



# Insuffisance cardiaque : le rôle des protéines matricellulaires et des microARNs

| par le Docteur Jean-Marie SEGERS, journaliste médical

L'ostéoglycine joue un rôle important dans la cicatrisation après infarctus du myocarde et détermine aussi le pronostic.

D'autre part, les microARNs sont des marqueurs diagnostiques fiables. Ces molécules sont également impliquées dans le rejet après transplantation cardiaque, qu'il soit aigu ou chronique.

Ces conclusions ressortent de la thèse de doctorat du cardiologue, le Dr Lucas Van Aelst, qui lui a valu d'être récompensé par le prix Jacqueline Bernheim 2015.

**I**nvalidante et mortelle, l'insuffisance cardiaque est une affection très fréquente en Occident. Selon certaines estimations, 40% des patients décèdent endéans les cinq ans après que le diagnostic ait été posé. D'autre part, son coût s'élève à 2,5% des dépenses de santé.

L'infarctus du myocarde est une cause importante d'insuffisance cardiaque avec baisse de la fraction d'éjection. La pose de stents dans les artères coronaires diminue sensiblement les conséquences délétères de l'infarctus, mais n'empêche pas complètement la formation de tissu cicatriciel qui remplace les cellules nécrosées, lors du processus de guérison.

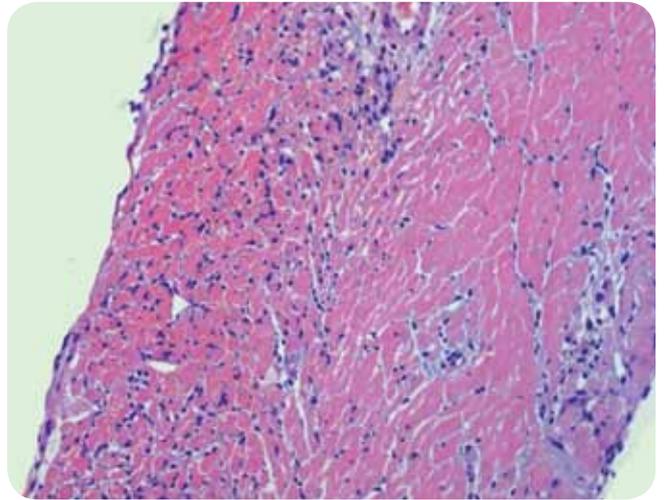
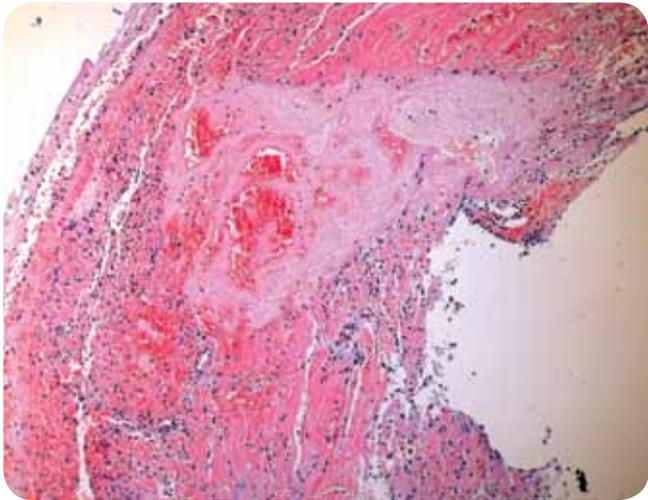
Dans un cœur sain, les cellules se trouvent dans un réseau de tissu conjonctif, la matrice extracellulaire. Suite à un infarctus, cette matrice s'amplifie fortement pour former une cicatrice. Jusqu'il y a peu, la matrice était considérée comme une structure rigide sur laquelle aucune médication n'avait d'impact. De nouvelles études ont résolument contredit cette hypothèse. En effet, cette matrice semble être un objectif de première importance pour diminuer les risques d'insuffisance cardiaque.

En dehors des fibres collagènes, la matrice contient aussi des molécules favorisant soit la décomposition, soit la fabrication de collagène. En plus, il existe des protéines matricellulaires (les MMP) qui se chargent de l'inflammation et de la formation de tissu conjonctif. Tous ces facteurs peuvent être modelés dans des expériences sur animaux de laboratoire, avec comme résultat une cicatrice plus ou moins résistante.

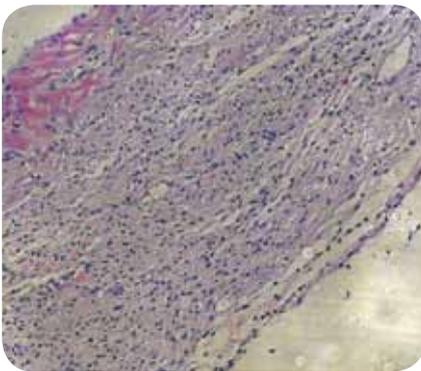
## Ostéoglycine

La première partie de la thèse de doctorat du Dr Lucas Van Aelst concerne l'ostéoglycine (OGN), une protéine déjà connue comme marqueur de l'hypertrophie cardiaque après hypertension et sténose aortique. Le docteur Van Aelst démontre que la production d'OGN est essentielle pour une bonne cicatrisation et qu'elle augmente après infarctus du myocarde. Les animaux de laboratoire sans OGN meurent par rupture de la cicatrice ou présentent une insuffisance cardiaque par extension de la cicatrice. Ses expériences démontrent que l'OGN renforce et rassemble le collagène dans la cicatrice. En plus, des taux élevés d'OGN dans le sang des patients avec insuffisance cardiaque laissent prévoir une mortalité endéans les 18 mois.

**FIGURE 1 :** La production d'ostéoglycine (OGN) est essentielle pour une bonne cicatrisation après un infarctus.



**A gauche:** trois jours après un infarctus, la cicatrice d'un animal de laboratoire sans OGN montre une hémorragie intramyocardique, qui précède la rupture myocardique. **A droite:** une cicatrisation normale, trois jours après un infarctus, chez un animal de laboratoire avec OGN.



La cicatrice friable d'un animal de laboratoire sans OGN, 14 jours après un infarctus.

Il y aurait également une relation entre taux d'OGN, présence d'inflammation et formation de cicatrice dans le myocarde.

.....  
« L'ostéoglycine permet au coeur de mieux cicatriser après un infarctus. »  
.....

#### MicroARNs vs troponine

La découverte des microARNs date de 1993. Ce sont des nouveaux venus dans le domaine de la biologie moléculaire. Il s'agit de molécules ARN relativement courtes, à torsade unique, et non codantes pour la synthèse de protéines, inhibant la translation de mARN vers les protéines. Elles peuvent servir de marqueur pour le diagnostic des maladies coronariennes, alors qu'actuellement c'est le dosage de la troponine qui reste le test de laboratoire standard pour confirmer le diagnostic d'hypoxie<sup>1</sup> du myocarde.

Malgré le fait que les microARN présentent quelques avantages en matière de pronostic, et de prédiction d'accidents cardiovasculaires tels qu'une mort subite, une insuffisance cardiaque ou un infarctus, le procédé de laboratoire reste assez compliqué, plus laborieux et plus long que celui

de la troponine. C'est la raison pour laquelle il ne peut encore être généralisé. Quoique prometteuse, l'introduction des microARN comme marqueur nécessite encore d'autres études préliminaires à plus grande échelle.

#### Rejet aigu et chronique

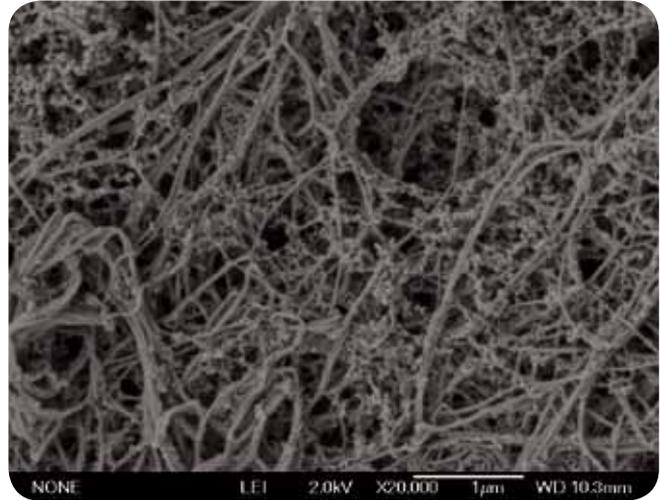
Malgré tous les moyens thérapeutiques médicaux et/ou la pose de pacemakers, un certain nombre de patients cardiaques restent très handicapés, de telle sorte que seule une transplantation parvient à les remettre sur pied. Actuellement, la technique opératoire de la transplantation est bien au point, mais il manque malheureusement de donneurs, avec comme conséquence regrettable qu'un certain nombre de patients se trouvant sur la liste d'attente, décèdent avant que l'opération ne puisse avoir lieu.

Le rejet du coeur transplanté, à court ou à plus long terme, est un autre problème important. Les phénomènes de rejet, malgré le succès de l'opération elle-même, réduisent fortement l'état de santé des patients et peuvent même leur être fatals.

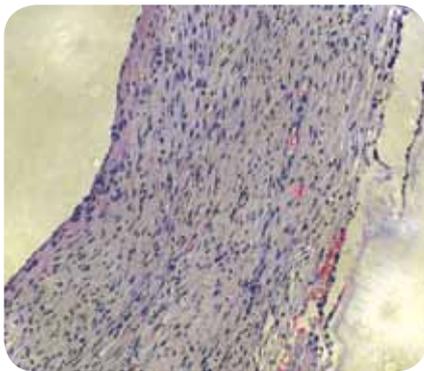
Le rejet aigu se caractérise par une inflammation, tandis qu'en cas de rejet

<sup>1</sup> hypoxie: diminution de la quantité d'O<sub>2</sub> apportée au myocarde

**FIGURE 2.** L'ostéoglycine (OGN) s'attache au et renforce le collagène.



Images obtenues par microscope électronique, agrandissement 20.000 x : à gauche, sans OGN, un réseau de collagène irrégulier et faible est produit; à droite, la présence d'OGN assure la formation d'un réseau de collagène régulier et fort.



..... Cicatrisation normale, 14 jours après un infarctus chez un animal de laboratoire avec OGN.

chronique il s'agit plutôt de phénomènes de cicatrisation et d'atteinte à la circulation coronarienne. Au fil du temps, le rejet aigu est devenu moins fréquent, mais il reste des problèmes à élucider, non seulement en matière de diagnostic précis et de pronostic, mais aussi au niveau thérapeutique. Il s'agit alors de trouver des médicaments mieux tolérés et provoquant moins de complications que ceux employés jusqu'à ce jour.

Dans sa thèse, le docteur Van Aelst démontre que les protéines impliquées dans la cicatrisation sont déjà présentes pendant la période de rejet aigu et qu'elles sont en rapport avec le degré d'inflammation. Il existe donc une interaction entre l'inflammation d'une part, et la formation de tissu cicatriciel, d'autre part. Cela explique d'emblée pourquoi le rejet aigu implique un risque de rejet à plus longue échéance. De plus, ces protéines spécialisées dans la cicatrisation peuvent servir de marqueurs pour déceler un rejet aigu. Ces nouvelles données permettent de faire la différence entre les coeurs transplantés avec ou sans rejet.

Enfin, les résultats de ses travaux scientifiques démontrent qu'un petit groupe

de microARNs est spécifique au rejet aigu, tant chez les animaux de laboratoire que chez l'homme. Ces microARNs peuvent donc servir de paramètre diagnostique et forment une cible potentielle pour de nouveaux traitements, puisque l'inhibition du microARN-155 diminue l'inflammation et améliore la fonction du coeur transplanté. On observe d'ailleurs des changements similaires lors du rejet aigu après transplantation rénale.

.....  
 « La présence de micro-ARN spécifiques pourrait signer un risque important de rejet des organes greffés. »  
 .....

Le docteur Van Aelst démontre aussi que, nonobstant les effets bénéfiques des médicaments anti-rejet, la protéine interleukine-6, connue pour son action inflammatoire, contribue aux phénomènes de rejet à courte échéance. En résumé, la thèse de doctorat de Lucas Van Aelst contribue largement à une meilleure compréhension des mécanismes de cicatrisation après infarctus du myocarde et des phénomènes de rejet après transplantation cardiaque. ■