

## Une recherche sur l'insuffisance cardiaque du cœur droit récompensée par le prix Bernheim



Jacqueline Bernheim  
1938-1944

Le Prix scientifique Jacqueline Bernheim porte le nom de cette enfant de 6 ans, qui a péri à Auschwitz, victime du nazisme, le 25 mai 1944.

Ainsi, elle sort de l'ombre de l'oubli en mettant en lumière un jeune chercheur belge. Créé par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque grâce au legs de sa maman, Olga Bernheim, le Prix a été attribué pour la première fois en 1998.

Le prix Jacqueline Bernheim récompense chaque année des travaux de recherche dans le domaine de la cardiologie et de la chirurgie cardiaque. Il a été attribué pour l'année 2013 aux docteurs Céline et Laurence Dewachter pour leur travail sur l'insuffisance du ventricule droit, travail soutenu par Le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque. Les deux lauréates ont effectué leur recherche dans le cadre du Laboratoire de Physiologie et de Physiopathologie de la Faculté de Médecine de l'Université Libre de Bruxelles.

Selon les estimations de la Société Européenne de Cardiologie d'après les données recueillies dans 51 pays (comprenant plus de 900 millions d'habitants), des signes d'insuffisance cardiaque sont observés chez plus de 10 % de la population après 70 ans et chez plus de 20 % après 80 ans. C'est donc dans le cadre d'un véritable problème de santé publique que se situe la recherche récompensée par le prix Bernheim.

Avant d'en parler avec les deux lauréates, il est utile de faire une présentation sommaire de la pathologie en cause.

### La circulation sanguine en quelques mots

Le rôle principal de la circulation sanguine est de transporter le sang oxygéné par les poumons

jusqu'aux cellules de tout l'organisme, puis de ramener le sang appauvri en oxygène et chargé de gaz carbonique aux poumons. Cette fonction est assurée par le muscle cardiaque qui joue le rôle d'une pompe.

Chaque battement du cœur représente un 'cycle' cardiaque, lequel se compose d'une phase de contraction du muscle cardiaque permettant l'expulsion du sang (systole) et d'une phase de relâchement pendant laquelle le cœur se remplit à nouveau (diastole), avant la contraction suivante. Le sang provenant des divers organes par l'intermédiaire du système veineux et de l'oreillette droite, est éjecté lors de chaque systole par le ventricule droit dans la circulation artérielle pulmonaire rejoignant les poumons où il s'oxygène et libère du dioxyde de carbone. Le flux sanguin le conduit ensuite dans l'oreillette gauche puis dans le ventricule gauche, lequel enfin l'éjecte par l'intermédiaire de la circulation artérielle systémique vers les organes périphériques où il apporte oxygène et nutriments. La succession de ces phases permet au cœur de réaliser sa fonction de pompe. Chaque jour, le cœur pompe l'équivalent de 8.000 litres de sang pour environ 100.000 battements cardiaques. Il est aisé de comprendre que le cœur doit être en bon état pour assurer un travail aussi considérable.

Les valves cardiaques sont des structures anatomiques séparant les différentes cavités car-

FIGURE 1: A. La circulation sanguine

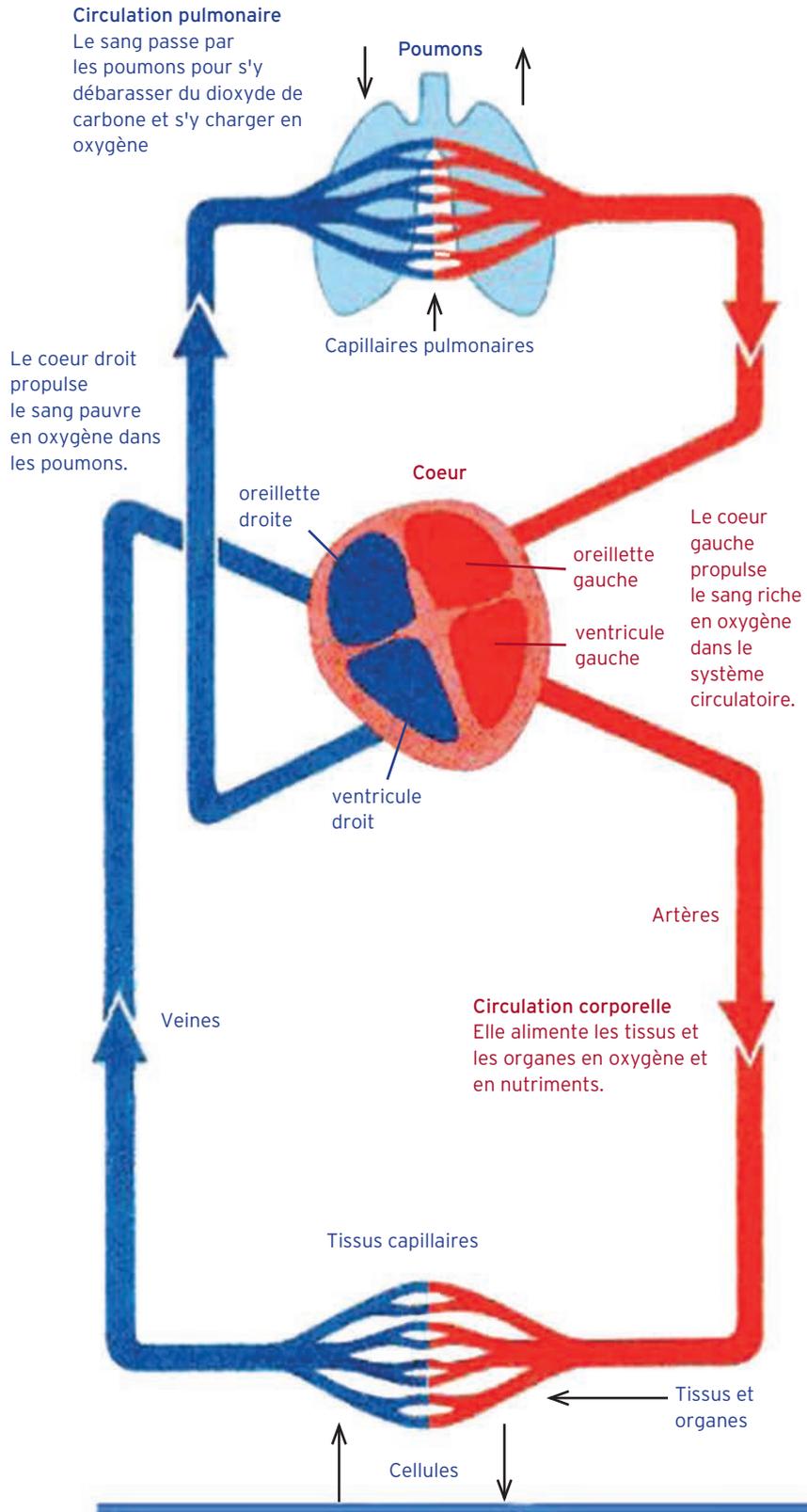
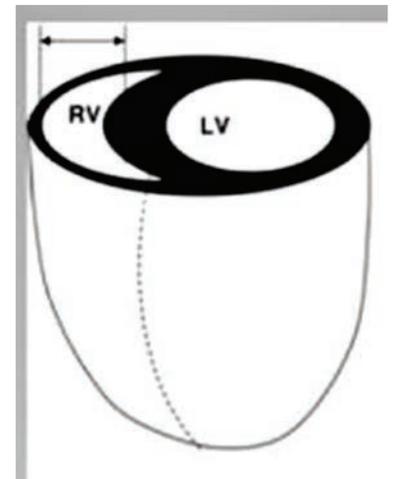
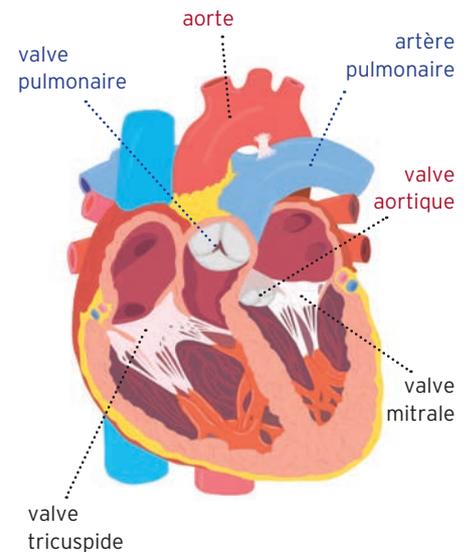


FIGURE 2



Ce schéma montre les différences entre le ventricule gauche (LV) dont la paroi musculaire est plus épaisse, ayant à vaincre une plus grande résistance (envoi du sang dans tous les tissus et organes périphériques), et le ventricule droit (RV), plus mince, ayant comme seul travail d'envoyer le sang dans les poumons.

## B. Les valves cardiaques



diaques. Elles évitent les reflux lors des remplissages et vidanges de celles-ci à chaque battement du cœur.

Elles sont au nombre de quatre: la valve tricuspide sépare l'oreillette droite du ventricule droit, la valve pulmonaire sépare le ventricule droit de l'artère pulmonaire, la valve mitrale sépare l'oreillette gauche du ventricule gauche et la valve aortique sépare le ventricule gauche de l'aorte.

Le cœur est un muscle fonctionnant de manière autonome, autrement dit il génère lui-même des impulsions électriques à partir d'un groupe de cellules situées dans l'oreillette droite, sorte de centrale électrique constituant le 'nœud sinusal'. Les courants ainsi produits circulent par un réseau de fibres conductrices provoquant de manière synchrone la contraction des cellules musculaires cardiaques.

### **L'insuffisance cardiaque, qu'est-ce que c'est ?**

L'insuffisance cardiaque apparaît lorsque le cœur n'a plus assez de force pour expulser le sang dans les artères ou qu'il se remplit moins bien de sang parce qu'il s'est rigidifié ou dilaté. Chaque contraction du cœur est par conséquent moins efficace. Le sang met plus de temps à passer dans les artères et tend à stagner dans les veines. Habituellement, l'insuffisance cardiaque atteint l'un ou l'autre des deux ventricules, le droit ou le gauche. Dans certains cas, il peut arriver que les deux ventricules soient touchés.

L'insuffisance cardiaque gauche est la forme la plus fréquente. Des fluides s'accumulent dans un premier temps dans les poumons entraînant des difficultés respiratoires marquées (essoufflement, respiration sifflante, etc.) et dans un second temps, lors du développement d'une insuffisance cardiaque droite secondaire, dans les autres tissus conduisant à l'apparition notamment d'un gonflement des chevilles et des jambes. L'hypertension artérielle systémique non traitée ou mal traitée pendant plusieurs années et les troubles coronariens (un cœur fragilisé par des crises d'angine de poitrine ou des infarctus) en sont les principaux responsables

### **Complications possibles**

Elles varient selon l'état de santé de la personne, son âge, la cause de l'insuffisance cardiaque ainsi que sa gravité. Non traitée, l'insuffisance cardiaque peut rapidement entraîner de graves complications. Les fluides s'accumulent dans les poumons et rendent la respiration difficile. Les risques d'arythmie et d'arrêt cardiaque augmentent. En outre, si un caillot sanguin se forme dans les veines, il peut se détacher et obstruer l'artère pulmonaire (embolie pulmonaire), une complication potentiellement mortelle. Enfin, en l'absence de traitement, l'insuffisance cardiaque risque d'endommager le foie et les reins, qui

sont des organes vitaux.

L'occasion nous a été donnée de rencontrer les deux lauréates du prix Bernheim et de leur poser quelques questions sur leur travail de recherche.

**Objectif Cœur. Une bonne compréhension du fonctionnement du cœur en situation normale et pathologique apparaît essentielle pour être en mesure de reconnaître un cœur malade même quand la dysfonction est minime, et ce le plus tôt possible. C'est sur ce thème que porte votre recherche ?**

**Dr Céline Dewachter.** Notre recherche porte spécifiquement sur le fonctionnement du ventricule droit. Le rôle du ventricule droit a longtemps été considéré comme négligeable, simple conduit passif entre la circulation veineuse systémique et la circulation artérielle pulmonaire. Certains chercheurs ayant procédé à une destruction expérimentale du ventricule droit ont même été jusqu'à mettre en doute l'utilité de sa fonction contractile. En fait, les progrès dans la compréhension de la physiologie cardio-vasculaire ont permis d'établir le rôle prédominant du ventricule droit dans le maintien du bon fonctionnement de la circulation pulmonaire caractérisée par un flux rapide et une pression basse. Le ventricule droit a, de ce fait, une anatomie fort différente de celle du ventricule gauche qui doit envoyer le sang dans tout l'organisme et doit pour cela vaincre une grande résistance. La paroi musculaire du ventricule gauche est donc nettement plus épaisse que celle du ventricule droit (cf. fig. 2). Cela explique que le ventricule droit est plus vite 'dépassé' lorsqu'il doit vaincre une augmentation de la résistance en aval, c'est-à-dire dans la circulation artérielle pulmonaire puisque son rôle principal est d'envoyer le sang dans les poumons pour qu'il puisse se réoxygéner et se débarrasser du dioxyde de carbone.

**O.C. La physiologie du ventricule droit est donc différente de celle du ventricule gauche ?**

**Dr Laurence Dewachter.** Oui, ce qui explique qu'elle doit faire l'objet d'études spéciales. Il faut cependant signaler qu'il existe une grande dépendance entre les deux ventricules, d'où la rareté de la défaillance d'un seul ventricule, celle de l'un entraînant généralement un dysfonctionnement de l'autre.

La défaillance du ventricule droit est donc l'incapacité d'assurer un débit suffisant pour permettre le maintien d'une hémodynamique adaptée, ce qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Elle survient généralement secondairement à une hypertension pulmonaire. Celle-ci est la conséquence la plus souvent d'une insuffisance cardiaque gauche, mais également d'une embolie pulmonaire, d'une maladie rare, l'hypertension artérielle pulmonaire, ou de maladies pulmonaires plus fréquentes comme la broncho-

pneumopathie obstructive chronique et l'emphysème. L'hypertension pulmonaire secondaire à ces conditions pathologiques se caractérise par une élévation de la résistance à l'écoulement du sang susceptible de dépasser la force de contraction du ventricule droit créant ainsi une insuffisance fonctionnelle. Enoncé de cette manière, les choses paraissent simples. Il n'en est rien et beaucoup de choses restent à découvrir dans l'insuffisance ventriculaire droite qui est donc l'objet de notre recherche, et ce d'autant que les traitements actuels utilisés dans le traitement de l'hypertension (artérielle) pulmonaire sont loin d'être toujours satisfaisants.

### O.C. Comment avez-vous abordé le problème ?

**Dr C.D.** Pour reproduire ce qui se passe en cas d'insuffisance ventriculaire droite, nous avons utilisé deux modèles expérimentaux. Le premier est un modèle de défaillance ventriculaire droite *persistante* consécutive à une surcharge aiguë provoquée par une constriction transitoire de l'artère pulmonaire chez des chiens, ce qui entraîne une brusque augmentation de la résistance à l'expulsion du sang pour le ventricule droit et une insuffisance fonctionnelle aiguë. Dans notre deuxième modèle expérimental, la défaillance du ventricule droit est provoquée par une dérivation pratiquée entre une artère systémique et l'artère pulmonaire chez des porcelets, provoquant une hypertension artérielle pulmonaire et donc une surcharge de travail pour le ventricule droit. On se trouve également après six mois du maintien de cette dérivation dans une situation d'insuffisance ventriculaire droite qui dans ce deuxième modèle est *chronique*.

Ces modèles expérimentaux nous ont permis de procéder à des mesures complexes relatives au couplage ventriculo-artériel dont le concept peut être résumé comme suit : l'interaction entre le ventricule et le réseau vasculaire est un déterminant majeur de la performance du ventricule considéré. L'évaluation du couplage ventriculo-artériel grâce à la mesure de l'élastance ventriculaire en fin de contraction comme reflet de la contractilité et de l'élastance artérielle, en tant qu'indice de post-charge du ventricule globalement assimilable à la résistance, permet de mesurer cette interaction via le calcul de leur rapport. L'élastance se définit comme étant le rapport de la variation de pression à la variation de volume dans une enceinte à paroi plus ou moins élastique (en l'occurrence le ventricule droit) sur laquelle s'exerce cette variation de pression.

### O.C. Sans trop entrer dans des détails techniques qui dépasseraient le cadre de cet entretien, pourriez-vous nous résumer les conclusions auxquelles vous êtes arrivées à l'issue de votre étude ?

**Dr L.D.** Grâce à ce travail, nous avons contribué à une

meilleure compréhension des mécanismes responsables des altérations du fonctionnement du ventricule droit en cas de défaillance. Par exemple, nous avons pu mettre en évidence une activation de processus inflammatoires et de mort cellulaire programmée (ou apoptose), et ce dans les deux modèles expérimentaux, l'un simulant une insuffisance ventriculaire droite aiguë (chez les chiens), l'autre une insuffisance ventriculaire droite chronique (chez les porcelets). Cette constatation renforce la notion qu'il existe des anomalies biologiques similaires tant dans l'insuffisance cardiaque aiguë que chronique et que les mesures faites dans le cadre du concept de couplage ventriculo-artériel sont un bon indicateur de la fonction du ventricule droit. D'autre part, nous avons pu montrer que l'administration d'époprosténol (un médicament actuellement utilisé dans le traitement des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire) est associée à une diminution de la mort cellulaire programmée (ou *apoptose*) des cellules cardiaques et des phénomènes inflammatoires observés dans le cas de l'insuffisance ventriculaire droite aiguë et que cela pourrait donc contribuer à améliorer l'état de malades souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire. A noter que quand on parle d'hypertension pulmonaire, il ne s'agit pas d'hypertension artérielle telle qu'on la rencontre au quotidien (« *Docteur, pourriez-vous prendre ma tension ?* »). L'hypertension pulmonaire se situe comme son nom l'indique dans les artères pulmonaires, qui relient le cœur droit aux poumons et qui ramènent le sang venant de la périphérie du corps par le système veineux vers les poumons, où il se débarrasse du dioxyde de carbone produit par le métabolisme cellulaire au niveau des tissus et se recharge en oxygène.

Nous comptons utiliser nos deux modèles expérimentaux pour poursuivre nos recherches sur la compréhension des mécanismes responsables du développement de la défaillance du ventricule droit et sur l'évaluation de l'efficacité sur le muscle cardiaque d'autres médicaments employés dans les cas d'hypertension artérielle pulmonaire, avec l'espoir d'ouvrir ainsi de nouvelles voies thérapeutiques.■

Dr Pierre Stenier