



## Liaisons dangereuses entre le cœur et les reins

### Une autre vision de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée associée au syndrome métabolique

| Jean-Paul VANKEERBERGHEN, journaliste scientifique

**L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est une pathologie complexe à évolution progressive et silencieuse, pour laquelle les traitements efficaces font encore cruellement défaut. Chez les patients présentant un syndrome métabolique (associant diabète, dyslipidémie, obésité, hypertension artérielle), veiller à surveiller la fonction rénale devrait être réalisé précocement, avant même que la fonction cardiaque ne se détériore. Le couple cœur-rein semble en effet jouer un rôle central dans l'évolution de cette pathologie.**

Parmi les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance cardiaque reste un lourd fardeau, aussi bien pour les malades que pour le système de soins de santé. Il s'agit en fait d'une maladie chronique, évolutive, qui découle des difficultés du cœur à assurer sa fonction de pompe. Cette maladie s'installe discrètement, souvent sans symptômes pendant plusieurs années et finit par devenir très invalidante, nécessitant de nombreuses hospitalisations et réduisant considérablement la qualité et l'espérance de vie des patients.

L'insuffisance cardiaque est très répandue et bien souvent trop tardivement diagnostiquée, expliquant le terme d'*épidémie silencieuse* récemment associée à cette pathologie. Son incidence, en Belgique, est de 15.000 nouveaux cas par an et elle concerne environ 250.000 personnes. Touchant principalement les personnes de plus de 65 ans, elle altère considérablement leur qualité de vie et

est la première cause d'hospitalisation. Une prise en charge précoce est indispensable car il s'agit d'une pathologie mortelle au pronostic sombre. La moitié des malades meurent en effet dans les cinq ans après le diagnostic.

L'insuffisance cardiaque est le résultat d'un dysfonctionnement du muscle cardiaque, qui ne parvient plus à assurer un débit sanguin suffisant pour irriguer l'ensemble de l'organisme. Il en résulte une diminution de la capacité à l'effort. Le patient est essoufflé d'abord à l'effort et ensuite au repos, avec une sensation de fatigue généralisée. Cet état s'accompagne d'un gonflement des chevilles et parfois des jambes. En effet, comme le cœur pompe moins de sang, un liquide excédentaire s'accumule dans l'organisme, en particulier dans les poumons, provoquant des difficultés respiratoires, et dans les jambes. En outre, les reins souffrent de la mauvaise circulation du sang et produisent moins d'urine, ce qui accroît encore le liquide excédentaire

.....

**Avec 15.000 nouveaux cas chaque année, l'insuffisance cardiaque touche environ 250.000 personnes en Belgique. La forme à fraction d'éjection préservée (HFpEF) en représente environ la moitié des cas. Leur prise en charge est difficile car peu de traitements ont montré leur efficacité.**

.....

**La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est d'environ 60% chez l'adulte normal et se calcule comme suit:**

**FEVG = fraction d'éjection (en %)**  
**VES = volume d'éjection systolique**  
**VTD = volume télédiastolique**

$$\text{FEVG (\%)} = \frac{\text{VES}}{\text{VTD}} \times 100$$

**Le volume d'éjection systolique (VES) est la différence entre le volume télédiastolique (du ventricule plein, noté VTD) et le volume télésystolique (du ventricule vidé par la contraction de son muscle, noté VTS):**

$$\text{VES} = \text{VTD} - \text{VTS}$$

accumulé dans l'organisme. Tout cela aggrave la difficulté du cœur à travailler correctement, et donc l'insuffisance cardiaque sous la forme d'un cercle vicieux reflétant les liaisons dangereuses entre le cœur et les reins.

### **Fraction d'éjection réduite ou préservée**

Il existe plusieurs formes d'insuffisance cardiaque classées selon la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Lorsque le cœur est trop faible pour pomper le sang efficacement, c'est-à-dire lorsque le ventricule gauche n'éjecte pas assez de sang dans l'aorte suite à un défaut de contractilité, on parle alors d'**insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite** (ou HFrEF pour *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*) caractérisée par une FEVG inférieure ou égale à 40%, correspondant à une **dysfonction systolique du ventricule gauche**.

Lorsque le ventricule gauche est trop rigide pour se remplir adéquatement mais qu'il garde sa capacité d'éjection (FEVG supérieure ou égale à 50%), on parle d'**insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée** (ou HFpEF pour *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*), correspondant à une **dysfonction diastolique du ventricule gauche**.

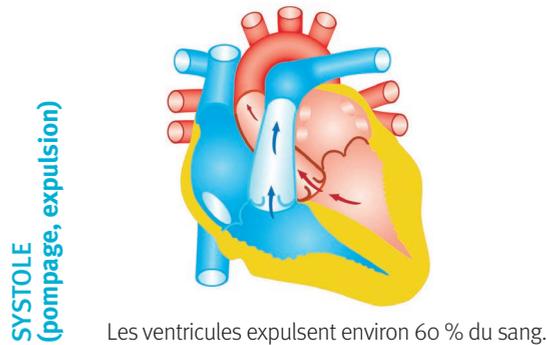
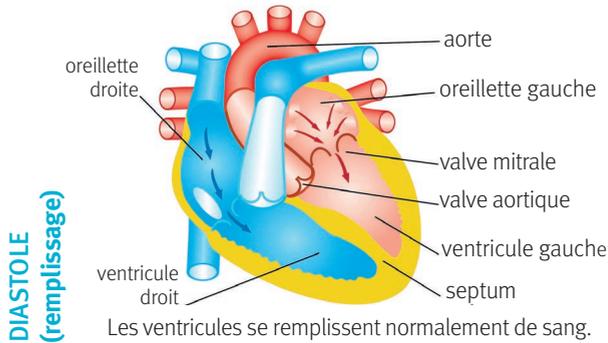
**Qu'est-ce que la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ?** Elle correspond au volume de sang éjecté dans l'aorte par le ventricule gauche lors de chaque contraction cardiaque (appelé le **volume d'éjection systolique**) par rapport à ce qu'il contenait avant de se contracter. Elle permet de caractériser à chaque battement cardiaque l'efficacité du cœur à pomper le sang sous forme d'un « rendement » exprimé en pourcentage (%). Le débit cardiaque est influencé à la fois par la fréquence cardiaque et par ce volume d'éjection systolique. Celui-ci est égal à la différence entre le **volume télédiastolique** ventriculaire gauche, correspondant au volume à la fin du remplissage du ventricule par le sang,

et le **volume télésystolique** ventriculaire gauche, correspondant au volume résiduaire dans le ventricule gauche après sa vidange de sang suite à sa contraction. La **fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)** est donc le rapport entre le volume d'éjection systolique et le volume télédiastolique multiplié par 100 pour être exprimé en %. Plus ce rapport est élevé, meilleur est le débit cardiaque pour une même fréquence cardiaque. Une valeur normale de FEVG se situe autour de 60%, avec des variations pouvant aller entre 50 et 70%. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, on parle de fraction d'éjection réduite quand ce rapport est inférieur ou égal à 40%. S'il reste égal ou supérieur à 50%, on parle d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Dans ce cas, le cœur est toujours en mesure d'éjecter un pourcentage suffisant du sang qu'il reçoit, mais le volume d'éjection systolique est réduit suite à un défaut de distensibilité du ventricule gauche (cf schéma ci-contre).

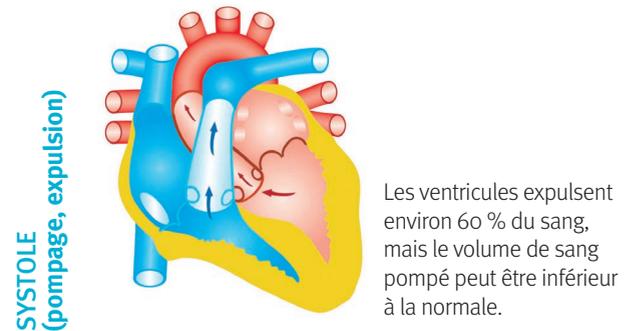
« L'HFpEF reste un enjeu majeur dans le domaine de la cardiologie. C'est en effet une forme d'insuffisance cardiaque de plus en plus fréquente notamment vu les comorbidités cardiovasculaires et le vieillissement de la population générale, difficile à diagnostiquer et pour laquelle la médecine manque encore de médicaments efficaces pour la soigner. En trouver est un des grands enjeux actuels de la recherche fondamentale et clinique en cardiologie, » souligne Umair Sheikh Mohammad, qui consacre sa thèse à cette pathologie au sein du Laboratoire expérimental en soins intensifs de la Faculté de Médecine de l'ULB dans l'équipe des Pr Laurence Dewachter et Céline Dewachter. « Outre son lien avec le vieillissement et le fait qu'elle touche de manière plus importante les femmes, l'HFpEF est favorisée par de multiples comorbidités cardiovasculaires, notamment liées au mode de vie, parmi lesquelles le **syndrome métabolique** est un facteur de risque majeur. Ce syndrome affecte une part

## L'INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE

## COEUR NORMAL



## DYSFONCTION DIASTOLIQUE



croissante de la population. Il se définit par la présence, chez un individu, d'au moins trois des caractéristiques suivantes : une accumulation de graisse abdominale (également appelée obésité centrale), une obésité, une hypertension artérielle systémique, des taux anormalement élevés en lipides avec une proportion faible de « bon » cholestérol (HDL-cholestérol) et une glycémie à jeun anormalement élevée (soit supérieure à 1 g/L). »

.....  
**La HFpEF concerne surtout les personnes âgées et plus souvent les femmes. Elle est favorisée par le mode de vie, en particulier par le syndrome métabolique qui affecte une part croissante de la population.**  
 .....

« L'HFpEF est une pathologie fréquente, représentant environ la moitié des cas d'insuffisance cardiaque et touchant principalement les personnes âgées, poursuit Umair Sheikh Mohammad. Elle se caractérise par des symptômes d'insuffisance

cardiaque malgré une FEVG normale, traduisant une altération du remplissage du cœur due à une rigidité accrue du muscle cardiaque ». « Le diagnostic de l'HFpEF est complexe, car l'échocardiographie peut être normale. Pour affiner le diagnostic, d'autres examens cliniques plus poussés, comme une échocardiographie d'effort et/ou un cathétérisme cardiaque droit et/ou gauche, doivent parfois être réalisés dans un centre spécialisé en insuffisance cardiaque. Cette maladie est associée à un pronostic sombre, avec une morbi-mortalité élevée et une forte prévalence de comorbidités, telles que l'hypertension artérielle systémique, le diabète ou l'obésité, qui en aggravent l'évolution clinique. Les options thérapeutiques restent limitées, car peu de traitements ont démontré une efficacité significative sur le pronostic des patients, ce qui rend la prise en charge difficile et justifie l'urgence de la recherche dans ce domaine. L'augmentation de la prévalence de l'HFpEF, son impact sur la qualité de vie et le coût pour la société soulignent l'importance de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et de

développer de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques. »

**Un modèle expérimental unique mimant fidèlement l'évolution de l'HFpEF chez les patients présentant un syndrome métabolique**

Umair Sheikh Mohammad prend le relais de Géraldine Hubsch qui, au cours de sa thèse de doctorat réalisée dans la même équipe<sup>1</sup> de recherche et brillamment soutenue en août 2023, a développé un modèle expérimental unique et original d'HFpEF lui ayant permis de caractériser les mécanismes physiopathologiques à la base de la pathogenèse des anomalies cardiaques et de l'hypertension pulmonaire associées à l'HFpEF.<sup>2</sup>

En induisant un syndrome métabolique chez des rats via l'administration d'un régime riche en graisses (mimant la consommation de « malbouffe » ou de junk food), les comorbidités observées chez les patients souffrant d'HFpEF (incluant une obésité associée à une hypertension artérielle systémique,

<sup>1</sup> En collaboration avec la clinique d'insuffisance cardiaque et d'hypertension pulmonaire du HUB-Hôpital Erasme ( Pr J.-L. Vachiery et C. Dewachter)

<sup>2</sup> Voir l'article consacré au travail de G. Hubsch dans Objectif Cœur n° 78 de septembre 2023.

une dyslipidémie et une insulino-résistance) ont conduit au développement d'une HFpEF chez les rats, mimant fidèlement l'évolution clinique de la maladie. Ce travail, qui avait également reçu le soutien financier du Fonds pour la Chirurgie Cardiaque, a permis de développer un modèle proche de la clinique, ce qui n'avait jamais pu être développé auparavant et manquait pour comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués et tester de nouveaux agents thérapeutiques potentiels.<sup>2,3</sup>

Sous la guidance des Pr Laurence et Céline Dewachter, Umair Sheikh Mohammad reprend ce modèle expérimental d'HFpEF associée au syndrome métabolique, basé sur l'usage de deux souches de rats, les uns prédisposés à l'obésité (OP), qui reçoivent un régime riche en graisses, et les autres résistants à l'obésité (OR), soumis à un régime standard utilisés comme contrôles. Ces régimes sont appliqués sur des laps de temps variables afin d'évaluer l'impact du vieillissement sur le développement de l'HFpEF.

### Des atteintes rénales avant l'apparition des anomalies cardiaques dans la HFpEF

Les premiers résultats de cette recherche apportent déjà des informations intéressantes. « Deux biomarqueurs, la **créatinine** et la **cystatine C**, ont révélé la présence d'une insuffisance rénale chronique chez les rats présentant une HFpEF, c'est-à-dire les rats ayant reçu le régime riche en graisses durant 12 mois et chez lesquels nous avons également mis en évidence une hypertension pulmonaire et une dysfonction du cœur droit, explique Umair Sheikh Mohammad.

Ces résultats renforcent la pertinence de notre modèle, qui reproduit fidèlement les caractéristiques cliniques observées chez les patients. Nous avons également étudié un marqueur plus spécifique des lésions rénales : la **KIM-1** (Kidney Injury

Molecule-1), qui est reconnue pour sa sensibilité. La KIM-1 a mis en évidence des atteintes rénales non seulement à douze mois, mais également dès quatre mois de régime riche, suggérant une atteinte rénale précoce, avant que des anomalies n'apparaissent au niveau cardiaque. » Des analyses histologiques (des tissus biologiques) et moléculaires réalisées en parallèle ont révélé un état inflammatoire du tissu rénal, des altérations structurelles marquées ainsi qu'une augmentation de la mort cellulaire, et ce dès quatre mois de régime riche en graisses, soit avant même le diagnostic de l'HFpEF chez les rats.



### Les premiers résultats suggèrent une atteinte rénale précoce dès 4 mois de régime riche en graisses.

Cette étude se poursuivra suivant deux axes de recherche : une approche thérapeutique *in vivo* ainsi qu'une étude mécanistique *in vitro*.

La première approche, **in vivo**, consistera à utiliser le modèle expérimental d'HFpEF pour tester des traitements, en particulier avec les inhibiteurs du Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) et les agonistes des récepteurs du Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), afin d'en identifier les effets sur la fonction rénale et la fonction cardiaque dans l'HFpEF. Les **inhibiteurs SGLT2** sont des antidiabétiques oraux, des glifozines, qui réduisent la glycémie en freinant la réabsorption du glucose par les reins et

qui favorisent ainsi son excrétion urinaire. Les **agonistes des récepteurs du GLP-1** sont des molécules qui imitent le GLP-1, une hormone naturelle qui contribue à augmenter la sécrétion d'insuline et à inhiber l'hormone qui accroît la glycémie, le glucagon. Les inhibiteurs SGLT2 sont actuellement le traitement de référence pour le traitement de l'HFpEF, présentant un bénéfice cardiovasculaire et réduisant les hospitalisations des patients. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 améliorent les symptômes et la capacité à l'effort des patients souffrant d'HFpEF associée à l'obésité, mais ne sont pas encore considérés comme traitement de référence pour les patients.

« Notre objectif est d'administrer ces traitements précocement dès le moment où apparaissent les premières lésions rénales, afin d'évaluer leur capacité à prévenir l'évolution de l'HFpEF lors d'une administration très précoce. En cas de résultats positifs, cela ouvrirait la voie à une prise en charge précoce, qui pourrait être ciblée sur la fonction rénale des patients présentant un syndrome métabolique, à risque d'HFpEF. »

Le deuxième volet vise à caractériser **in vitro** les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le développement des anomalies présentes dans les cellules rénales dans l'HFpEF. « Cette partie du projet de recherche, précise Umair Sheikh Mohammad, nous permettra également de mieux comprendre le mode d'action des inhibiteurs de SGLT2 dans le contexte de l'HFpEF. » ■

.....  
**25.000 €**,  
 c'est le montant accordé par  
 le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque à  
 cette recherche prometteuse pour  
 les patients atteints d'HFpEF.  
 .....

<sup>2</sup> Hubesch et al. *Frontiers in Cardiovasc Med.* 2022; 8: 809883.

<sup>3</sup> Hubesch et al. *J Am Heart Assoc.* 2024; 13(11): e052201.

## PORTRAIT



Umair Sheikh Mohammad, entouré des Pr Laurence et Céline Dewachter, ULB

## La recherche, un travail d'équipe

La science l'attire depuis l'enfance: découvrir ce que cache le corps et comprendre les mécanismes qui en assurent le fonctionnement ont toujours été pour lui des mystères à élucider. Umair Sheikh Mohammad a su très tôt qu'il se dirigerait vers un domaine scientifique.

### OBJECTIF CŒUR : Comment en êtes-vous venu à la recherche ?

❖ **Umair Sheikh Mohammad** : La recherche m'a été suggérée par différents professeurs de mon école secondaire, mais aussi à travers les nombreux salons du SIEP auxquels j'ai participé plus jeune.

Mon parcours se serait probablement arrêté au niveau du master si je n'avais pas eu la chance de rencontrer les professeurs Laurence et Céline Dewachter, qui m'ont accueilli dans leur laboratoire et m'ont accordé leur confiance pour poursuivre le projet de thèse initié par le Dr Géraldine Hubesch, que j'avais déjà suivi lors de mon mémoire de master.

Mes parents aussi m'ont toujours soutenu dans ma carrière scientifique, tout comme ma compagne, qui a été — et demeure — un appui précieux tout au long de ma thèse. Ma religion a également joué un rôle fondamental, m'apportant force, persévérance et un cadre de valeurs qui m'ont guidé à chaque étape de mon parcours. Sans leur soutien, je n'aurais jamais eu le courage de poursuivre.

### O.C. : Pourquoi la cardiologie et ce domaine de recherche en particulier ?

❖ **U. Sheikh Mohammad** : Mon intérêt pour la cardiologie m'a été transmis par la Pr Céline Dewachter, qui fut mon enseignante en physiopathologie durant mon parcours universitaire. Ce fut mon premier véritable contact avec cette discipline. Il a été suivi d'un stage d'un mois au sein du laboratoire de la Pr Laurence Dewachter, lequel est devenu depuis mon laboratoire de cœur et le lieu où je poursuis aujourd'hui ma thèse.

### O.C. : Qu'est-ce qui vous plaît dans votre pratique professionnelle ? Quel est le plus beau souvenir de votre parcours ?

❖ **U. Sheikh Mohammad** : Ce qui me plaît le plus dans ma thèse, c'est la richesse des rencontres qu'elle m'offre dans le domaine de la recherche. Certaines se transforment en amitiés, d'autres en collaborations scientifiques et parfois en partenariats de longue durée. J'ai aussi la chance d'évoluer dans un laboratoire où l'échange et la discussion sont encouragés, où chaque personne compte et où chaque opinion est entendue. Cet environnement

bienveillant me permet d'avancer sereinement et de poursuivre mes travaux dans les meilleures conditions. Quant à mes plus beaux souvenirs, ils sont nombreux, mais je réalise qu'ils ont tous en commun d'avoir été partagés avec mon équipe. Sans eux, ma recherche n'aurait jamais atteint le niveau d'avancement qu'elle connaît aujourd'hui.

### O.C. : Des difficultés dans votre pratique ? Un conseil aux jeunes ?

❖ **U. Sheikh Mohammad** : La plus grande difficulté rencontrée par de nombreux chercheurs est l'obtention de financements. En recherche, faire avancer la science ne se résume pas à avoir une bonne idée ou une équipe compétente : il faut aussi financer les doctorants et post-doctorants, ainsi que le matériel nécessaire aux travaux quotidiens. Aux jeunes qui souhaitent s'engager dans la recherche, je dirais qu'il n'existe pas de plus grande satisfaction que de savoir que le travail fourni contribuera à améliorer la vie de milliers de personnes. Cet avancement n'est jamais le fruit d'un effort solitaire, mais bien d'un travail collectif. ■