



L'insuffisance cardiaque diastolique

| par le Dr Jean-Marie-SEGERS, journaliste médical

Le service de chirurgie cardiaque de la KUL a acquis pas mal d'expérience dans les modèles animaux entre autres, d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Un modèle animal d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection "préservée" y est mis au point actuellement par le Docteur Steven Jacobs. Une recherche soutenue par le Fonds avec un budget de 27.350 €.

Photo: Vue sur l'ouragan Blanca du Satellite de la NASA Suomi NPP.

L'insuffisance cardiaque est actuellement la cause principale de mortalité dans les pays industrialisés.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, aussi appelée *insuffisance cardiaque diastolique*, se caractérise par une dysfonction sévère de la diastole, ce mouvement de dilatation du cœur qui lui permet de se remplir. Elle représente environ 50% des cas d'insuffisance cardiaque et s'accompagne de petits volumes ventriculaires, d'une pression élevée de l'oreillette gauche et d'une surcharge veineuse pulmonaire. Ces dysfonctions hémodynamiques provoquent finalement une insuffisance cardiaque.

La mortalité à cinq ans de patients souffrant de ce type de décompensation est d'environ 75% après hospitalisation. Les traitements médicaux n'ont que peu d'effet sur le pronostic et sur la qualité de vie de ces patients. Une meilleure hygiène de vie, une activité physique et des mesures diététiques, si elles sont prises de façon précoce, ne peuvent malheureusement

que retarder quelque peu la progression de la maladie. L'intervention chirurgicale qui consiste en la réalisation d'une communication interauriculaire ou *shunt interatrial* est actuellement le seul traitement à l'essai, et la transplantation cardiaque reste en définitive la seule option thérapeutique valable pour les cas graves.

Ces dernières années, de nouvelles possibilités thérapeutiques sont à l'étude, telles que l'assistance mécanique de la circulation sanguine. Cependant les essais précliniques d'assistances sont difficiles en raison du manque de modèles animaux adéquats pour l'insuffisance cardiaque diastolique.

'Renal wrapping' et 'aortic banding'

"Jusqu'à présent, le service de chirurgie cardiaque de la KUL a surtout acquis de l'expérience dans les modèles animaux avec grands mammifères pour l'étude de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. L'objectif actuel est d'élaborer un modèle animal qui nous permette de tester de nouveaux traitements chirurgicaux de l'insuffisance

L'insuffisance cardiaque est la principale cause de décès dans les pays industrialisés.

La moitié des cas ont pour origine une anomalie du remplissage du ventricule gauche. Les résultats des traitements médicaux sont décevants.



cardiaque à fraction d'éjection préservée, des dispositifs de shunt interatrial ainsi que des pompes cardiaques” précise Steven Jacobs.

“Une caractéristique importante de l'insuffisance diastolique est la diminution de la capacité d'effort physique. Notre service a acquis sur ce point une certaine expérience avec des moutons qui sont soumis à un effort physique sur un tapis roulant. Nous prêtons également attention à l'étude anatomique et fonctionnelle du ventricule. Cela se fait à l'aide de techniques hémodynamiques, telles que le cathétérisme cardiaque et les mesures de pression, ainsi que par l'imagerie IRM.”

“Notre étude utilise deux techniques pour provoquer une insuffisance diastolique chez de grands mammifères: le *renal wrapping* et l'*aortic banding*.”

Le **renal wrapping** consiste à envelopper le rein dans un filet de polypropylène. Ce filet exerce une pression sur la capsule rénale, laissant seulement une ouverture pour les vaisseaux et l'uretère.

Le filet provoque une inflammation du rein et la libération d'hormones qui engendrent une fibrose ventriculaire et une dysfonction de la diastole.

L'**aortic banding** consiste à placer un ruban gonflable autour de l'aorte, à son origine. La pression du ruban donne en principe le même résultat que le filet autour du rein, mais la combinaison des deux techniques nous permet d'obtenir un modèle plus flexible car la pression du ruban est modulable. Le ruban est progressivement reserré sur une période de douze semaines. L'animal développe finalement une hypertrophie ventriculaire gauche et une pression diastolique élevée, sans modification de la fraction d'éjection ni des volumes de la diastole finale du ventricule gauche,” nous explique Steven Jacobs.

Des résultats au printemps 2024

Au cours de l'étude, les moutons sont entraînés sur tapis roulant, à différentes vitesses et inclinaisons. Deux semaines plus tard, lorsqu'ils sont familiarisés avec le procédé, les animaux subissent quelques tests: ECG, mesure de

fréquence de la ventilation, évaluations hémodynamiques avec cathétérisation cardiaque gauche et droite, mesures de pression et de volume, IRM.

.....
Face à une pathologie de plus en plus fréquente, la recherche doit se poursuivre.

Ensuite le 'renal wrapping' est effectué afin de stimuler l'activité neurohormonale, l'hypertension, l'augmentation de la masse ventriculaire et la fibrose. Dans le même temps on utilise une thorotomie gauche pour réaliser l'*aorta banding*, dont la pression peut être augmentée ou diminuée à l'aide d'un réservoir sous-cutané. Cela provoque une hypertrophie cardiaque, accompagnée de fibrose et d'augmentation de la consommation d'oxygène pendant l'effort physique, et finalement une dysfonction de la diastole.

Selon les données de la littérature scientifique on peut s'attendre, à ce stade de l'étude, à une mortalité de 30%.

outes les deux semaines on répète certains tests. Selon les résultats obtenus, la pression du ruban aortique est augmentée ou diminuée.

Pour obtenir une décompensation cardiaque homogène l'hypertrophie de l'épaisseur du ventricule gauche doit augmenter d'au moins 50%, tandis que la pression finale de la diastole doit doubler par rapport au stade initial. Ce résultat devrait être atteint après 12 semaines. Après les derniers tests les animaux sont euthanasiés et une analyse histologique du muscle cardiaque est réalisée.

Comme il s'agit d'un tout nouveau modèle animal, le comité d'éthique doit à nouveau donner son accord après trois animaux. Si son évaluation est positive, la recherche peut se poursuivre. Les résultats finaux sont attendus pour le printemps 2024.

Les défis de la recherche

“Il faut avouer que cette recherche est pleine de défis. Nous combinons ici deux modèles expérimentaux différents afin d'obtenir ce nouveau modèle animal avec insuffisance diastolique cardiaque. Pour obtenir des résultats statistiquement significatifs, il faut qu'au moins six animaux parcourent le procédé du début jusqu'à la fin.

L'objectif final de l'étude est l'élaboration d'un modèle animal qui permette de tester des traitements chirurgicaux de la décompensation cardiaque à fraction d'éjection préservée. Nous pensons ici aux dispositifs de shunt interatrial et aux pompes cardiaques”, conclut Steven Jacobs.

Animaux d'expérience et bien-être animal

La recherche scientifique requiert toujours l'usage d'animaux de laboratoire. Il s'agit la plupart du temps de souris ou de cobayes, mais dans certains domaines de recherche, les scientifiques ont besoin de mammifères de taille

moyenne comme des chiens, des moutons ou des porcs. Pour limiter la souffrance des animaux, l'expérimentation animale est soumise à des normes et critères bien définis. Dans les centres où ces expériences sont réalisées, une commission d'éthique se charge de son évaluation. La commission de la KU Leuven compte 12 membres et 12 suppléants dont la fonction consiste à évaluer l'expérience et le respect de la législation selon 3 critères:

- **Remplacer:** l'animal de laboratoire peut-il être remplacé par une simulation (informatique) ou par l'emploi de cultures cellulaires? Peut-on faire appel à des animaux d'ordre inférieur?
- **Réduire:** peut-on utiliser moins d'animaux ou des animaux déjà employés par d'autres chercheurs?
- **Raffiner:** peut-on minimiser la souffrance et le stress des animaux, grâce à des antalgiques par exemple?

La *Commission d'Ethique* pour l'Expérimentation animale de la KU Leuven se base sur un document-type complété par le chercheur. Les trois critères sus-mentionnés y figurent, et la Commission met en balance la souffrance animale, d'une part et l'impact sociétal de l'expérimentation, d'autre part. Elle donne éventuellement des suggestions pour l'amélioration des expériences et du bien-être animal. Il se peut que des aménagements au protocole de l'expérience soient demandés, avant qu'une autorisation ne soit donnée. Si les directives ne sont pas respectées, l'expérience animale peut être refusée.

En ce qui concerne la recherche en cardiologie, on utilise de préférence des moutons pour les expériences à plus longue échéance qui nécessitent l'observation d'animaux pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. Ce choix se justifie notamment par le fait que les moutons forment un bon modèle pour la chirurgie cardiaque, qu'ils sont calmes et faciles à entretenir. ■



Tuberculose, IRM, rôle des chromosomes, électrocardiogramme, fièvre jaune, poliomyélite, pénicilline, scanner, immunothérapie, SIDA, ARNm, diphtérie, hépatite C...
Autant d'avancées majeures qui n'auraient pas été possibles sans la recherche animale. Celle-ci tend toutefois à diminuer d'année en année au profit de méthodes alternatives comme la culture cellulaire ou les organoïdes.



La chirurgie cardiaque comme ultime défi

| Docteur Jean-Marie Segers, journaliste médical

La médecine et les soins médicaux sont inscrits dans l'ADN de la famille de Steven Jacobs (photo ci-dessus). Ses parents étaient tous deux actifs dans le domaine: sa mère était kinésithérapeute et son père, médecin de famille. Dès son plus jeune âge Steven veut savoir comment fonctionne le corps humain. Son choix pour la médecine a donc été évident. Diplômé de médecine, il opte pour la chirurgie et plus spécialement pour la chirurgie cardiaque.

OBJECTIF CŒUR | D'où vient votre préférence pour la chirurgie cardiaque?

...❖ **Steven Jacobs:** Le cœur m'a toujours fasciné. Ce muscle hors du commun fonctionne sans interruption, année après année, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7. Et puis, ce qui est remarquable en chirurgie cardiaque, c'est qu'elle parvient à offrir aux patients une solution directe et définitive à leurs problèmes. Si une valve ne fonctionne pas correctement, une

opération peut la réparer ou la remplacer. Un rétrécissement coronaire traité par bypass permet au cœur d'être à nouveau oxygéné normalement. Après l'opération, le patient s'en rend vite compte, il ne ressent plus les symptômes de l'angor et peut faire plus d'efforts physiques qu'auparavant. Tandis que la chirurgie oncologique, par exemple, nécessite bien souvent des traitements postopératoires et n'offre aux patients ni capacités ni confort supplémentaires.

O.C.: Vos travaux scientifiques ont-ils une influence positive sur vos activités cliniques?

...❖ **S. J.:** Les deux sont complémentaires. A l'UZ Leuven je me suis spécialisé en chirurgie coronaire, ainsi que dans le traitement chirurgical de la décompensation cardiaque. Ma thèse de doctorat était consacrée au traitement de la **décompensation systolique** (HFrEF; Heart Failure with reduced Ejection Fraction) à l'aide de pompes cardiaques mécaniques.

Le projet actuel constitue la première approche de tests pour le traitement chirurgical de l'HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction), également connu sous le nom de **décompensation diastolique**.

Steven Jacobs fait partie du staff de chirurgie cardiaque de l'UZ Leuven depuis 2016. En 2020, il devient professeur à la Faculté de Médecine de la KUL. "Ces fonctions me permettent de combiner la pratique clinique avec l'enseignement et la recherche scientifique. L'association de ces disciplines me plaît beaucoup et j'espère vivement les poursuivre toutes les trois."

Pour rester en bonne forme physique et mentale, le chirurgien pratique le jogging et la musculation. Il est marié et père de trois petites filles. Mens sana in corpore sano... ■