans le muscle couturier de grenouille. E. Corabœuf et S. Weidmann appliquèrent cette méthode sur des fibres de Purkinje du cœur de chien. Les premiers potentiels d'action cardiaques intracellulaires, première mondiale réalisée à Cambridge, par des scientifiques «étrangers», étaient publiés en français, dans les Comptes Rendus de la Société de Biologie, journal qu'Édouard caractérisera dans une lettre récente comme «ésotérique». Vingt ans plus tard les figures de la première note seront publiées comme *Classic page* par *Circulation Research*. Détail intéressant, les résultats avaient été publiés en deux notes successives, avec un délai de quinze jours seulement. Dans la première note (8 octobre 1949) la montée du potentiel d'action montre à peine un *overshoot* ; quinze jours plus tard (22 octobre 1949) le potentiel d'action montre une nette inversion de la polarité membranaire avec un *overshoot* de 40 mV. La science avançait à pas de géant ! L'explication donnée par les auteurs dans la deuxième note pour rendre compte de la différence en *overshoot* spécifie que «les préparations (se trouvaient) dans un état physiologique plus satisfaisant». L'information officieuse, donnée oralement pour les amis, mentionnait qu'au début de l'expérimentation la solution de superfusion (tamponnée par du bicarbonate) était pauvre en calcium,

suite à une précipitation à cause d'un chauffage excessif au Bunsen.

L'utilisation de la microélectrode domina la recherche électrophysiologique pendant presque vingt ans. Une deuxième étape s'amorça à la fin des années 1960 par l'introduction de la technique du potentiel imposé ou *voltage clamp*. O. Rougier et G. Vassort importaient la méthode du double *sucrose gap* de chez Stämpfli et les recherches sur les fines trabécules de l'oreille de grenouille résultaient dans une description détaillée du courant lent ou courant calcique. Plus tard, en collaboration avec E. Deroubaix et A. Coulombe, le groupe d'Orsay démontrait l'existence d'un courant lent sodique.

E. Corabœuf a interrompu une seule fois son enseignement pour un congé sabbatique de 6 mois. J'ai eu l'honneur et le plaisir de l'accueillir à Louvain en 1982. Utilisant la méthode du potentiel imposé à deux électrodes sur les fibres de Purkinje, Édouard Corabœuf a analysé les courants transitoires sortants et a démontré qu'il

existe non pas un, mais deux courants transitoires sortants, totalement différents l'un de l'autre. Ceci a initié de nombreuses recherches dans différents autres laboratoires. A Orsay même, D. Escande a pu confirmer l'existence de ces deux courants sur des cellules auriculaires humaines en utilisant l'électrode de *patch*. Utilisant la même méthode mais pour l'étude directe du canal ionique au niveau unitaire (*single channel*), A. Coulombe a pu montrer l'existence d'un canal calcique dit « de fond » qui est probablement important dans la genèse des surcharges calciques, et l'existence d'un canal chlorure impliqué dans la régulation du volume des cellules cardiaques.

Plus récemment Édouard Corabœuf s'était de plus en plus intéressé à l'étude des problèmes physiopathologiques, comme la dilatation du muscle auriculaire chez l'homme et l'hypertrophie ventriculaire du rat. Dans le but de renforcer ses liens avec les centres médicaux, il partageait ses activités entre le laboratoire

d'Orsay et l'Unité Cnrs de recherche médicale (J.-J. Mercadier) implantée à l'hôpital Marie-Lannelongue.

Dans une lettre, Édouard Corabœuf m'a confié un jour que chaque vie humaine connaissait ses douleurs et difficultés, mais que l'espoir devrait dominer. Cette conviction philosophique m'a toujours aidé.

A l'occasion de cet hommage, je voudrais renouveler mes condoléances à Madame E. Corabœuf et à Monsieur A. Corabœuf et sa famille. L'ami qu'était Édouard Corabœuf nous manquera à tous ■

#### Edward Carmeliet

Docteur en médecine, agrégé de l'enseignement supérieur.

CEHA, KUL, Gasthuisberg, Herestraat, 49, B-3000 Leuven, Belgique.

#### TIRÉS À PART

E. Carmeliet.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Une cardiomyopathie d'origine squelettique: le modèle de la souris déficiente en dystrophine et en MyoD.** Au cours de la progression inéluctable de la dystrophie musculaire de Duchenne, 90 % des patients développent une cardiomyopathie. Par ailleurs, il existe chez certains patients atteints de dystrophie musculaire de Becker une cardiomyopathie dilatée dont la gravité clinique prévaut largement sur l'atteinte musculaire squelettique. Parmi les modèles murins désormais nombreux cherchant à mimer ces myopathies alléliques, le déficit pur en dystrophine (souris *mdx*) est sans doute le plus éloigné de la pathologie humaine en raison du caractère très mineur de son atteinte musculaire squelettique n'entachant pas le pronostic vital de la souris [1]. En revanche, il était connu depuis plusieurs années que l'absence conjointe de dystrophine et du facteur de transcription MyoD entraînait une dystrophie muscu-

laire sévère proche de l'affection humaine, probablement par inhibition radicale de la régénération musculaire due à l'absence de la protéine MyoD (*m/s* 1996, n° 11, p. 1276). L'équipe de Rudnicki (Canada) vient de montrer que ces double-mutants présentent également une cardiomyopathie dilatée sévère prédominant sur le ventricule gauche, dont les premiers signes sont postérieurs à l'apparition de la symptomatologie musculaire et dont l'évolution est corrélée à l'apparition d'une fibrose. Les cardiomyocytes du ventricule gauche présentent une hypertrophie significative précoce associée à une activation de protéine-kinases activées par le stress (SAPK). Parmi celles-ci, la protéine p38 semble précocement impliquée dans le développement de l'hypertrophie cardiaque alors que la phosphorylation de la protéine JNK-1 apparaît augmentée aussi bien dans les ventricules des simple-mutants *mdx* que des double-

mutants *mdx:MyoD<sup>-/-</sup>*. Puisque la protéine MyoD n'est pas exprimée dans le muscle cardiaque normal, il semble que la cardiomyopathie évolutive décrite chez l'animal double-mutant soit en réalité une conséquence de l'atteinte musculaire squelettique, même si cette dernière ne représente pas le seul facteur impliqué. Ce mutant constitue en tout cas désormais un modèle plus pertinent de la symptomatologie humaine due au déficit en dystrophine, tant sur le plan musculaire squelettique que sur le plan cardiaque. La modulation des voies de signalisation des protéine-kinases impliquées permettra donc peut-être d'entrevoir de nouvelles approches thérapeutiques de cette cardiomyopathie dilatée.

[1. Pastoret C, Sebillé A. *Med Sci* 1993; 9: 737-46.]

[2. Megeney LA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 220-5.]