



Traiter autrement l'insuffisance cardiaque ?

UNE RECHERCHE SUBSIDIÉE PAR LE FONDS

| Dr Hade Scheyving, journaliste médicale

L'insuffisance cardiaque est une maladie fréquente et invalidante. Lorsque la fonction de pompage du cœur est défaillante et que trop peu de sang riche en oxygène atteint les tissus et les muscles, des symptômes tels que fatigue, palpitations et essoufflement apparaissent. Pour certains patients, les traitements actuels sont insuffisants. Une alternative est à l'étude: la « modulation de la contractilité cardiaque » (CCM).

Illustration: *Volcan en Auvergne* (extrait), George Sand (1874).

Les causes les plus fréquentes d'insuffisance cardiaque sont l'infarctus du myocarde, dans lequel une partie du muscle cardiaque est irrémédiablement endommagée, l'hypertension artérielle de longue durée, les maladies des valves cardiaques, les arythmies et les maladies du muscle cardiaque (cardiomyopathies).

Une contraction plus faible du muscle cardiaque ou une capacité de pompage réduite diminue la fraction d'éjection – c'est-à-dire le pourcentage de sang pompé hors du ventricule gauche à chaque battement cardiaque. Si le ventricule n'est pas vidé efficacement, cela entraîne non seulement une mauvaise circulation du sang dans l'organisme, mais aussi une accumulation de sang dans les poumons (congestion) et une accumulation de liquide dans la cavité abdominale (ascite), les jambes et les chevilles (œdème). On parle dans ce cas d'**insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite** (ICFER).

Dispositifs

Le Dr Faro Verelst recherche un nouveau traitement pour cette forme d'insuffisance cardiaque, plus précisément pour le groupe de patients dont le pronostic et la qualité de vie restent médiocres aujourd'hui. Cardiologue en formation, elle a récemment entrepris un doctorat à l'UZA.

« Il existe de nombreux médicaments et différentes thérapies pour l'insuffisance cardiaque », commence le Dr Verelst.

« Depuis le début des années 2000, nous pouvons aussi faire appel à un certain nombre de dispositifs, des sortes de stimulateurs cardiaques qui améliorent la puissance de pompage du cœur – c'est ce qu'on appelle la **thérapie de resynchronisation cardiaque** (CRT). Le problème est que tous les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ne répondent pas bien aux médicaments et qu'en raison de certains critères cliniques, ils ne sont pas tous éligibles à la CRT »

.....

« Il subsiste une population qui présente de nombreux symptômes d'insuffisance cardiaque, qui souffre d'une lourde charge de morbidité, et pour laquelle il n'existe que peu ou pas d'options thérapeutiques. »

.....

Même pour ceux qui remplissent les conditions requises, la TRC n'apporte pas toujours un soulagement. La transplantation cardiaque peut être indiquée pour certains patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave, mais en aucun cas pour tous. Il reste donc une population qui présente de nombreux symptômes et souffre d'une lourde charge de morbidité, pour laquelle il n'existe que peu ou pas d'options thérapeutiques. Pour ces personnes, la **modulation de la contractilité cardiaque (CCM)** pourrait offrir une nouvelle perspective.

« La CCM est une nouvelle forme de thérapie par dispositif. L'implantation du dispositif se fait de la même manière que pour un stimulateur cardiaque classique : par voie sous-cutanée, sous la clavicule. Deux électrodes relient le dispositif au cœur et sont fixées au niveau du septum, qui sépare les ventricules », explique le Dr Verelst. « Un stimulateur cardiaque émet de petits signaux électriques pour maintenir le rythme cardiaque. Un défibrillateur envoie également des chocs au rythme cardiaque pour contrer les arythmies dangereuses. La CCM fonctionne légèrement différemment : elle délivre des impulsions électriques après la contraction cardiaque. Elle ne provoque donc pas de battements cardiaques, mais elle excite et renforce le muscle cardiaque. Le mécanisme d'action exact n'a pas encore été élucidé ».

Une utilisation plus large

Ce que l'on sait déjà aujourd'hui grâce à des études antérieures, c'est que la CCM libère davantage de calcium dans le cœur, ce qui permet au muscle cardiaque de se contracter plus efficacement. La thérapie de la CCM a donc un effet positif sur la capacité d'exercice du patient souffrant d'insuffisance cardiaque, sur sa qualité de vie et sur la fonction cardiaque elle-même. Des études sur des modèles animaux ont montré que la CCM déclenche un changement dans l'échange d'énergie des cellules musculaires cardiaques et dans l'expression de certains gènes qui contrôlent ce métabolisme. « L'objectif principal de notre recherche est de mieux comprendre le fonctionnement de la

thérapie au niveau moléculaire et sur cette base, de déterminer quels patients bénéficieront le plus du traitement », a déclaré la spécialiste.

La Société Européenne de Cardiologie (ESC) décrit déjà la CCM comme une option thérapeutique potentielle pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Il est prouvé qu'elle réduit les hospitalisations et améliore la qualité de vie. Pourtant, l'utilisation de la CCM n'est pas encore très répandue. « De nombreux pays attendent des recherches plus ciblées et plus concluantes. Le traitement est proposé principalement en Allemagne et aux États-Unis, mais en Belgique, la CCM n'est pas encore remboursée », explique le Dr Faro Verelst. « Nous espérons que nos résultats contribueront bientôt à rendre la thérapie accessible aux patients belges. »

Analyses

Pour étudier les effets de la CCM, Faro Verelst a mis en place une étude multicentrique sous la direction de ses promoteurs, les Professeurs Emeline van Craenenbroeck et Andreas Gevaert. Il s'agit de recruter des patients dans trois centres différents : à l'UZ d'Anvers, à l'OLVZ d'Alost, en collaboration avec le Dr Ward Heggermont, et à l'AZ Sint-Jan de Bruges, en collaboration avec le Dr Sander Trenson. « C'est intéressant, car cela nous permet de comparer différentes populations de patients en Belgique. À l'UZA, par exemple, il y a un certain nombre de patients atteints de cardiomyopathie congénitale », précise le Dr Verelst. Chaque hôpital inclura quatre patients. Ces douze personnes se verront implanter un dispositif. Elles seront ensuite **randomisées**⁽¹⁾ pour le traitement : la moitié recevra la thérapie CCM pendant les trois premiers mois, l'autre moitié verra l'appareil désactivé pendant les trois premiers mois – elles recevront une thérapie CCM pendant les trois mois suivants. Après six mois, l'appareil sera remis en marche pour tout le monde.

Un certain nombre d'analyses seront effectuées sur tous les patients. « D'une part, nous effectuerons des biopsies

1. La randomisation (de l'anglais random, signifiant hasard) est une méthode qui permet d'introduire un élément aléatoire dans une étude. Ici, le patient qui reçoit la thérapie est sélectionné au hasard. De plus, il ignore s'il reçoit ou pas la thérapie. La randomisation garantit la valeur scientifique de l'étude.

.....
« Nous espérons vivement que nos résultats contribueront à mettre la thérapie de la modulation de la contractilité cardiaque à la disposition des patients belges. »

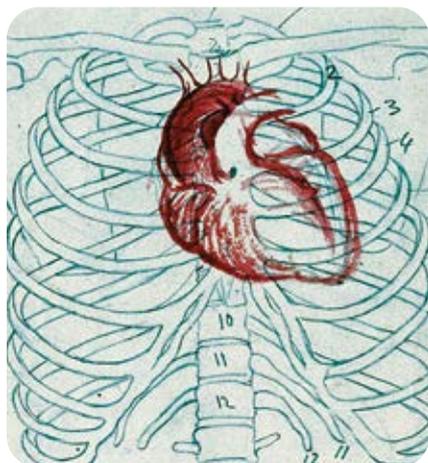


Schéma (extrait) montrant les os du torse humain, avec le cœur. Crayon et aquarelle de J. C. Whishaw (1852/1854).

cardiaques : avant l'implantation du dispositif et trois mois après. Nous étudierons le métabolisme cardiaque⁽²⁾ dans ces morceaux de tissu cardiaque. Nous effectuerons des dosages de protéines et étudierons les éventuelles adaptations au niveau génétique. Nous comparerons les résultats de ces analyses biochimiques avant et après l'implantation de la CCM, ainsi qu'entre les patients chez qui le dispositif a été activé ou désactivé au cours du premier trimestre », explique la chercheuse.

En outre, l'équipe de recherche évaluera, sur base de questionnaires, si la CCM améliore la qualité de vie des patients. La capacité d'exercice sera mesurée avant et après la CCM au moyen de tests physiques (tests de marche et de vélo). « L'évaluation de l'effet thérapeutique de la CCM sera très large », souligne le Dr Verelst. « Les patients seront suivis de près, à différents moments pendant un an. La fonction cardiaque sera évaluée par différentes méthodes. Nous espérons d'une part, confirmer ce qui a déjà été décrit dans la littérature, mais surtout démontrer plus précisément de quelle manière la CCM améliore la fonction de pompage et pour quel groupe de patients la thérapie est la plus indiquée ».

Seuils

Il s'agit d'une recherche innovante : « Nous sommes les premiers en Belgique à pouvoir mettre en œuvre cette thérapie. La méthodologie croisée de notre étude nous permet également d'acquérir beaucoup d'informations sur un petit groupe de patients », explique le Dr Faro Verelst.

Bien sûr, il y a aussi un certain nombre d'obstacles. L'implantation du dispositif et les biopsies cardiaques sont des procédures invasives. Cela nécessite une discussion approfondie avec le patient. Dr Verelst : « Bien que le risque de complications (hémorragie locale, infection ou pneumothorax) soit faible, tout doit être discuté bien à l'avance.

Nous remarquons que les patients sont ouverts au traitement, qu'ils veulent lui donner une chance. D'ailleurs, les premières implantations de CCM, qui ont eu lieu ici à l'UZA, se sont déroulées sans complications. Il est encore trop tôt pour se prononcer sur l'effet du traitement, mais les patients en question se portent bien pour le moment", précise-t-elle.

Lors des biopsies cardiaques, des prélèvements de 5 mg font l'objet d'un examen plus approfondi. "Il s'agit d'un très petit morceau de tissu cardiaque, afin de maintenir le taux de complications à un niveau très bas. Il peut être difficile d'effectuer toutes les analyses sur ces échantillons, car nous n'avons pas beaucoup de tissu à notre disposition", reconnaît la chercheuse.

.....
Cette recherche est financée conjointement par la Belgian Heart Foundation (de la Société belge de Cardiologie) et le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque.

Les analyses approfondies qui permettront de décrire l'effet de la thérapie CCM ont toutefois un prix. Le traitement des biopsies en laboratoire, ainsi que les tests d'effort et les techniques spécifiques qui seront utilisées pour mesurer la fonction cardiaque coûtent cher. « C'est grâce au soutien financier du Fonds pour la Chirurgie Cardiaque que notre recherche peut avoir une portée aussi large. Grâce à cette aide, nous pouvons évaluer la qualité de vie des patients (avant et après la CCM), étudier les phénomènes moléculaires et réaliser les différents tests de la fonction cardiaque. C'est aussi grâce à ce coup de pouce que nous pouvons mener nos recherches de manière multicentrique. Ce financement ouvre beaucoup de portes à notre recherche. Nous espérons que les résultats de l'étude ouvriront également des portes pour nos patients », conclut Faro Verelst. ■

2. La « métabolomique » est l'étude de tous les produits métaboliques (métabolite) présents dans un échantillon. Il s'agit de l'étude systématique de l'empreinte chimique unique laissée par les processus biologiques au cours du métabolisme.

Focus sur l'insuffisance cardiaque



Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque peuvent présenter un essoufflement croissant, de la fatigue et des palpitations, ainsi qu'une accumulation de liquide dans les poumons, l'abdomen, les jambes et les chevilles. L'insuffisance cardiaque entraîne une morbidité et une mortalité élevées et peut avoir un impact majeur sur la qualité de vie.

Une fois que le type et la cause de l'insuffisance cardiaque ont été déterminés, il existe plusieurs options dans la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque.

Parfois, le **traitement de la cause sous-jacente** s'impose; il faut envisager une chirurgie valvulaire, le traitement d'une arythmie ou d'une maladie cardiaque, la pose d'un stent dans une artère coronaire sévèrement rétrécie, ...

Les **médicaments** peuvent soulager les symptômes de l'insuffisance cardiaque. En cas de diminution de la capacité de pompage, les médicaments peuvent soutenir le cœur en réduisant la fréquence cardiaque et/ou la pression artérielle, et/ou en aidant l'organisme à évacuer les liquides.

Un **mode de vie sain** (pas de tabac, suffisamment d'exercice) et certaines recommandations diététiques (boire moins d'eau) peuvent également être utiles.

Lorsque les médicaments n'ont pas l'effet escompté, il existe d'autres options. Certains des patients qui souffrent

d'insuffisance cardiaque peuvent bénéficier d'une **thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT)**. Il s'agit d'un dispositif implantable, une variante du stimulateur cardiaque, qui utilise des impulsions électriques pour améliorer la puissance de pompage du cœur et faire en sorte que les ventricules se contractent à nouveau simultanément. Tous les patients ne sont pas éligibles à la CRT.

Dans certains cas spécifiques, les patients dont la fonction cardiaque (pompe) est très faible peuvent bénéficier d'une **transplantation cardiaque** à partir d'un cœur de donneur. Un cœur artificiel ou une assistance cardiaque peuvent être mis en place temporairement dans l'attente de cette greffe .

Les chercheurs espèrent maintenant introduire la **modulation de la contractilité cardiaque (CCM)** en tant que nouveau traitement de l'insuffisance cardiaque, afin d'apporter une solution aux patients pour lesquels les traitements actuels ne sont pas envisageables ou pas suffisamment efficaces. La CCM optimise le métabolisme cardiaque à l'aide d'impulsions électriques, améliorant ainsi la fonction de pompage du cœur. ■

Illustration: *Champignon: cinq fructifications.*
(extrait) Aquarelle de C. Bucknall, 1894.

Le passage vers la clinique

Le Dr Faro Verelst est cardiologue en formation et doctorante à l'hôpital universitaire d'Anvers. Elle étudie de nouvelles options thérapeutiques pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.



“Le Dr Verelst savait depuis longtemps qu'elle voulait devenir médecin: "La science me fascine depuis l'enfance. Le choix de la médecine a été évident pour moi car dans les soins de santé il y a aussi le côté *"engagement social"*. Combiner science et prise en charge des patients, je trouve cela fantastique.”

"J'ai longtemps hésité quant à ma spécialisation. J'ai d'abord pensé à l'endocrinologie, pour traiter et suivre les personnes souffrant de maladies hormonales. Mais j'ai constaté, au cours de mes stages, que les problèmes aigus m'intéressaient aussi beaucoup et que j'aimais travailler avec mes mains.

La cardiologie combine tous ces aspects: le suivi des patients souffrant de maladies chroniques mais aussi les situations d'urgence. De plus, de nombreuses techniques diagnostiques et thérapeutiques sont à la disposition du cardiologue. Mon choix était fait", conclut le Dr Verelst.

Faro Verelst a ensuite entrepris un doctorat sur l'insuffisance cardiaque et son

traitement. Faro Verelst: "Au cours des quatre dernières années, je me suis concentrée sur la clinique, sur la manière de traiter les maladies et les divers troubles. Au cours des quatre prochaines années, j'aimerais étudier la physiopathologie qui sous-tend la maladie - dans mon cas, les mécanismes sous-jacents de l'insuffisance cardiaque. D'une part, pour mieux comprendre les traitements actuels et la manière dont ils interviennent dans l'évolution de la maladie, d'autre part, dans l'espoir de pouvoir proposer à nos patients des thérapies innovantes, fondées sur la recherche".

Malgré les nombreuses options thérapeutiques disponibles aujourd'hui pour l'insuffisance cardiaque, la maladie reste mal contrôlée chez certains patients. "Il y a encore des personnes qui présentent de nombreux symptômes et qui doivent être hospitalisées régulièrement", explique la spécialiste.”

Le Dr Verelst est convaincue que ses années de recherche pourront également renforcer ses compétences de médecin.

“ Cela me permettra d'ajouter une strate supplémentaire à mes connaissances cliniques actuelles. J'espère ainsi pouvoir aider encore mieux mes patients cardiaques plus tard. ”

Elle a choisi un sujet de doctorat axé sur la pratique, avec un contact avec les patients. “ Le travail de laboratoire ne me conviendrait pas ”, dit Faro Verelst. “ J'aime travailler avec les gens, pouvoir maintenir le lien avec la clinique. Je voulais également acquérir des compétences cliniques. J'apprends par exemple actuellement à effectuer un CPET (test d'effort cardio-pulmonaire) ou une échographie d'effort. Il s'agit d'une nouvelle façon d'évaluer la fonction cardiaque au cours d'un exercice physique. En plus de mes travaux de recherche, je continue à assurer mes consultations hebdomadaires dans le service de cardiologie. C'est un bonne combinaison ”, confie le Dr Verelst. ■