



L'éjection préservée, pas la santé

| par Jean-Paul VANKEERBERGHEN, journaliste médical

Rendre des rats obèses à en tomber malades. Telle est la voie choisie par Géraldine Hubesch (ULB) pour explorer les mécanismes de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée. Une pathologie à l'incidence croissante, face à laquelle la médecine reste encore largement impuissante.

Quand le cœur ne parvient plus à assurer une circulation sanguine suffisante dans l'organisme, on parle d'insuffisance cardiaque. Celle-ci touche environ 2 % de la population adulte des pays développés. Elle est en grande partie liée à l'âge : la majorité des insuffisants cardiaques ont plus de 70 ans.

Comme le muscle cardiaque (le myocarde) ne réussit plus à maintenir un débit sanguin capable de couvrir tous les besoins énergétiques du corps, l'individu a une capacité d'effort réduite. Il souffre d'une dyspnée, une sensation de gêne respiratoire. Il a du mal à respirer, a l'impression de manquer d'air.

Depuis une vingtaine d'années, on distingue deux types d'insuffisance cardiaque : celle qui se caractérise par une fraction d'éjection réduite (ICFER) et celle dont la fraction d'éjection est préservée (ICFEP).

Problème de remplissage

La fraction d'éjection est le rapport

entre le volume de remplissage du ventricule gauche et le volume de sang résiduaire dans le ventricule après la contraction de son muscle. Plus ce rapport est élevé, meilleur est le débit cardiaque.

Quand la fraction d'éjection est dite *préservée*, sa valeur reste égale ou supérieure à 50. Le ventricule gauche garde donc une bonne capacité à chasser le sang dans l'artère aortique, mais il est plutôt confronté à un problème de remplissage, ce qui augmente les pressions de remplissage intracardiaques.

L'insuffisance cardiaque avec *fraction d'éjection préservée* (ICFEP) est devenue un important problème de santé publique dont la prévalence est en augmentation en raison du vieillissement de la population et des épidémies d'obésité, de diabète et d'hypertension.

Le nombre d'ICFEP est en constante augmentation. Actuellement, les ICFEP représentent environ la moitié des



Pierre-Auguste Renoir.
Nu de dos (1917), extrait.
Original de la Fondation Barnes.

insuffisances cardiaques, mais on s'attend à ce qu'elles deviennent majoritaires dans les prochaines années.

Ce type d'insuffisance cardiaque touche plus fréquemment les femmes que les hommes : près des deux tiers des patients sont de sexe féminin. Mais quand les hommes en sont atteints, elle est souvent plus grave. Cette affection est accompagnée de fréquentes comorbidités : hypertension, coronaropathie, fibrillation auriculaire, diabète, insuffisance rénale, anémie, obésité...

« Parmi les complications les plus courantes de l'ICFEP, on trouve l'hypertension pulmonaire, qui est la cause d'une morbidité plus sévère et d'une mortalité accrue. Un dysfonctionnement du ventricule droit a été constaté chez plus de 30 % des patients atteints de l'ICFEP et se révèle être un facteur prédicteur de mortalité », note Géraldine Hubesch, docteure en sciences biomédicales et pharmaceutiques (ULB, Laboratoire de physiologie et de pharmacologie).

En raison de la difficulté à diagnostiquer l'ICFEP et du peu d'options thérapeutiques disponibles, cette affection représente un des plus grands besoins non satisfaits en médecine cardiovasculaire.

Ce type d'insuffisance cardiaque a été établi assez récemment et trop peu d'études lui ont été consacrées. On connaît encore mal les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, en particulier pour l'hypertension pulmonaire et pour le dysfonctionnement ventriculaire droit. Les critères diagnostiques objectifs et spécifiques sont insuffisants et les thérapies mises en œuvre n'ont guère d'effets bénéfiques sur la survie.

« J'ai voulu consacrer mon travail de recherche et ma thèse de doctorat à l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée parce qu'il s'agit d'une pathologie qui reste sans traitement curatif efficace », poursuit Géraldine Hubesch.

« Nous avons cherché à caractériser les mécanismes physiopathologiques à la base de la pathogenèse de l'hypertension pulmonaire et des dysfonctionnements du ventricule droit et de l'artère pulmonaire, à partir d'un modèle expérimental original d'ICFEP chez des rats, reprenant les principales comorbidités observées chez les patients souffrant d'ICFEP associée à l'obésité. »

Ce travail, qui a reçu le soutien financier du Fonds pour la Chirurgie Cardiaque, repose sur un modèle de rongeurs rendus malades par des voies naturelles, induites par un régime imitant la malbouffe chez l'être humain. Il existe d'autres recherches qui reposent sur des rongeurs, mais la grande différence avec l'étude de Géraldine Hubesch est que, dans celles-là, la pathologie a été induite par la chirurgie ou par une médication.

« Ce n'est pas le cas pour notre travail, précise-t-elle. Nous avons travaillé sur une souche de rats que nous avons

L'incidence de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou ICFEP est croissante. Cette pathologie atteint plus souvent les femmes que les hommes.



soumis, pendant douze mois, à un régime très riche en graisse. Nous avons donc voulu nous rapprocher de la manière dont la pathologie s'installe chez les êtres humains. »

« Les rats que j'ai étudiés appartiennent à une souche prédisposée à l'obésité, mais ils n'ont pas subi de mutation génétique. C'est le régime alimentaire qui leur a été infligé, pendant une longue période (un an, c'est la moitié de leur durée de vie), qui est responsable de leur état pathologique. Bien sûr, la génétique joue un rôle dans l'obésité. Mais il s'agit plutôt d'un background génétique, pas d'une mutation. »

Des rats résistants à l'obésité et recevant une alimentation standard ont été utilisés comme groupe de contrôle.

A la fin de la phase expérimentale, diverses techniques d'analyse ont été utilisées pour évaluer, dans les deux groupes de rats, l'état des deux ventricules (gauche et droit), des tissus des poumons, du myocarde, des artères pulmonaires et des reins.

Un contexte multifactoriel lié au mode de vie

Les rats soumis à un régime gras ont bien développé une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, associée à de multiples comorbidités habituellement constatées dans le syndrome métabolique. Outre une fraction d'éjection préservée, ces rats présentaient un dysfonctionnement diastolique du ventricule gauche (phase de remplissage quand le ventricule se relâche). Ce ventricule était aussi hypertrophié et fibrosé.

D'autres constats ont été faits chez ces rats atteints d'ICFEP. Notamment une hypertension pulmonaire modérée, sans toutefois qu'on observe des altérations morphologiques significatives dans la structure du poumon et dans la circulation pulmonaire. Mais on observe une diminution du diamètre des artères pulmonaires. D'autres résultats montrent des altérations structurales et fonctionnelles du ventricule droit ainsi qu'une défaillance des interactions entre ce ventricule et la circulation

pulmonaire. Cette défaillance a pour conséquence que les deux ventricules présentent une hypertrophie des cardiomyocytes (les cellules contractiles) et une apoptose (mort cellulaire). Enfin, on remarque la circulation renforcée de marqueurs inflammatoires, ce qui suggère fortement la présence d'un arrière-plan systémique pro-inflammatoire chez ces rats atteints d'ICFEP.

« Après avoir étudié la pathologie proprement dite, puis son impact sur le cœur droit et sur la fonction pulmonaire, dans une troisième étape, j'ai étudié le rein, ajoute Géraldine Hubesch. Dans un tiers des cas, on observe un dysfonctionnement rénal. Et j'ai constaté que les reins sont souvent plus gravement atteints que le cœur. Au point qu'on peut se demander si les reins ne jouent pas un rôle dans le déclenchement de la pathologie. Nous ne pouvons pas encore répondre à cette hypothèse ; on ne sait pas qui amène le dysfonctionnement de l'autre, ou si c'est lié à un état général. Mais on parle de plus en plus d'un *syndrome cardiorenal*. On sait aussi que la pathologie est favorisée par un état inflammatoire chronique. En fait, on n'identifie pas une cause particulière. L'insuffisance cardiaque s'installe dans un contexte multifactoriel, lié au mode de vie. Ces facteurs sont notamment l'âge, la sédentarité, l'alimentation, l'obésité, l'hypertension, le diabète et même les apnées du sommeil. »

Géraldine Hubesch a maintenant terminé sa thèse en sciences biomédicales. Mais un autre doctorant du même laboratoire, Umair Sheikh Mohammad, va relancer ce modèle pour examiner l'évolution des fonctions rénale et cardiaque parmi plusieurs sous-échantillons : des rats mâles et femelles, recevant ou pas un traitement.

Ce qui caractérise l'ICFEP, c'est que le cœur arrive encore à bien éjecter le sang, mais il rencontre un problème de remplissage. Cela peut mener à un dysfonctionnement du cœur droit, au niveau du ventricule. Dans un tiers des cas, on observe aussi un dysfonctionnement rénal. Mais on ne sait pas quel organe amène le dysfonctionnement de l'autre, ou si c'est lié à un état général.

Quels espoirs nourrit cette recherche ?

D'abord de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie, ce qui permettrait de viser des cibles thérapeutiques. Ensuite d'éclairer les effets du sexe et des facteurs pathologiques. La reprise de la recherche par Umair Sheikh Mohammad pourrait aider à voir comment la pathologie évolue en fonction des facteurs.

Une piste thérapeutique passe par les inhibiteurs de SGLT2, des cotransporteurs qui, dans le rein, éliminent le

glucose des urines. Ils réduisent la glycémie en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Ce sont des hypoglycémisants déjà utilisés chez les diabétiques. « Cette molécule a des effets protecteurs sur les reins et le cœur. Des études chez des patients ICFEP montrent qu'elle diminue la morbidité, mais pas la mortalité. C'est déjà positif, mais pas suffisant. » ■

PORTRAIT



Sac à dos

Agée de 32 ans, Géraldine Hubesch (photo ci-contre) est vétérinaire de formation. « Vétérinaire clinique, c'est ce que je souhaitais faire depuis l'âge de mes six ans. »

« Et puis, au fil de mes études à l'ULB puis à Liège, je me suis rendu compte que, même si j'aimais beaucoup la médecine vétérinaire, j'étais surtout attirée par son côté scientifique, plutôt que par la pratique clinique. Et c'est la recherche qui a pris le dessus. »

Après avoir acquis son diplôme de vétérinaire, Géraldine Hubesch a commencé

directement sa thèse de doctorat au sein du Laboratoire de physiologie et de pharmacologie de l'ULB.

Outre son travail de chercheuse, elle a aussi assumé des tâches d'enseignante en tant qu'assistante. Et cette année, son travail de recherche a été couronné par le *Young Investigator Award* (Basic Science) décerné par la Société Belge de Cardiologie. Cerise sur le gâteau : elle a aussi été invitée avec d'autres jeunes chercheurs à un dîner au palais royal.

Outre les petits plaisirs de la vie qu'elle partage avec ses copines et copains, son

hobby est de voyager, sac à dos. « Avec mon amoureux, nous partons pendant un mois, sans rien réserver. C'est ainsi que nous avons découvert le Cambodge, l'Equateur, le Vietnam, la Californie et l'Australie. »

N'oublions pas son chien. « Je l'adore. Un dalmatien. C'est mon gros bébé. » ■

.....
La thèse de Géraldine Hubesch a reçu le soutien financier du Fonds pour la Chirurgie Cardiaque. Défense publique le 31 août 2023.
