

RECHERCHE
FINANCÉE
PAR LE FONDS

L'insuffisance rénale et cardiaque

| Docteur Jean-Marie SEGERS, journaliste médical

La mise en place d'une fistule artérioveineuse (FAV) reste jusqu'à présent la procédure classique d'accès vasculaire en cas de dialyse pour insuffisance rénale. Toutefois, une défaillance primaire de la FAV n'est pas rare, rendant celle-ci inutilisable et nécessitant le recours à d'autres techniques et à de nouvelles interventions.

Le bon fonctionnement de la FAV provoque par ailleurs une augmentation non négligeable du débit sanguin qui surcharge le cœur, pouvant provoquer à terme une *insuffisance cardiaque*. Jef Van den Eynde, chercheur à la KULeuve, tente de mieux comprendre la pathophysiologie de ces deux types de complication, en espérant par la même occasion mettre au point de nouvelles approches thérapeutiques.

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique dont les causes peuvent être aussi bien structurelles que fonctionnelles. Elle frappe environ 26 millions de personnes de par le monde. En Europe, la prévalence de cette affection atteint un taux d'environ 1 à 2%. Toutefois, celle-ci augmente avec l'âge, passant de 1% avant 40 ans à plus de 10% chez les octogénaires.

L'insuffisance cardiaque va souvent de pair avec d'autres affections. En effet,

selon une étude chez plus de 100.000 personnes, il apparaît qu'environ 60% des patients souffrant d'insuffisance cardiaque présente également une insuffisance rénale chronique de moyenne ou grande importance. Le cœur et les reins sont des organes étroitement liés, partageant plusieurs mécanismes pathophysiologiques. C'est ainsi que l'on parle d'un *'syndrome cardiorénal'*, dont le traitement n'est pas évident, en partie à cause du fait que les médicaments actuels pour l'insuffisance cardiaque peuvent nuire à la fonction rénale.

Interaction

L'approche thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chez les patients souffrant également d'insuffisance rénale chronique et traités par dialyse confronte le praticien à un véritable défi. Généralement les FAV relient la veine *céphalique* à l'artère *radiale* ou, moins souvent, la veine *basilique* à l'artère *brachiale*, au niveau du bras non dominant. La fistule soumet la

LES VEINES DE L'AVANT-BRAS

veine à une forte pression sanguine, ce qui élargit son diamètre et produit une série de transformations morphologiques.

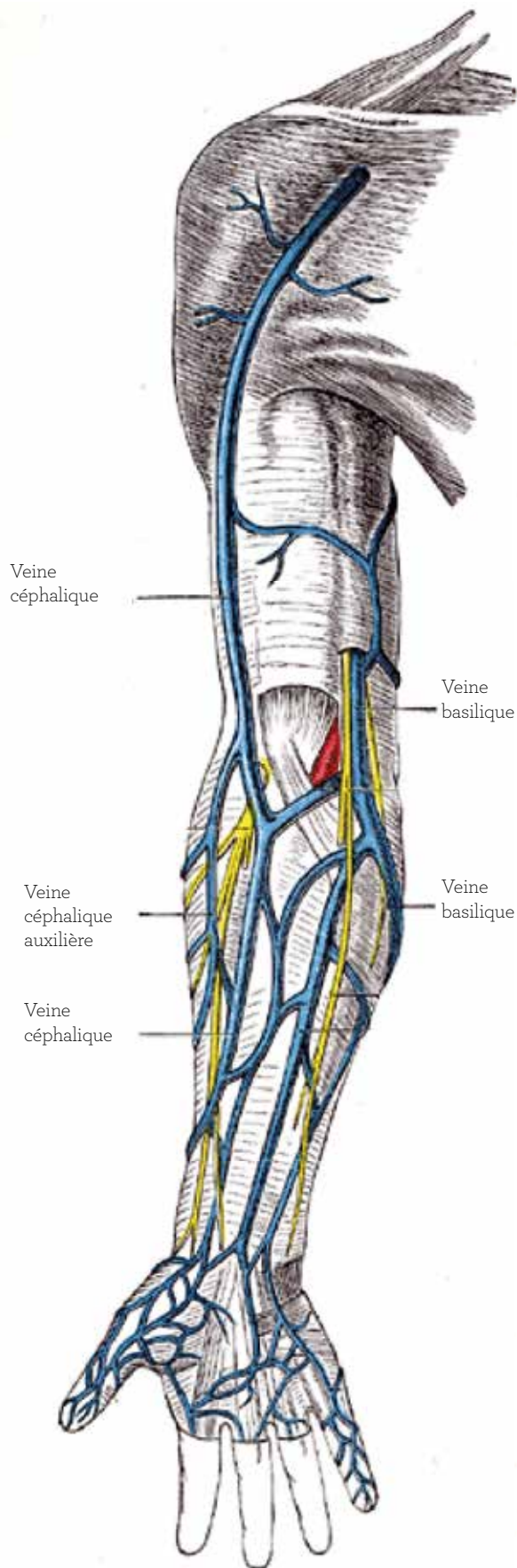
“Les FAV provoquent deux complications importantes: une défaillance fonctionnelle de la fistule et l’insuffisance cardiaque”, nous explique Jef Van den Eynde.

“Chez environ 27% des patients la FAV est finalement inutilisable suite à une *hyperplasie néointimale*¹, entraînant son obstruction. D’autre part, la surcharge du débit sanguin peut mener à terme à l’insuffisance cardiaque.

Selon une étude récente, 43% des patients avec FAV développe à terme une insuffisance cardiaque.” Si la FAV reste la meilleure façon d’obtenir un bon flux sanguin pour les patients en dialyse chronique, les FAV larges peuvent entraîner une baisse de la résistance vasculaire, une augmentation du retour veineux et du débit cardiaque, prémises d’une insuffisance.

Puisque les patients souffrant d’insuffisance rénale ont souvent des problèmes cardiaques, la surcharge due à la FAV ne peut qu’aggraver la situation. Jusqu’à présent, la plupart des insuffisances cardiaques sont traitées par des bêtabloquants et par des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. Mais pour les patients souffrant d’insuffisance rénale ces médicaments ne sont pas très indiqués et peuvent même avoir une action négative.

D’autres produits par contre, tels que la trimetidine, le dichloracétate et la metformine, ont une action favorable sur le métabolisme cardiaque, mais pas sur la circulation sanguine ni sur la stimulation *neurohumorale* de la fonction cardiaque. Si ces produits ne sont pas encore utilisés couramment en clinique, ils paraissent très prometteurs du point de vue pathophysiologique pour les patients en dialyse avec FAV.

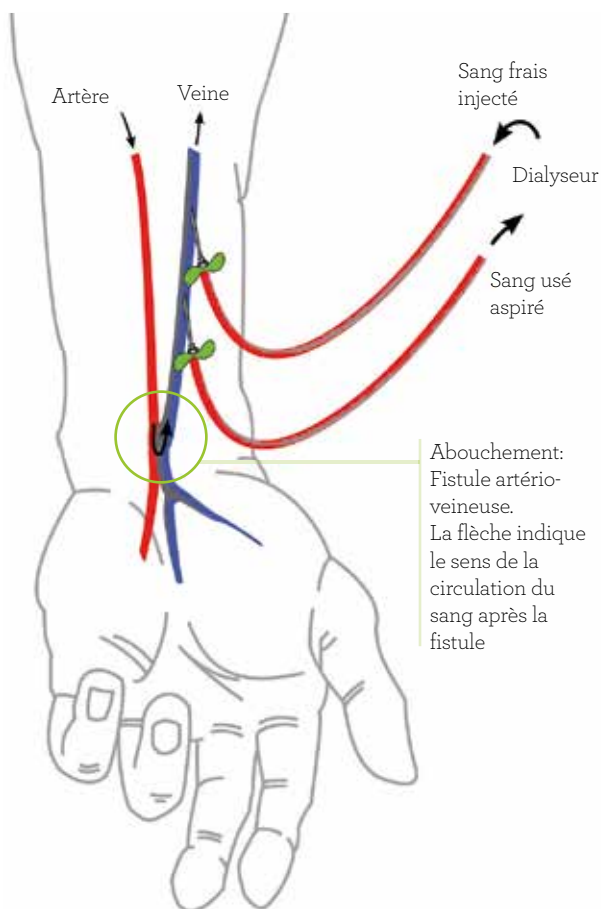


¹ Cicatrisation hypertrophique siégeant dans l’intima de la paroi du vaisseau

Le cœur et les reins sont des organes étroitement liés. Près de 60% des insuffisants cardiaques souffrent d'une insuffisance rénale. 43% des patients sous dialyse avec fistule artériovoineuse développent à terme une insuffisance cardiaque.



TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE : LA DIALYSE AVEC FISTULE ARTÉRIO-VEINEUSE



Le rôle principal du rein est de maintenir un équilibre en électrolytes (sodium, potassium, calcium) et en eau dans l'organisme ainsi que d'éliminer les produits de déchet du sang (urée, acide urique).

La dialyse vise à suppléer une fonction rénale défaillante. Pour permettre la pose ponctuelle de circuits de circulation extra-corporelle lors d'un traitement par hémodialyse (dialyse par le bras), le chirurgien a recours à la fistule artériovoineuse afin d'aboucher une veine du bras dans une artère. Cet abouchement permet d'augmenter le débit à ce niveau, d'obtenir une dilatation veineuse importante ainsi qu'une augmentation de la résistance de la paroi de la veine (elle prend un aspect d'artère).

Alors que le cathéter est posé obligatoirement sur une grosse veine -fémorale ou jugulaire- dite "centrale" c'est-à-dire proche du cœur et dans laquelle la pression du sang est suffisante pour supporter l'aspiration de la pompe, la fistule présente l'avantage de permettre la cicatrisation entre les séances et par conséquent de diminuer le risque d'entrée de germes infectieux.



Expérimentation animale

Afin de mieux comprendre les mécanismes pathophysiologiques de l'atteinte cardiaque chez les patients sous dialyse avec FAV, et trouver de nouvelles méthodes préventives et thérapeutiques, le Laboratoire Expérimental de Chirurgie Cardiaque de la KU-Leuven (Département des Sciences Cardiovasculaires) a mis au point un modèle animal reproduisant cette pathologie.

Jef Van den Eynde: “Les deux volets de notre recherche se réfèrent aux deux complications les plus importantes chez les patients dialysés. Le premier volet concerne l'étude des causes d'obstruction des FAV, ainsi que l'élaboration de médicaments pour la traiter. Le deuxième se penche sur le phénotype cardiaque du modèle animal, y compris les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles du coeur à l'aide d'IRM et de FDG-PET scans, ainsi que des analyses moléculaires parmi lesquelles le séquençage de l'ARN. C'est ce 2^{ème} volet de notre recherche qui est

financé par une bourse du Fonds pour la Chirurgie Cardiaque. En étudiant à la fois le coeur et les reins, nous obtenons de meilleures informations sur l'interaction complexe entre les deux organes. Dans la pratique médicale on constate d'ailleurs souvent que certains médicaments ont une action bénéfique sur un organe, tout en ayant un effet délétère sur un autre.”

....

Les recherches de Jef Van den Eynde sont financées par votre Fonds à hauteur de 20.000 €

....

“Pour cette étude, nous avons mis au point un nouveau modèle animal faisant usage de rats. Un premier groupe d'animaux subit une *néphrectomie* partielle (quatre cinquièmes), un modèle classique pour l'étude de l'insuffisance rénale chronique. Dans un deuxième groupe on procède, en plus de la *néphrectomie*, à une FAV end-to-side de la veine jugulaire à l'artère carotide, un procédé qui se rapproche bien de la situation

des patients dialysés. Enfin, le 3^{ème} groupe, le groupe de contrôle, ne subit aucune de ces deux interventions. Après trois semaines, dans chaque groupe la moitié des animaux subit des prélèvements de tissu, tandis que l'autre moitié est suivie durant dix semaines supplémentaires.”

Ce modèle permet autant l'étude de la FAV que celle du coeur, ainsi que l'interaction entre les deux. L'étude histologique des fistules artérioveineuses se concentre particulièrement sur l'hyperplasie néointimale, l'angiogenèse et la prolifération des cellules musculaires lisses. L'examen histologique du coeur cible la présence éventuelle de coronaropathie et de fibrose cardiaque, sans oublier une étude fonctionnelle approfondie.

Un dernier volet de l'étude est consacré à l'action de quelques médicaments sur le métabolisme cardiaque, tels que la trimétazidine, le dichloracétate et la metformine, dont l'action bénéfique semble très prometteuse. ■



Supermotivé par la recherche

| Docteur Jean-Marie SEGERS, journaliste médical



Jef Van den Eynde poursuit actuellement ses recherches à Baltimore (USA) au Helen B. Taussig Heart Center du Johns Hopkins Hospital.

Cette étude a débuté en 2018, avec un premier objectif centré sur la défaillance des fistules artériovoineuses.

“Dès le début de l’année suivante en 2019, nous avons commencé les recherches concernant l’insuffisance cardiaque. L’année passée en 2020 nous avons réalisé le séquençage de l’ARN, dont nous analysons actuellement les résultats. Ces données doivent nous permettre d’explorer et de valider de nouvelles voies pathophysiologiques. Le projet se poursuivra jusqu’en 2023,” ajoute Jef Van den Eynde.

Cette étude est l’oeuvre d’un jeune étudiant en médecine, qui en est à la fois l’initiateur et le réalisateur.

Dès sa première année de médecine il s’est lancé dans la recherche. Il a profité des possibilités offertes par le ‘*Leuvense Vereniging voor Student-Onderzoekers*’ (LVSO) qui encourage la recherche auprès des étudiants et les met directement en contact avec les professeurs. Après avoir collaboré à quelques projets, Jef Van den Eynde a été reçu en 2018 comme participant au *Programme d’Honneur* de la Faculté de Médecine.

Dans le courant de la 2^{ème} année de ce programme, il a élaboré lui-même le modèle animal et le protocole de l’étude. Il s’est attelé à la microchirurgie, a contacté des promoteurs pour le projet et mis au point un crowd funding pour son financement. De fil en aiguille, le Département des Sciences Cardiovasculaires s’est de plus en plus intéressé à sa recherche, tandis que les laboratoires de Pneumologie et de Néphrologie lui ont proposé leur collaboration.

“J’espère terminer ce travail par une publication à la fin de mes études de médecine. Si je garde un intérêt pour plusieurs aspects de la médecine cardiovasculaire, mon attention se porte progressivement sur les cardiopathies congénitales en particulier. Puisque celles-ci sont souvent associées à des altérations de la fonction rénale, le projet actuel portera probablement ses fruits dans ma future carrière médicale,” dit le jeune et enthousiaste étudiant-chercheur. ■