

Les maladies cardiovasculaires: un cœur battant de la recherche

Valérie Kokoszka



En 2016, pharma.be, l'Association générale de l'industrie du médicament, fête ses 50 ans. A cette occasion, nous revenons dans cette série d'articles sur les grandes avancées que le traitement de certaines pathologies a connu ces 50 dernières années, notamment grâce à la recherche de nouveaux médicaments. Dans cette rétrospective, le rôle qu'a joué notre pays, en tant que pionnier de la recherche pharmaceutique, ne peut qu'être souligné. Mais nous nous tournons également vers l'avenir, vers les futurs traitements, médicaments et vaccins qui sont actuellement testés et développés en Belgique, grâce à la collaboration unique entre les entreprises innovantes et les nombreux centres scientifiques de notre pays.

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité en Belgique (45%) et dans le monde, où elles sont responsables de plus d'un quart des décès. Selon une enquête réalisée pour la Ligue Cardiologique Belge, 43% des belges pensent qu'ils développeront une maladie cardiaque (1). Les maladies cardiovasculaires, telles que l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde ou encore l'insuffisance cardiaque, comptent parmi les affections les plus redoutées.

La menace qu'elles représentent pour la santé mondiale a logiquement suscité une importante mobilisation des scientifiques pour comprendre les mécanismes pathogènes à l'œuvre, puis pour les combattre à l'aide de traitements innovants, ingénieux voire révolutionnaires. En quelques décennies, l'arsenal thérapeutique des cardiologues s'est considérablement étoffé en médicaments et techniques d'importance vitale.

Le système cardiovasculaire est un système circulatoire fermé dont le rôle est d'assurer via le sang, la distribution de l'oxygène et des nutriments aux différents organes du corps. Le cœur, cet organe musculaire d'environ 300 grammes, de la taille d'un poing, fonctionne comme une puissante pompe aspirante-foulante. Il propulse le sang chargé d'oxygène qui arrive des poumons dans l'aorte puis les artères jusqu'à chaque organe, où il est disséminé via quantité de vaisseaux capillaires. Le sang chargé de dioxyde de carbone reviendra ensuite au cœur par un dense circuit veineux.

En raison de sa fonction et de son extension, les atteintes au système cardiovasculaire peuvent être multiples et affecter différentes parties du corps. Ainsi, les maladies coronariennes désignent les affections des vaisseaux sanguins qui alimentent le cœur, provoquant, par ordre croissant de gravité, l'angine de poitrine, l'infarctus et l'insuffisance cardiaque. Les maladies cérébro-vasculaires, telle l'AVC, marquent l'atteinte des vaisseaux qui irriguent le cerveau, dont les cellules nerveuses ont un besoin permanent d'oxygène sans lequel elles s'asphyxient. Enfin, des thromboses veineuses (formation de caillots de sang) peuvent aussi se produire dans les membres inférieurs, et remonter vers le cœur et puis les poumons dont il vont obstruer les artères, suscitant l'embolie pulmonaire.

Les affections cardiovasculaires résultent ainsi, le plus souvent, de l'obstruction d'une artère tantôt parce qu'un dépôt lipidique léger s'est formé dans l'épaisseur des parois des vaisseaux sanguins (plaque d'athérome) et induit la formation d'un caillot qui ralentit ou bloque la circulation sanguine.

Privés d'oxygène par l'obstruction ou le ralentissement de la circulation, les cellules meurent, les organes se nécrosent, rendant impérieuse une intervention urgente. Dans d'autres cas, les vaisseaux fragilisés par l'athérosclérose se déchirent sous l'effet d'une pression sanguine trop élevée, ce qui provoque de redoutables hémorragies, notamment cérébrales.

De nouvelles molécules pour la médecine préventive et curative

Si l'on excepte les malformations cardiaques congénitales, les maladies cardiovasculaires sont surtout liées au tabagisme, à une alimentation trop riche, à la sédentarité, et aux troubles qui leur sont associés: l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète et l'obésité. Ce sont ces facteurs de risque que les spécialistes souhaitent contrôler pour prévenir les événements aigus aux conséquences souvent délétères, tels que l'infarctus du myocarde ou la thrombose cérébrale. *«Une meilleure compréhension des mécanismes à l'œuvre a révolutionné la médecine préventive, avec l'apparition de nouveaux médicaments de plus en plus efficaces et de mieux en mieux tolérés»*, explique le Pr Philippe van de Borne (Directeur du Service Cardiologie, Hôpital Erasme), *«par exemple, pour le contrôle de l'hypertension artérielle»*.

Hypertension artérielle: réduire la pression

Affection fréquente, mais passablement silencieuse, l'hypertension artérielle (HTA) se traduit par une pression anormalement forte du sang sur la paroi des artères, ce qui les fragilise et décuple le risque que l'artère se rétrécisse par

Les maladies cardiovasculaires

sont la première cause de décès en Belgique (45%) et dans le monde (31%).

31.000 belges **décèdent** chaque année d'une maladie cardiovasculaire contre 37.591 en 1998 (-20%)

- **17.000 femmes**
- **14.000 hommes**

AVC:

18.000 nouveaux cas par an en Belgique

Infarctus:

15.000 par an en Belgique

(Source: <https://liguecardiologia.be>)

athérosclérose. De plus, l'hypertension fait travailler le cœur en surrégime, de sorte que si rien n'est fait, le cœur fatigué s'épuise, l'insuffisance cardiaque guette.

En sus d'une meilleure hygiène de vie, «de nombreux médicaments destinés à combattre l'hypertension ont été mis au point. Ils agissent sur la pression artérielle selon différents mécanismes: en réduisant la résistance des artères, le volume sanguin ou la contractilité du cœur. Après les anti-hypertenseurs à action centrale et les vasodilatateurs directs, sont ainsi apparus les diurétiques qui augmentent l'excrétion urinaire d'eau et de sel et font diminuer le volume sanguin; puis les bêta-bloquants qui diminuent la fréquence cardiaque et la force de contraction du cœur, générant une baisse du débit sanguin; ensuite les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui bloquent la production de l'angiotensine II, qui augmente le volume sanguin et la résistance à son écoulement, puis les inhibiteurs calciques qui ouvrent les artères périphériques et enfin les "sartans" qui bloquent l'action de l'angiotensine II.

Grâce à ces différentes molécules, il est désormais possible de contrôler l'hypertension mais aussi de prendre en charge l'insuffisance cardiaque. De ce point de vue», souligne le Pr van de Borne, «on a assisté à une relative révolution dans la compréhension des mécanismes de cette maladie dont la tendance naturelle est d'évoluer péjorativement, d'empirer. Nous avons découvert que les médicaments qui bloquent ou antagonisent l'angiotensine II luttent efficacement contre ce cercle vicieux. Alors que dans les années 1980, l'administration

des bêtabloquants était jugée contre-indiquée, on s'est aperçu que ceux-ci, délivrés d'abord à faible dose, étaient également très bénéfiques dans cette affection. Ces différentes thérapies ont littéralement révolutionné le pronostic des patients insuffisants cardiaques.»

Hypercholestérolémie: conserver l'élasticité des artères

L'hypercholestérolémie est un autre facteur de risque important de l'accident vasculaire cérébral et plus encore de l'infarctus. Un taux élevé de cholestérol est en effet associé à la constitution des plaques d'athérome et à leurs effets désastreux sur les artères, qu'elles rétrécissent et fragilisent.

«Pendant longtemps, la médecine n'a pas disposé de moyens permettant de faire baisser efficacement et sans effets secondaires le cholestérol sanguin. L'invention des statines à la fin des années 80, qui ont permis d'inhiber de plus en plus efficacement la synthèse du cholestérol, a bouleversé l'histoire naturelle de la pathologie athéroscléreuse. Le risque de récurrence d'un événement coronaire sur une période de 5 années est à présent divisé par 5! La lutte contre l'hypercholestérolémie a bénéficié des progrès conjugués de la recherche et de l'immunothérapie puisque nous disposons depuis peu, dans notre arsenal thérapeutique d'une nouvelle famille d'hypolipémants, des anticorps monoclonaux qui permettent d'abaisser encore bien davantage les lipides sanguins. Les études cliniques sont en cours et leurs résultats seront connus dès 2017. Ces innovations ont complètement modifié la prévention et le traitement de la maladie cardiovasculaire.»

Thrombose: empêcher la formation de caillots

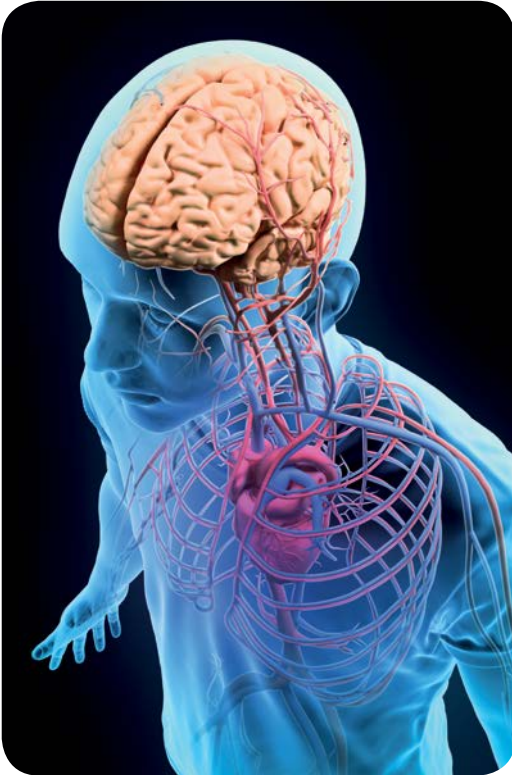
Outre le maintien d'une bonne pression artérielle et la conservation de l'élasticité des artères, une troisième possibilité d'intervention préventive – que l'on peut mener en première intention ou pour éviter une récurrence – consiste à empêcher la formation de caillots. *«Schématiquement, une artère blessée par une plaque de cholestérol va générer un phénomène de thrombose, provoquant un infarctus. Pour inhiber la formation de thrombus, les spécialistes n'ont pu pendant longtemps utiliser que l'aspirine qui, outre ses propriétés anti-inflammatoires*

*Mis bout à bout, quelque
100.000 kilomètres de vaisseaux
véhiculent oxygène, nutriments
et déchets.*



bien connues, est aussi un antiagrégant plaquettaire. De la même manière, les antagonistes de la vitamine K sont restés très longtemps les seuls

Plus que tout autre organe, le cerveau a besoin d'être alimenté en sang. Ses milliards de cellules nerveuses consomment à elles seules un quart du volume de sang envoyé par le cœur.



médicaments anticoagulants dont nous disposions. Ensuite, la recherche aidant, les mécanismes qui régulent la thrombose ont été mieux cernés, et de nombreux médicaments agissant sur différents aspects de la coagulation, dont les plaquettes et les facteurs de la coagulation, ont été mis au point. Les thromboses dans les artères coronaires et cérébrales sont traitées par des thrombolytiques, plusieurs agents inhibiteurs plaquettaires qui réduisent davantage les thromboses sans augmenter les hémorragies ont été inventés, de nouveaux inhibiteurs de facteurs de la coagulation administrés par voie sous cutanée, et par voie orale sont apparus. Les innovations dans ce domaine ont été d'une telle ampleur qu'elles ont ouvert de nouveaux chapitres de la pharmacologie, des antiagrégants plaquettaires de dernière génération et des nouveaux anticoagulants oraux.

Ces derniers sont notamment utilisés pour traiter les phénomènes thrombotiques liés à une forme d'arythmie très fréquente, la fibrillation auriculaire. Dans cette pathologie, les oreillettes du cœur ne se contractent pas correctement de sorte que le sang stagne et que se développe un phénomène naturel de thrombose. Pour combattre ce type de phénomène, les spécialistes ont recours à des anticoagulants dont le principe consiste à fluidifier le sang. Les plus anciens sont des antagonistes de la vitamine K, qui joue un rôle dans la production des protéines qui interviennent dans la coagulation. Les nouveaux anticoagulants, en revanche, agissent de façon directe sur les facteurs de la coagulation. Ils ont en outre une marge thérapeutique plus grande, ce qui les rend simultanément nettement plus sûrs et plus efficaces.»

La dilatation coronaire: l'alliance du dispositif et de la molécule

En cardiologie, l'ingéniosité des chercheurs s'est incarnée dans de nouveaux traitements mais aussi de nouvelles techniques. La dilatation coronaire est l'un des exemples les plus spectaculaires de l'inventivité et de la persévérance médicales. Pour éviter que le rétrécissement d'une artère coronaire ne dégénère en infarctus, ou pour traiter un infarctus aigu, les cardiologues procèdent à une dilatation coronaire, ou angioplastie.

«Dans un premier temps, cette technique a tout d'abord consisté à dilater l'artère coronaire présentant un rétrécissement localisé à l'aide d'un ballonnet. Mais l'élargissement du rétrécissement, s'il apportait une solution immédiate à l'épisode, ne se maintenait pas toujours. Chez un patient sur quatre, la lésion obstructive se récréait. Pour pallier cet inconvénient, les scientifiques ont eu l'idée de poser un tuteur (stent) dans l'artère rétrécie afin d'empêcher une nouvelle obstruction. Cette deuxième étape est décisive mais on observait tout de même encore des récurrences de lésion chez certains patients. Aussi, lors d'une troisième étape, a-t-on ajouté sur le stent un médicament antiprolifératif. Grâce à cette combinaison stent/médicament antiprolifératif, le taux de récurrence a chuté de 25 à 3%. Il s'agit évidemment d'une révolution en cardiologie. Mais une révolution qui se poursuit: la dernière innovation en date a porté

sur la fabrication même du tuteur dans un composé biodégradable qui lui permettra, une fois sa mission accomplie, de se résorber. De la même manière, le médicament antiprolifératif qui enrobe le stent continue d'être affiné, pour en améliorer l'efficacité».

Il ne s'agit ici que de quelques exemples, d'autres domaines importants – comme ceux de l'hypertension pulmonaire, de la stimulation cardiaque (*pacemaker*), de la mise en place à travers l'intérieur des artères de nouvelles valves, de nouvelles pompes qui aident le cœur défaillant à travailler – mériteraient aussi d'être détaillés.

Tous ces nombreux champs de la recherche innovante, de l'immunothérapie à la thérapie cellulaire, se mobilisent pour développer et mettre au point de nouveaux traitements fondés sur les découvertes scientifiques les plus récentes. Mais la cardiologie fait également signe vers un autre avenir, où l'alliance du médicament et du dispositif médical décuple les potentialités de chacun d'eux, au plus grand bénéfice des patients.

* Nous remercions le Pr Philippe van de Borne, Directeur du service de cardiologie, en charge de l'enseignement et de la recherche à l'hôpital universitaire Erasme, et membre du board de la Belgian Society of Cardiology (BSC) pour son aimable collaboration.