

Le vieillissement accéléré dans les cardiopathies congénitales

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

Depuis quelques décennies, la plupart des maladies cardiaques congénitales se traitent chirurgicalement avec succès. Actuellement ces patients atteignent l'âge adulte sans problèmes, il semble néanmoins qu'ils présentent une accélération du vieillissement, entraînant une morbidité et une mortalité non négligeable. Le Professeur Philip Moons (KUL) y consacre une étude scientifique.

Il y a quelques décennies, la mortalité des enfants atteints de maladie cardiaque congénitale était très élevée. Grâce aux traitements chirurgicaux et médicaux actuels, l'espérance de vie de ces enfants a fort augmenté, de sorte que plus de 90% d'entre eux atteignent l'âge adulte. Le nombre d'individus parmi ces adultes qui atteignent l'âge de 60 ans ou plus est estimé à 11%. Il semble néanmoins qu'ils présentent une morbidité et une mortalité plus importante si on les compare à la population n'ayant pas subi de traitement pour anomalie cardiaque congénitale.

Le succès, en termes d'espérance de vie, a donc un prix. La morbidité chez ces patients provient sans doute d'un vieillissement prématuré. Il s'agit en effet d'affections coronariennes, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, de dysfonction érectile, de diabète, de démence ou de cancer. Ces maladies sont plus fréquentes et plus précoces chez des patients qui ont été traités durant leurs premières années d'enfance pour une affection cardiaque congénitale.

Il y a donc divergence entre âge biologique et âge chronologique.

En réalité, le vieillissement commence dès la conception. On suppose que le processus s'accélère suite à certaines expériences négatives survenues lors des premières années de vie. Les 1000 premiers jours de la vie à partir de la conception sont déterminants pour la santé et le bien-être futurs. Ces 1000 jours comprennent la période de grossesse et les deux premières années de vie. Durant cette période les enfants atteints de maladie cardiaque congénitale subissent un stress physiologique important lié aux procédés diagnostiques et aux traitements chirurgicaux. Il est probable que ce sont surtout les rayons ionisants et le séjour au département de soins intensifs qui provoquent ce stress. Une investigation plus approfondie du vieillissement et de ses symptômes préliminaires durant cette période permettrait sans doute une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents qui en sont la cause, en espérant que l'on puisse élaborer des mesures permettant de réduire au maximum ce phénomène de vieillissement précoce.

Photo: Bébé aux soins intensifs après une chirurgie cardiaque

En réalité,
le vieillissement
commence
dès la conception.

Mothers's Kiss (1890-91),
Mary Cassatt,
The National Gallery of Art.



Marqueurs biologiques

“Un bon marqueur biologique pour mesurer le vieillissement prématuré est la longueur des *téломères*. Il s’agit de structures ADN qui se situent aux extrémités des chromosomes” nous explique le Pr Moons. “En effet, nous savons depuis quelque temps que le raccourcissement de ces télomères lors de chaque réplication des chromosomes provoque le vieillissement. Ce phénomène est suscité par le stress oxydatif et l’inflammation chronique. Les rayons ionisants, la sédentarité, l’obésité, les dépressions, le stress et la solitude jouent également un rôle important. Jusqu’à présent, une seule étude scientifique a démontré que les télomères ont raccourci de 23% chez les adultes ayant subi un traitement pour anomalie cardiaque congénitale durant les premières années de leur vie, comparés à un groupe de contrôle. Il est fort probable que ce raccourcissement survienne précocement. On peut en conclure que ce sont bien les traitements chirurgicaux et l’adaptation physiologique à la maladie cardiaque congénitale qui provoquent ces symptômes de vieillissement.”

Un autre paramètre récent sert à montrer la divergence entre l’âge biologique et l’âge chronologique, il s’agit de l’*horloge épigénétique*. Cette méthode permet de déterminer avec précision l’âge biologique d’un individu à partir des profils de méthylation de l’ADN.

“Le vieillissement précoce fait suite à l’inflammation chronique et systémique. C’est le cas en effet pour les patients souffrant d’anomalie cardiaque congénitale, surtout après une chirurgie cardiaque. Les marqueurs biologiques employés à cet effet sont le CRP ultrasensible (hs-CRP), ainsi que le *solubel urokinase plasminogen activator receptor* (suPAR), un indicateur encore plus sensible en ce qui concerne les expériences traumatisantes durant les premières années de vie. Ces paramètres permettent de déterminer précisément le vieillissement, en espérant que cela nous aide à élaborer des interventions qui permettront d’atténuer au maximum le vieillissement dès les premières années de vie”, ajoute Philip Moons.

Méthode de travail et objectifs

L’étude scientifique du Pr Moons a pour objectif de démontrer la divergence entre l’âge biologique et l’âge chronologique durant les 1000 premiers jours de vie chez des enfants souffrant de maladie cardiaque congénitale.

“En premier lieu nous allons déterminer l’âge biologique de ces enfants, à l’aide des marqueurs précités, déjà existants ou nouveaux. La détermination des facteurs cliniques, psychologiques et sociaux du vieillissement chez les enfants souffrant de maladie cardiaque congénitale sera notre deuxième objectif. En troisième lieu, nous examinerons dans quelle mesure ces données diffèrent de celles obtenues chez des enfants en bonne santé”, nous explique le chercheur.

Le diagnostic des enfants malades, ainsi que leur traitement, sont réalisés dans les cliniques universitaires de Louvain et de Gand. Dans ces centres spécialisés on traite environ 150 enfants par an. “Nous supposons que chez ces nouveaux-nés les télomères

Il y a une divergence
entre âge biologique
et âge chronologique
chez les adultes
cardiaques congénitaux

Enfant ayant subi une
intervention cardiaque



ont perdu 5% de leur longueur normale et que cette longueur continuera à diminuer en fonction des procédures diagnostiques invasives et des traitements intensifs.

Par ailleurs, l'horloge épigénétique nous donnera des informations sur la divergence entre l'âge biologique et chronologique. Nous ne faisons a priori pas de sélection entre les anomalies cardiaques congénitales, car l'hétérogénéité de cette population constitue un élément positif dans cette étude.

Dans notre étude, nous supposons que les enfants qui ont subi un plus grand stress physiologique suite à leur affection cardiaque 'vieilliront' plus rapidement. Les résultats d'études préliminaires nous apprennent, par exemple, que la longueur des télomères chez des enfants qui ont eu besoin de soins intensifs après une opération au cœur, est plus courte que chez des enfants sains. Nous émettons l'hypothèse que nous obtiendrons les mêmes différences chez les enfants souffrant d'anomalie cardiaque

congénitale, qui n'ont subi ni traitement invasif ni séjour en soins intensifs."

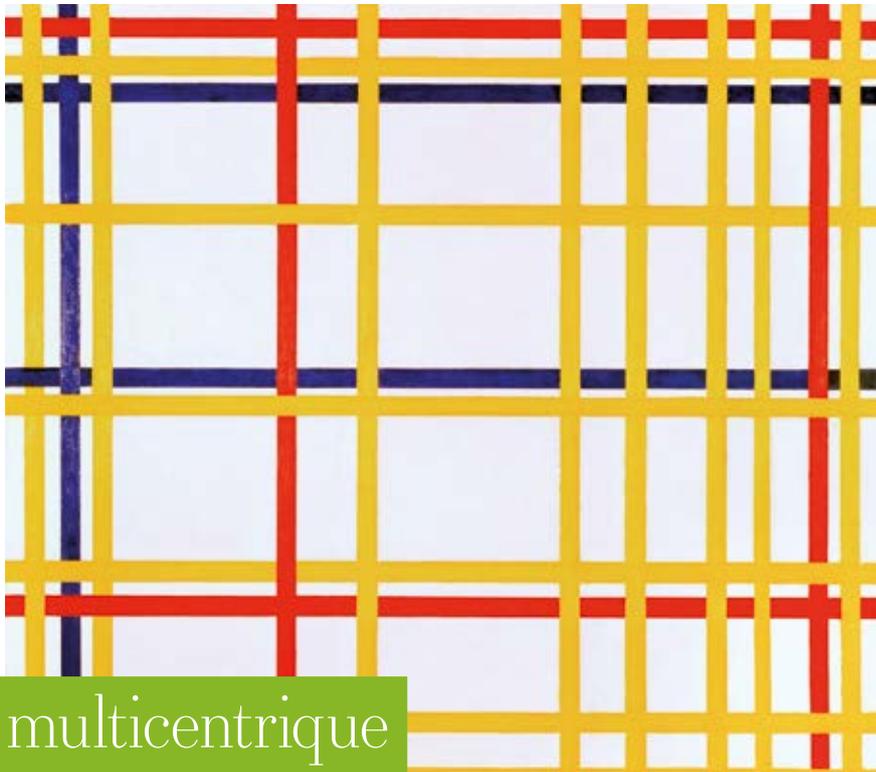
.....
Le risque de morbidité/mortalité dépend de l'âge épigénétique, qui peut être en décalage avec l'âge chronologique.
.....

Les premiers enfants ont été inclus dans l'étude en 2023. L'étude elle-même durera environ deux ans. Les premiers résultats chez les adultes sont attendus dans deux à trois ans. Pour les nouveaux-nés, cela prendra un peu plus de temps, car le recrutement est plus lent, le suivi étant par ailleurs réalisé sur les deux premières années de vie. Les premiers résultats ne seront pas publiés avant 4 à 5 ans.

Y a-t-il des indications pour l'élaboration de mesures permettant d'éviter ce vieillissement prématuré?

"Jusqu'à présent nous n'en connaissons pas. Nous savons qu'une activité physique régulière et qu'une alimentation saine retardent les symptômes de vieillissement. Si cela vaut également pour la population d'enfants et d'adultes qui nous concernent dans cette étude, cela reste un point d'interrogation. Il est certain qu'une bonne hygiène de vie leur fera du bien, mais si cela sera suffisant pour ralentir le vieillissement reste une question sans réponse. Cela reste à démontrer dans notre étude chez les adultes," conclut le Professeur Moons.

L'étude transversale chez les adultes et les nouveaux-nés est soutenue par le *Fonds Wetenschappelijk Onderzoek* (FWO - fonds pour la recherche flamand). L'aide financière du **Fonds pour la Chirurgie Cardiaque** permettra l'étude longitudinale des nouveaux-nés. Cela donnera des informations sur les facteurs les plus importants jouant un rôle dans le vieillissement biologique de ces enfants. ■



New York City I (1942) de Piet Mondrian.

Une recherche multicentrique

Le projet de recherche sur le vieillissement accéléré dans les cardiopathies congénitales inclut des patients des hôpitaux universitaires de Louvain et Gand. Cette étude multicentrique requiert la collaboration étroite de chercheurs issus des différents centres sous la supervision du Professeur Philip Moons.



Professeur Philip Moons (KUL)

Philip Moons est professeur de soins de santé et infirmiers au département de Santé publique et de soins primaires de la KU Leuven ; responsable scientifique du groupe de recherche sur la transition des soins de santé à l'Institut des sciences de la santé et des soins de l'Université de Göteborg en Suède ...

Il a aussi été lauréat du Prix Bernheim 2005 octroyé par notre Fonds pour sa thèse sur *l'Evolution de la qualité de vie des adultes qui ont souffert d'une cardiopathie congénitale*.

Le Professeur **Ruth Heying** est cardiologue au département de pédiatrie de l'UZ Leuven. Le traitement des patients cardiaques néonataux constitue une part importante de son travail clinique. Elle est titulaire d'un mandat de recherche du FWO (Fonds Wetenschappelijk Onderzoek - fonds de recherche flamand) depuis 2019. Ses recherches portent sur la cardiologie du développement.

Katya De Groote est professeur de cardiologie pédiatrique et fœtale à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Gand. Elle travaille depuis 2002 comme cardiologue pédiatrique et fœtal dans le département de pédiatrie de l'UZGent. La cardiologie fœtale fait partie de ses nombreux domaines d'expertise.

Toutes deux sont impliquées dans le suivi clinique d'enfants atteints de cardiopathies congénitales, dès avant la naissance. Leur expertise clinique permettra de comprendre et de traduire en interventions potentielles les résultats de la recherche sur le vieillissement accéléré dans les cardiopathies congénitales.

Bo Daelman est titulaire d'un master en sciences biomédicales de l'Université de Hasselt et mène ce projet dans le cadre de son doctorat.

La collecte des données pour ce projet devrait s'achever en 2026. ■