

Objectifcœur

trimestriel n° 71 | décembre 2021 | Bureau de dépôt Liège X | P 401039

FONDS POUR LA CHIRURGIE CARDIAQUE
progresser par la recherche



DOSSIER

La chémérine dans l'hypertension artérielle

- 3 Quel est le rôle de la chémérine dans l'HTAP?
- 6 Portrait: une passion, la recherche scientifique
- 8 Pistes pour le traitement de la sténose aortique
- 10 Portrait: de la recherche à la clinique et vice et versa
- 11 Lu pour vous: coeur de femmes
- 14 Qu'est-ce qu'un produit "naturel"?

ÉDITO

Chers amis lecteurs,

La chémérine joue un rôle dans le contrôle de la pression artérielle systémique. Mais quels sont ses effets sur la circulation pulmonaire et sur la pathogénèse de l'hypertension artérielle pulmonaire, cette maladie rare et grave, incurable à ce jour ? C'est la question posée par la recherche d'Aliénor Hanthazi menée à l'ULB avec le soutien de votre Fonds.

La sténose de la valve aortique entraîne une hypertrophie ventriculaire puis une insuffisance cardiaque. Elle touche environ 1 septuagénaire sur 8. Après chirurgie, la mortalité à 5 ans s'élève encore à plus de 30%. Le Pr Stéphane Heymans de la KUL cherche des marqueurs diagnostiques précoces ainsi qu'un traitement de l'hypertrophie et de la dysfonction cardiaque. Ses travaux sont financés par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque.

Lu pour vous: un article paru récemment dans le *Journal of the American College of Cardiology* insiste sur la différence de risque cardiovasculaire en fonction du sexe du patient. Selon les résultats d'une récente étude coréenne, évaluer la densité minérale osseuse permettrait de mieux identifier les femmes à risque accru de maladie cardiovasculaire. A suivre...

Dans le domaine de l'alimentation, le terme "naturel" incarne du positif. Il n'est pourtant pas un gage de sécurité. Nicolas Guggenbühl fait le point sur notre quête de naturalité bien comprise des industriels.

Avec toute notre reconnaissance pour votre fidèle soutien à la recherche,

Professeur Jean-Louis Leclerc,
Président

Rédacteur en chef: Jean-Louis Leclerc

Ont participé à ce numéro: Simone Bronitz, Eliane Fourré, Nicolas Guggenbühl, Pr Jean-Louis Leclerc, Dr Jean-Marie Segers, Jean-Paul Vankeerberghen.

Les articles n'engagent que leurs auteurs. Les textes édités par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque ne peuvent être reproduits qu'avec l'accord écrit et préalable de l'asbl, à condition de mentionner la source, l'adresse et la date.

Conception graphique: Eliane Fourré

Traduction: Dr Jean-Marie Segers, Dr Marc Sertyn

Crédits photographiques: AdobeStock: txakel (p 3), theevening (p 5), Lee (p 9), Wayhome Studio (p 11), VISTA by Westend61 (p 12), Christos Georgiou (p 13), Mathilde (p 14), Eliane Fourré (couv., p. 4, 6 et 8)

Distribution: Maria Franco Diaz

Fonds pour la Chirurgie Cardiaque asbl

BCE 0420 805 893

rue Tenbosch 11 - 1000 Bruxelles

T. 02 644 35 44 - F. 02 640 33 02

info@hart-chirurgie-cardiaque.org

www.fondspourlachirurgiecardiaque.be

Conseil d'Administration

Pr Georges Primo, *Président honoraire*

Pr Jean-Louis Leclerc, *Président*

Dr Martine Antoine

Dr Philippe Dehon

Mr Philippe Van Halteren

Pr Pierre Viart

Pr Pierre Wauthy

Nos publications

disponibles sur simple demande
(également en néerlandais)

.....
Collection "Votre cœur apprivoisé"

Le risque cardiovasculaire (2020)

.....
Trimestriel Objectif Cœur

avec le soutien de

UNE RECHERCHE SUBSIDÉE PAR LE FONDS

Quel est le rôle de la chémérine dans l'hypertension pulmonaire?

| par Jean-Paul Vankeerberghen, journaliste médical

Cette adipokine semble être impliquée dans cette maladie grave par son action sur les cellules endothéliales et musculaires lisses des vaisseaux sanguins. Seule ou parfois associée à d'autres substances, elle favoriserait la vasoconstriction et altérerait la vasorelaxation des vaisseaux pulmonaires. Elle y induirait également la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, ainsi que leur résistance à l'apoptose.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une pathologie dont on connaît encore mal tous les mécanismes. Les personnes atteintes de cette maladie rare, mais mortelle, ne bénéficient pas, pour l'instant, d'un traitement curatif efficace. Cette maladie affecte les artères pulmonaires de petit calibre par un épaississement de leurs parois et par une vasoconstriction (contraction) accrue, ce qui réduit leur diamètre interne. La conséquence en est une élévation de la pression sanguine dans ces vaisseaux.

Les artères pulmonaires, qui amènent le sang veineux dans les alvéoles des poumons pour l'y purifier et le charger en oxygène, forment un circuit sanguin qui connaît une pression plus basse que le circuit systémique, qui amène le sang dans tous les organes au départ du ventricule gauche.

Face à une pression plus élevée, le ventricule droit doit pomper plus fortement

pour envoyer le sang aux poumons. A la longue, les parois du ventricule droit s'épaississent et il s'hypertrophie, ce qui mène à une insuffisance cardiaque droite. La qualité de vie du patient en est alors lourdement affectée et le risque de décès accru. Le principal symptôme de l'HTAP est un essoufflement progressif à l'effort (dyspnée). Le malade peut aussi éprouver une sensation d'oppression thoracique, de la fatigue persistante ou des malaises.

Les traitements médicamenteux, par des vasodilatateurs notamment, permettent d'atténuer les symptômes, mais pas de guérir la maladie.

Les causes de l'HTAP sont très diverses. Dans la moitié des cas, elle se présente sous forme dite idiopathique (dont on ne connaît pas la cause) ou familiale.

Remodelage vasculaire

Les recherches de ces dix dernières années ont permis d'éclairer le mécanisme sous-jacent à l'HTAP: au niveau des



L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare mais grave et incurable à ce jour.

petites artères pulmonaires, on observe notamment une dysfonction et une prolifération des cellules de l'endothélium (la couche interne des vaisseaux, en contact avec le sang), ainsi qu'une prolifération des cellules musculaires lisses situées dans les parois vasculaires. Il en résulte un remodelage vasculaire qui se traduit par un rétrécissement progressif de la lumière des artères pulmonaires et un accroissement de la résistance vasculaire.

Ces dysfonctionnements sont liés à des anomalies cellulaires, notamment au niveau de l'endothélium, où on a pu observer une synthèse anormale de substances jouant un rôle important dans la régulation de la pression artérielle, comme une diminution du monoxyde d'azote (NO) ou une augmentation de l'endothéline, sécrétés par les cellules endothéliales. Des processus inflammatoires interviennent également.

En fait, les découvertes récentes dans la physiopathologie de la HTAP montrent que ces mécanismes sont complexes et dépendants de multiples facteurs

agissant sur l'homéostasie (régulation) de la circulation pulmonaire. Parmi tous ces facteurs jouant un rôle, on a récemment commencé à découvrir l'action d'une adipokine : la chémérine.

“ La chémérine est une substance qui a été initialement trouvée en 2007 dans le liquide d'ascite associé au cancer ovarien explique le Dr Aliénor Hanthazi. Mais, depuis lors, on a vu qu'elle était produite un peu partout dans le corps. Comme les autres adipokines, la chémérine est une cytokine produite, entre autres, par le tissu adipeux. Elle joue un rôle central dans la régulation du métabolisme énergétique et de la réponse immunitaire. Sa présence dans le sang est plus élevée en cas d'obésité ou de maladie inflammatoire. Plus récemment, on a pu montrer qu'elle joue un rôle dans le contrôle de la pression artérielle systémique, en agissant sur le tonus et le remodelage des artères systémiques.

Est-ce aussi le cas dans la circulation pulmonaire? Les deux circulations, pulmonaire et systémique, ont des points

ressemblants, notamment dans la morphologie des artères, mais elles ont aussi des différences. Par exemple, la circulation pulmonaire est à basse pression. Quels sont les effets de la chémérine sur la circulation pulmonaire et sur la pathogenèse de l'hypertension artérielle pulmonaire ? Tel est le but du travail de recherche que je mène depuis quelques années déjà. ”

Des souris et des rats

Aliénor Hanthazi est vétérinaire de formation. En 2014, après son master en médecine vétérinaire à l'Université de Liège, elle a commencé sa thèse sur la chémérine au sein du Laboratoire de physiologie et pharmacologie de l'Université libre de Bruxelles. Cette thèse qu'elle a soutenue le 3 septembre dernier en vue d'obtenir le titre de Docteur en Sciences biomédicales et pharmaceutiques s'intitule : “ Deciphering the contribution of chemerin signaling in the homeostasis of the pulmonary circulation”.

La chémérine interagit avec les cellules en se fixant sur trois récepteurs,



La chémérine semble renforcer l'action de médiateurs impliqués dans le développement de l'HTAP.

principalement sur celui dénommé CMKLR1 (chemokine like receptor 1). Ce récepteur a été identifié sur plusieurs types de cellules, en particulier sur les cellules endothéliales et musculaires lisses des vaisseaux, ainsi que sur les cellules inflammatoires. Or on sait que ces cellules jouent un rôle clé dans le développement de la HTAP.

Aliénor Hanthazi a mené ses recherches sur des rats et des souris de laboratoire. Sur les rats, elle a d'abord étudié les effets de la chémérine sur la réactivité des artères pulmonaires *in vitro* (expériences sur organes ou cellules en dehors de l'environnement, de l'organe vivant ou de la cellule et en conditions définies et contrôlées). Elle a aussi étudié les mécanismes impliqués dans le remodelage des artères pulmonaires, notamment la prolifération des cellules musculaires lisses. La réponse des artères pulmonaires a été comparée à celle de l'aorte thoracique (circulation systémique).

Ensuite, elle a mené une étude *in vivo* sur des souris dont certaines étaient transgéniques, déficientes en CMKLR1, le récepteur principal de la chémérine. Une partie des souris bénéficiait d'un approvisionnement normal en oxygène (normoxie), tandis que d'autres avaient été soumises à une exposition chronique à l'hypoxie (10 % d'oxygène pendant trois semaines) afin d'induire une hypertension pulmonaire.

La conclusion des investigations chez les rats est que la chémérine renforce la vasoconstriction induite par des agents vasoconstricteurs tels que l'endothéline-1 ou la sérotonine et qu'elle réduit le phénomène inverse, la vasodilatation induite par des substances comme le monoxyde d'azote. Quand elle est associée à l'endothéline-1, la chémérine induit la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires du rat et augmente leur résistance à l'apoptose (processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal, pour assurer l'équilibre avec la

prolifération cellulaire). La chémérine pourrait donc renforcer les actions de médiateurs impliqués dans le développement de la HTAP.

“ Par rapport aux résultats chez les rats, nous nous attendions à une diminution de la pression artérielle pulmonaire chez les souris déficientes pour le récepteur principal de la chémérine, note Aliénor Hanthazi. Or nous avons vu le résultat inverse : les souris déficientes en CMKLR1 présentaient une augmentation de la pression du ventricule droit, associée à une hypertrophie de ce dernier, qu'elles soient en normoxie ou en hypoxie. Nous sommes en train d'approfondir les résultats chez les souris, pour mieux comprendre les résultats sous-jacents. Les deux autres récepteurs à la chémérine ont-ils une influence sur les résultats ? On n'en sait rien. Il y a aussi le fait que les manipulations chez les rats étaient réalisées *in vitro*, alors que nous avons travaillé *in vivo* chez les souris. On ne peut pas exclure le fait que les phénomènes étudiés soient alors en rapport avec le corps entier. Tout cela est en cours d'analyse. ”

.....
 Les recherches du Dr A. Hanthazi sont financées par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque.

Ces recherches peuvent-elles déboucher sur une avancée thérapeutique ? “ A notre stade, ce n'est pas du tout le cas, répond Aliénor Hanthazi. Le fait que la chémérine soit produite un peu partout dans l'organisme et qu'elle se fixe sur trois récepteurs rend difficile d'envisager actuellement un débouché thérapeutique. La chémérine pourrait en effet avoir un effet bénéfique à un endroit sur un système donné mais avec un effet délétère ailleurs. C'est un système très compliqué. En revanche, on pourrait envisager de lui trouver plutôt une fonction diagnostique, de l'inclure dans un système de screening comme marqueur de la HTAP. ” ■



Une passion, la recherche scientifique

| par Eliane Fourré, coordinatrice du FCC

Aliénor Hanthazi (photo), 33 ans, vient de défendre à l'ULB sa thèse publique relative aux effets sur la circulation pulmonaire de la chémérine, une adipokine agissant sur le tonus et le remodelage des artères systémiques. Pour Objectif Cœur, elle revient sur le parcours, plutôt chahuté, qui l'a menée au terme de ce doctorat.

Depuis toute petite, je suis entourée d'animaux. Ma relation aux animaux était évidente, peut-être plus que celle aux humains. Je rêvais de devenir vétérinaire. Jeune adulte, j'entame un baccalauréat à l'UCL. Je poursuis par un Master à l'Université de Liège.

Lors de mon travail de fin d'étude, je consulte des bases de données comme PubMed pour mon étude rétrospective et cela me passionne: moi aussi je veux apporter ma petite pierre à l'édifice, même à une échelle modeste. Je veux me lancer dans la recherche.

Je contacte donc plusieurs laboratoires dont celui de physiologie de l'ULB que dirigent, à l'époque conjointement, les Professeurs Robert Naeije et Kathleen Mc Entee. Je suis prévenue: c'est compliqué de faire de la recherche parce qu'il n'y a pas de poste vacant d'assistant et que les financements font défaut. Il va falloir trouver des fonds privés.

Les Professeurs K. Mc Entee et L. Dewachter me proposent un sujet de recherche, à réorienter en fonction des résultats préliminaires. Très motivée, je débute comme « chercheur libre », bénévole: j'apporte mon aide sur des projets en cours, je fais le point sur la littérature et me forme aux techniques qui me seront indispensables pour la suite. En effet, le cursus de médecine vétérinaire ne forme pas du tout à la recherche fondamentale.

Le rôle du Fonds pour la Chirurgie Cardiaque dans mon parcours de recherche a été très important. J'ai commencé en janvier 2014 et ai obtenu mon mandat d'assistante en

octobre 2016 : durant 34 mois, ce sont les bricolages administratifs et financiers qui m'ont permis de poursuivre ma recherche. Le Fonds a subsidié du matériel de recherche, très coûteux, et a aussi financé une bourse de 18 mois. Avec les contrats de remplacement, j'ai pu faire avancer cette recherche dans des conditions décentes, en attendant un mandat d'assistante.

L'expérimentation animale

J'ai suivi ma formation en médecine vétérinaire dans le but de sauver des animaux mais j'ai réalisé au cours de mes dernières années d'études (en clinique) que cette médecine est souvent confrontée au manque d'argent des propriétaires qui ne peuvent procurer les soins nécessaires à leurs animaux. Cette situation m'a beaucoup touchée et déçue quant au pouvoir réel du vétérinaire.

Quant à l'expérimentation animale, il ne faut pas se voiler la face : beaucoup de médicaments et de traitements dont nous bénéficions aujourd'hui n'existent que grâce à elle et elle est menée dans un cadre éthique très strict. La règle des 3 R, élaborée en 1959, constitue le fondement de la démarche éthique appliquée à l'expérimentation animale en Europe et en Amérique du Nord :

- **R**éduire : limiter aux expériences indispensables,
- **R**affiner : éviter/soulager la douleur ou l'angoisse subies par les animaux et obtenir plus d'informations pertinentes à moindre coût en terme de « mal être » animal,
- **R**emplacer : chaque fois que cela est possible le modèle in vivo par des modèles in vitro ou mathématiques, bio-informatiques.

La conscience vétérinaire et l'amour des animaux sont une véritable plus-value pour l'éthique en matière d'expérimentation animale. Pour ma part, j'ai poussé ces valeurs jusqu'à recueillir des souris du labo qui sont mortes à la maison de leur belle mort ainsi qu'une chienne, Chilla, qui a vécu 4 belles dernières années chez moi.

Au quotidien : labo et enseignement

Ma plus grande joie c'est d'aller travailler chaque jour en me disant qu'aujourd'hui je vais avoir des résultats ou pas, car ne pas en avoir c'est aussi un résultat, tout comme trouver quelque chose de nouveau. Ce fut mon leitmotiv pendant toutes ces années de recherche.

L'atmosphère entre collègues du labo est déterminante, les collaborations sont indispensables et pour ma part, elles ont été très riches.

L'enseignement me permet de prendre du recul par rapport à ma recherche, un recul d'autant plus précieux face aux obstacles ou aux impasses. Je me suis aussi découvert une nouvelle passion, celle de transmettre, et l'envie de donner plus, ou mieux, que ce que j'ai reçu. Lors du premier confinement imposé par la pandémie de COVID-19, j'avais un mandat d'assistante. J'ai adapté les travaux pratiques (ou TP), qui se donnent normalement en présentiel, pour l'enseignement à distance et ainsi maintenu le lien avec les étudiants. Quant à ma recherche, comme je ne pouvais plus me rendre au labo, j'ai commencé à rédiger mon manuscrit de thèse.

Et demain ?

Pour l'avenir, à court terme, je voudrais finaliser un troisième article. Ensuite, je verrai selon les opportunités. Dans un monde idéal, je postulerais pour une charge académique avec un mandat de recherche mais je sais combien il est difficile d'accéder à ces postes aujourd'hui sans post-doc' à l'étranger voire hors-Europe. Ou je poursuivrais bénévolement mes recherches ... mais cela non plus ce n'est pas réaliste.

La recherche est un métier de passionné(e), il est malheureusement très difficile d'en vivre. C'est dommageable pour le progrès de la recherche et pour nous tous qui avons besoin d'elle. ■

En Europe, les tests sur animaux ne sont permis que s'il n'existe pas d'alternative pour étudier le sujet de recherche.

En Belgique, une base de données informe les chercheurs des alternatives à l'expérimentation animale.

UNE RECHERCHE
SUBSIDÉE PAR LE FONDS

Pistes pour le traitement de la sténose de la valve aortique

| par Dr Jean-Marie Segers, journaliste médical

Après substitution de la valve aortique pour cause de sténose, 1 patient sur 2 souffre encore d'hypertrophie et de dysfonction cardiaque. Jusqu'à présent on ne disposait ni de marqueurs biologiques diagnostiques ni de traitement adéquat de ces complications. A ce propos le Pr Stéphane Heymans du Service de Cardiochirurgie de la KULeuven a découvert des marqueurs biologiques qui pourraient mener à de nouvelles thérapies.

Sans traitement, la sténose de la valve aortique est une affection de plus en plus invalidante et à terme, mortelle. Le ventricule gauche doit fournir plus d'effort lors de la systole, ce qui occasionne une hypertrophie ventriculaire puis une insuffisance cardiaque. Si le patient ne reçoit aucun traitement, la mortalité à cinq ans dépasse 80%. Fatigue, dyspnée d'effort, douleurs thoraciques, vertiges et syncopes sont les symptômes les plus importants. Le diagnostic posé à l'auscultation se confirme par échographie et cathétérisation cardiaque. Chez la plupart des adultes la sténose est provoquée par une calcification des valves, mais la cause peut également être congénitale ou rhumatismale. C'est une affection courante qui touche environ un septuagénaire sur huit.

Une sténose importante de la valve aortique nécessite une intervention chirurgicale. Lors de cette opération le chirurgien remplace la valve défaillante par une valve biologique ou synthétique. Vu le risque opératoire très élevé chez les patients âgés ou atteints

de comorbidités, les chirurgiens optent généralement pour le *Transcatheter Aortic Valve Implantation* ou TAVI. Lors de cette opération la valve de remplacement est insérée par l'artère fémorale et implantée dans le cœur par cathétérisme.

Après la substitution chirurgicale de la valve, la mortalité à cinq ans des patients s'élève encore à plus de 30%, il est donc impératif de trouver des marqueurs diagnostiques précoces ainsi que des médicaments pour traiter l'hypertrophie et la dysfonction cardiaque. Jusqu'à présent nous ne disposons pas de marqueurs biologiques efficaces capables de prévoir ou détecter ces complications.

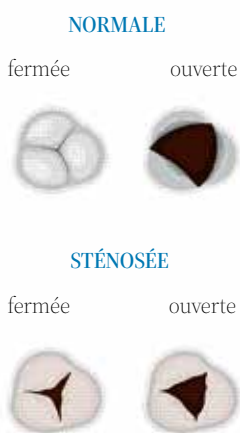
ARN non codant

Les ARN longs non-codants (lncRNAs) sont d'importants régulateurs de l'expression génique. Il s'agit d'une (nouvelle) catégorie de molécules ARN impliquées dans la production de protéines au cours de plusieurs réactions chimiques épigénétiques¹. Les lncRNAs sont des marqueurs biologiques stables

¹ voir page suivante

La sténose de la valve aortique touche 1 septuagénaire sur 8. Sans traitement, la mortalité à 5 ans dépasse les 80%; après chirurgie, elle s'élève encore à 30%.

LA VALVE AORTIQUE



et spécifiques, présents dans la circulation sanguine, qui jouent un rôle dans plusieurs processus physiopathologiques. Il n'empêche qu'ils n'ont pas encore été décrits comme régulateurs de l'hypertrophie et de la dysfonction cardiaque suite à une sténose de la valve aortique.

“Récemment nous avons découvert un nouveau lncRNA, le Titin Antisense-1 ou TTN-AS1 en tant que marqueur biologique féminin précurseur de l'hypertrophie et de la dysfonction cardiaque dans le sang de patients atteints de sténose aortique versus des patients de contrôle. Nous constatons une hausse significative du TTN-AS1 dans le coeur des patients atteints de sténose, d'hypertrophie et de dysfonction cardiaque importantes comparée aux patients avec sténose mais sans dysfonction cardiaque,” nous explique le Pr Heymans. “De plus, il apparaît in vitro qu'une diminution de l'expression du TTN-AS1 dans les myocytes adultes fait baisser les marqueurs de stress cardiaque. Nous pouvons en conclure que cet ARN peut diminuer la rigidité du myocarde ce qui laisse entrevoir de nouvelles possibilités thérapeutiques prometteuses pour le traitement de l'hypertrophie et de la dysfonction cardiaque chez les patients souffrant de sténose de la valve aortique,” poursuit le chercheur.

Deux objectifs

L'étude actuellement en cours a pour objectif d'analyser la valeur et le rôle biologique du TTN-AS1 chez des patients après substitution chirurgicale de la valve aortique sténosée.

Le premier objectif est la validation de cet ARN comme marqueur biologique. Dans une première étude de 10 échantillons par groupe de patients, il apparaît que le taux de TTN-AS1 est nettement plus élevé chez les patients avec sténose aortique et complications cardiaques. A présent, il reste à confirmer si ce marqueur a également une valeur prédictive et thérapeutique. C'est la raison pour laquelle dans cette étude nous

comparerons pendant un an les valeurs sanguines avec les données cliniques et échocardiographiques. Cette analyse se fait chez 200 patients, sur un total de 300 patients ayant subi une substitution de la valve aortique dans les services de chirurgie cardiaque des Professeurs Filip Rega et Paul Herijgers à l'Hôpital Universitaire de Leuven.

Le deuxième objectif sera d'obtenir des premières données sur le TTN-AS1 en tant que régulateur important de l'hypertrophie et de la rigidité du myocarde chez des patients avec sténose aortique. Selon les premiers résultats, il semble que ce marqueur biologique soit un indicateur important de régression ou de progression de l'hypertrophie cardiaque. “Nous émettons l'hypothèse qu'une inhibition pharmacologique du TTN-AS1 pourrait influencer l'hypertrophie et la dysfonction cardiaque par la régulation de protéines telles que l'Insulin like Growth Factor Binding Protein (IGFBP1) et le RNA Binding protein Motive-20 (RBM20).

Chez les souris avec sténose aortique provoquée par un rétrécissement de l'aorte durant huit semaines, l'expression du TTN-AS1 est diminuée comparativement aux résultats obtenus chez les souris sans sténose. Après injection intraveineuse d'un produit pharmacologique l'expression du TTN-AS1 dans le coeur diminue. Après huit semaines les souris sont examinées par échocardiographie, avec analyse du sang, du coeur et d'autres organes. Cela nous permet d'examiner exactement l'hypertrophie des cardiomyocytes, ainsi que leurs dimensions, leur fibrose et leur dysfonction,” précise le Pr Heymans.

Le budget de cette étude, qui doit durer environ deux ans, s'élève à 102.000 €, dont 80.000 € pour le personnel et 22.000 € pour les animaux de laboratoire et pour les analyses moléculaires. Le projet est en partie financé par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque. ■

¹ L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles.

De la recherche à la clinique et vice et versa



Professeur Stéphane Heymans,
Universités de Leuven et de Maastricht

Stéphane Heymans, 51 ans, est professeur de “Inflammation and Matrix Biology in Cardiomyopathies” à l’Université de Louvain et dirige le Centre de recherche sur l’insuffisance cardiaque au département de Cardiologie de l’Université de Maastricht (CARIM).

Diplômé de médecine à la KULeuven (Belgique) en 1995, il poursuit avec un doctorat en sciences médicales sur l’étude du rôle des protéinases dans l’infarctus aigu du myocarde. En 2003, il rejoint le service de cardiologie de l’hôpital universitaire de Maastricht (Pays-Bas) en tant que médecin spécialiste.

En 2006, il lance un programme clinique transdisciplinaire, qui réunit des immunologues, des microbiologistes, des pathologistes et des cardiologues moléculaires pour étudier le rôle de l’inflammation, du remodelage de la matrice et de la biologie des cardiomyocytes dans la myocardite virale. Une cohorte de plus de 1000 patients avec un suivi à long terme, ainsi qu’une bio-banque comprenant des échantillons de sang, d’ADN et de tissus cardiaques, sont le résultat de ce travail. Ainsi, les connaissances obtenues en recherche fondamentale sont continuellement transposées en pathologie humaine et vice versa, afin de relier les résultats

précliniques aux données moléculaires, fonctionnelles et structurales des cœurs humains.

Au cours de sa formation de cardiologue et de scientifique, Stéphane Heymans a suivi plusieurs jeunes patients qui souffraient d’une cardiomyopathie dilatée sévère et inexpliquée, ou qui sont morts subitement à cause d’une myocardite. C’est ainsi qu’il a commencé à s’intéresser aux mécanismes mal compris de l’insuffisance cardiaque et à la susceptibilité à la myocardite virale et à la cardiomyopathie dilatée.

Son groupe de recherche a mis en avant les protéines matri-cellulaires et les ARN non codants comme nouvelles cibles thérapeutiques pour lutter contre l’inflammation et le remodelage du cœur. L’objectif principal de son programme est de définir le rôle de ces protéines modulatrices de l’immunité et de la fibrose et des ARN non codants associés, et de trouver de nouveaux mécanismes moléculaires et des marqueurs de diagnostic pour l’inflammation due à l’hypertension et à l’ischémie cardiaque, ainsi que pour l’inflammation primaire due à la myocardite virale. ■

Source

<https://www.hfresearch.eu/the-team>



Le risque cardiaque, selon le sexe

| d'après un article publié le 22/09/2021 sur www.mediquality.net

Un article publié dans le “Journal of the American College of Cardiology” montre qu’il est important de tenir compte du sexe dans la stratification des risques cardiovasculaires....

Ces dernières années de nombreuses études ont mis en évidence des différences physiopathologiques entre hommes et femmes en ce qui concerne le risque d’insuffisance cardiaque, d’arythmie, de coronaropathie et d’accident vasculaire cérébral. Or, sauf si le diagnostic est spécifique aux femmes ou si l’atteinte survient durant la grossesse ou l’allaitement, rares sont les sociétés savantes qui proposent des recommandations spécifiques en fonction du sexe.

Quand le risque cardiovasculaire diffère selon le sexe

- Chez les individus de 65 ans et plus, un taux de cholestérol HDL (le “bon”) faible est un facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire plus important chez la femme que chez l’homme.
- Une femme diabétique a 2 à 4 fois plus de risque de développer une maladie cardiovasculaire qu’un homme.
- L’inflammation et les complications liées aux traitements de certaines pathologies auto-immunes comme le

lupus érythémateux systémique ou la polyarthrite rhumatoïde augmentent le risque de maladie cardiovasculaire. Ces pathologies se retrouvent plus souvent chez la femme.

- Certains traitements du cancer du sein sont cardiotoxiques et augmentent le risque d’insuffisance cardiaque et de maladies coronariennes.
- La grossesse favorise le risque cardiovasculaire notamment lorsque se développent des troubles hypertensifs, un diabète gestationnel ou une cardiomyopathie péripartum. La grossesse est également associée à une augmentation du risque de dissection spontanée d’artère coronaire, en particulier dans le premier mois post-partum. La multiparité est elle-même associée à une augmentation du risque de coronaropathie.
- D’autres situations spécifiquement féminines telles que le syndrome des ovaires polykystiques, la ménopause et la ménopause prématurée sont également associées à un risque cardiovasculaire augmenté.



Le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque finance deux recherches menées à l'Université de Gand qui prennent en compte l'interaction entre genre et santé cardiovasculaire.

- L'allaitement peut favoriser une augmentation de la résistance à l'insuline et une dyslipidémie, deux situations à risque cardiovasculaire accru.
- Les accouchements prématurés, les morts fœtales et les naissances d'enfants de petite taille sont des facteurs de risque de développer ultérieurement un événement cardiovasculaire.

Que faire en pratique ?

D'abord prendre conscience que peu de modèles cliniques prédictifs du risque cardiovasculaire intègrent le sexe comme facteur de risque spécifique. Les preuves de différences en termes de facteurs de risque, d'étiologie, de physiopathologie, d'évolution de la maladie, de pharmacocinétique ou de pharmacodynamie s'accumulent. Pour autant, ces facteurs ne sont globalement pas pris en compte dans les études cliniques.

Les choses évoluent mais lentement. En attendant des recommandations spécifiques du risque cardiovasculaire

en fonction du sexe, prudence et surveillance accrues sont requises chez la femme. ■

Référence

DeFilippis E-M et al. Is it time for sex-specific guidelines cardiovascular disease? Am Coll Cardiol, 2021 Jul, 78 (2) 189–192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.012>
www.univadis.fr - L'article original a été publié sur Univadis (Medscape Professional Network).



Santé osseuse et cardiovasculaire

| d'après un article publié le 29/06/2021 sur www.mediquality.net

L'évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) peut améliorer la stratification du risque et orienter la gestion clinique des maladies cardiovasculaires athéroscléreuses (MCVA) chez la femme. C'est ce que suggère une étude rétrospective à grande échelle réalisée en Corée du Sud.

“ Nous avons conçu cette étude face au constat de la performance limitée, pour les sujets de sexe féminin, d'algorithmes prédictifs conventionnels, explique le Dr Yeonyee Elizabeth Yoon de la faculté de médecine de l'université Yonsei à Yonjin. De nouvelles stratégies sont nécessaires pour mieux identifier les femmes à risque accru de MCVA. ”

Le Dr Yoon et ses collègues ont analysé les données de plus de 12.600 femmes âgées de 50 à 80 ans qui ont été soumises à une ostéodensitométrie de dépistage de l'ostéoporose entre 2005 et 2014. Après un suivi médian de 9,2 ans, un total de 468 participantes (3,7%) ont été victimes d'événements

cardiovasculaires athéroscléreux. Il existe une association indépendante entre une DMO plus faible et un risque significativement accru de tels événements. Un diagnostic clinique d'ostéoporose présente également une association indépendante avec un risque accru d'événement cardiovasculaire athéroscléreux, rapporte l'équipe de recherche dans la revue *Heart*. Au total, 237 participantes (1,9%) sont décédées au cours du suivi des suites de leur MCVA. La présence d'une faible DMO ou d'un diagnostic d'ostéoporose était associée à un risque significativement accru de décès par maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.

“ La prédiction du risque pourrait encore être améliorée par des tests supplémentaires tels que le score calcique coronaire (SCC), mais l'implémentation plus large du scanner coronaire se heurte à son coût et à la crainte des risques potentiels associés à l'exposition aux radiations ”, précise le Dr Yoon.

“ L'ostéodensitométrie, par contre, est largement utilisée pour le dépistage de l'ostéopénie et de l'ostéoporose chez les femmes asymptomatiques. Cette étude démontrant que la prédiction du risque cardiovasculaire athéroscléreux est améliorée par l'évaluation de la DMO suggère donc une nouvelle voie pour dépister largement et d'une manière efficiente les MCVA. ”

“ Nos résultats indiquent que la DMO pourrait avoir un rôle à jouer dans

l'identification des femmes en bonne santé apparente qui pourraient présenter un risque accru de MCVA ”, conclut le Dr Yoon. “ Néanmoins, il sera nécessaire de réaliser des essais randomisés et contrôlés avec un dépistage intégré et une stratégie de prévention ciblée avant de penser à généraliser le recours à la mesure de la DMO. ”

“ Cette étude est importante parce que ses auteurs ont identifié une mesure relativement sûre et bon marché capable de prédire efficacement la survenue de maladies cardiovasculaires et d'AVC chez la femme ”, souligne le Dr Dexter Canoy de l'université d'Oxford (Royaume-Uni), coauteur d'un éditorial accompagnant la publication des résultats. “ Nous avons ici une mesure clinique qui peut être utilisée pour évaluer simultanément deux maladies complètement différentes. Cette efficacité devrait s'avérer bénéfique tant pour les patientes que pour les prestataires de soins. ”

“ Peut-être serait-il temps d'établir comment la santé osseuse affecte le système vasculaire et de mettre au jour la pathophysiologie sous-jacente qui lie l'ostéoporose aux troubles athéroscléreux ”, concluent dans leur éditorial le Dr Canoy et son collègue Kazem Rahimi, également rattaché à l'université d'Oxford. ■

Prognostic value of lower bone mineral density in predicting adverse cardiovascular disease in Asian women. A way to a woman's heart might be through her bones. 11.06. 2021
David Douglas • Reuters Health



Qu'est-ce qu'un produit "naturel" ?

Toutes les études le montrent : le mot " naturel " est particulièrement prisé dans la sphère alimentaire, et se retrouve sur de plus en plus de denrées. Nous voulons des produits " naturels ", soit, mais qu'est-ce que cela signifie au juste ?

› par Nicolas Guggenbühl, Diététicien Nutritionniste

C'est probablement la perte de connexions entre le mangeur des temps modernes et la production de sa nourriture, avec des aliments et ingrédients de plus en plus travaillés par l'Homme, jusqu'au point d'être obtenus par synthèse chimique, qui explique cette soif effrénée pour le naturel. Le terme "naturel" s'oppose à celui d' "artificiel" d'une manière souvent plus émotionnelle, voire philosophique, que scientifique et rationnelle. Car le naturel est associé à quelque chose qui est positif, qui est bon pour la santé, qui ne peut pas nuire, contrairement à ce qui est artificiel, qui incarne du négatif.

Le naturel peut être toxique

Pourtant, d'un point de vue scientifique, ces associations " naturel = bon " et " artificiel = mauvais " ne sont pas fondées. Ainsi, il existe de puissants toxiques parfaitement naturels, comme des toxines sécrétées par des moisissures (mycotoxines) ou des bactéries, du cyanure, du mercure...

À l'inverse, on peut produire en laboratoire des vitamines de synthèse qui sont parfaitement inoffensives, voire utiles pour leur rôle de vitamine... Précisons que le pétrole est parfaitement naturel, mais nous n'en acceptons pas pour autant la présence dans nos assiettes. Le mot "naturel" est donc souvent perçu pour ce qu'il n'est pas : un gage de sécurité.

Que dit la législation ?

Aussi surprenant que cela puisse paraître, la réglementation européenne n'a toujours pas défini ce qu'est un produit naturel. Le mot « naturel » se trouve encadré dans la réglementation européenne uniquement dans 3 situations bien précises :

- Une **eau minérale naturelle** : elle doit avoir une pureté originelle et avoir une composition minérale stable
- Un **arôme naturel** : c'est-à-dire un arôme présent dans une matière première, par exemple l'arôme de vanille, à la différence d'un arôme artificiel, par exemple la vanilline.

- L'adjectif "**naturellement riche en...**" ou "**naturellement source de...**" pour les allégations nutritionnelles. Par exemple un pain complet est naturellement riche en fibres, un pain blanc enrichi en fibre pourra être riche en fibres, mais ne peut pas utiliser le terme "naturellement".

Naturel ou d'origine naturelle ?

Face au flou juridique Européen, certaines instances ont tenté de dresser un cadre pour l'utilisation des termes " naturel ", " 100 % naturel " et autres expressions équivalentes. Ainsi en France, la DGCCF¹ précise notamment :

- les traitements qui peuvent être appliqués pour qu'un ingrédient reste "naturel": comme le hachage, le broyage, le séchage, la réfrigération, la congélation, la surgélation, la pasteurisation, la stérilisation, la torréfaction, la fermentation dans le cadre d'un produit de consommation courante comme le yaourt, l'emprésurage pour fabriquer du fromage...

¹ voir page suivante

- les traitements qui excluent l'utilisation du terme "naturel": comme la synthèse chimique, le génie génétique, l'ionisation, l'ultrafiltration ou l'extraction par solvant.

Pour les denrées composées de plusieurs ingrédients, si ces derniers répondent aux traitements admis, il n'est pas pour autant conseillé de parler de "produit naturel", mais de "produit élaboré à partir d'ingrédients naturels/d'origine naturelle".

Clean label : le "nettoyage" de l'étiquette

Face à la quête de plus de naturalité, les industriels tentent de faire évoluer leurs produits en enlevant additifs et autres ingrédients peu familiers au consommateur. C'est ce qu'on appelle le clean labelling. On peut ainsi remplacer certains additifs avec leurs fameux numéros "E" par de l'extrait de romarin pour limiter l'oxydation, du vinaigre pour acidifier,

du jus de betterave pour colorer.... C'est plus naturel, mais l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire a dû faire un rappel à l'ordre en dénonçant la pratique qui consiste à remplacer un



Le mot "naturel" dans l'étiquetage alimentaire n'est pas un gage de sécurité.

additif autorisé (donc avec un numéro E), par quelque chose qui paraît plus naturel et familier, mais qui peut avoir été modifié chimiquement de telle sorte que sa fonction change et qu'il soit utilisé en réalité au même titre qu'un additif, mais sans être présenté comme tel².

Le terme "naturel" suppose aussi que l'on n'a pas utilisé de produit de synthèse, comme des pesticides et autres

phytosanitaires. Les produits issus de l'agriculture ou de l'élevage biologique, pour autant qu'ils soient dépourvus d'additifs et n'aient pas fait l'objet de certains traitements, sont à ce titre de bons candidats pour être étiquetés comme "naturels".

Naturel et équilibré

Qui dirait "non" à des aliments plus naturels dans le sens où ils sont obtenus sans produit de synthèse et ne contiennent pas d'additif? La lecture de la liste d'ingrédients est utile pour dénicher les additifs et autres ingrédients très éloignés de ce que l'on peut avoir dans sa cuisine. Mais le débat sur la naturalité ne doit pas faire perdre de vue des objectifs prioritaires de santé publique, qui passent notamment par une consommation plus importante de légumes et fruits, de céréales complètes, de légumineuses, fruits à coque et graines dans une alimentation variée et équilibrée. ■

www.foodinaction.com

¹ Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes, Note d'information n°2009-436 ; 2009.

² AFSCA. Circulaire relative aux ingrédients « clean label », 2019.

À TABLE !

MÉLI-MÉLO DE LÉGUMES D'HIVER RÔTIS

POUR 4 PERSONNES

Ingrédients

- 3 panais (300 g environ)
- 3 grosses carottes
- 1 navet
- 8 champignons de Paris
- 1 oignon rouge
- 4 gousses d'ail non épluchées
- 6 c. à soupe d'huile d'olive
- Persil plat ou livèche ciselés
- Herbes séchées de type « de Provence »

Préparation

- Préchauffer le four à 180 °C avec la plaque de cuisson à mi-hauteur
- Éplucher les panais et couper la moitié épaisse en grosses rondelles. Laver et couper les carottes en deux dans la longueur puis en tronçons d'environ 3 cm.
- Éplucher le navet et le couper en 4, 6 ou 8 selon sa taille. Enlever le pied des champignons (et les garder pour un potage). Peler l'oignon et le couper en 4 quartiers.
- Placer tous les légumes dans un saladier avec les gousses d'ail, les herbes (sel) et poivre et l'huile. Bien mélanger.
- Déposer les légumes sur la plaque du four en les répartissant en une couche. Laisser cuire environ 35' (remuer une à deux fois en cours de cuisson pour les retourner).
- Servir parsemé de persil plat ou de livèche.

Suggestion

Vous pouvez ajouter des pommes de terre grenaille non épluchées, coupées en 2 pour les plus grosses.

Composition nutritionnelle par portion

Énergie	239 kcal / 997 KJ
Graisses	16g
Acides gras saturés	2,4 g
Glucides	17,4 g
Sucres	11,5 g
Protéines	2,9 g
Fibres	7,5 g

> Côté nutrition

Cette préparation permet de faire le plein de légumes, même pour ceux qui n'en sont habituellement pas fans ! Et de bénéficier d'un bon apport en fibres alimentaires variées qui contribuent à l'équilibre du microbiote intestinal.

Pour progresser, la recherche a besoin de vous!

Depuis sa création en 1980, la mission prioritaire du Fonds pour la Chirurgie Cardiaque est le soutien à la recherche en vue d'améliorer la connaissance et le traitement des malformations cardiaques innées, des maladies acquises des artères coronaires, des maladies valvulaires, des troubles du rythme, de l'insuffisance cardiaque... Des progrès majeurs ont été accomplis tandis que de nouveaux défis sont à relever pour les médecins et les chercheurs, nécessitant sans cesse des ressources importantes et un large soutien du Fonds.

Découvrez sur notre site internet les projets scientifiques prometteurs, dirigés par des chercheurs de premier plan de notre pays et financés grâce à vos dons:

www.fondspourlachirurgiecardiaque.be



Comment aider le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque?

> faire un don,

punctuel ou permanent
compte IBAN BE15 3100 3335 2730
Pour les virements de l'étranger:
BIC: bbrubebb
Votre générosité est fiscalement déductible *

> faire un legs

Soutenir notre action peut aussi avantager vos héritiers. Votre notaire vous informera sur la procédure à suivre.

> associer le Fonds à un événement important de votre vie:

un anniversaire, un mariage, une naissance, un décès peuvent être l'occasion de suggérer à vos proches de faire un don en faveur du Fonds

> faire connaître notre action à votre entourage.

* Les dons doivent atteindre 40 € au moins par année civile pour donner droit à une réduction d'impôt. L'attestation fiscale vous sera adressée en mars de l'année suivante.

Pour plus de renseignements

02 644 35 44
info@hart-chirurgie-cardiaque.org

Quel que soit votre choix,
nous vous exprimons toute notre gratitude.



Le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque adhère au code éthique de l'AERF. Vous avez un droit à l'information. Ceci implique que les donateurs, collaborateurs et employés sont informés au moins annuellement de l'utilisation des fonds récoltés.