

Dépister la cardiomyopathie peripartum

14/05/13

La cardiomyopathie du peripartum est une complication qui peut apparaître chez la femme en fin de grossesse et jusqu'à six mois après la naissance du bébé. Peu fréquente, cette insuffisance cardiaque touche une femme enceinte/jeune maman sur 3500 dans nos régions. Sa prévalence est cependant nettement plus grande en Afrique et bat tous les records en Haïti, où on dénombre un cas sur 300. En cause, un fragment de la prolactine, hormone impliquée notamment dans la croissance des glandes mammaires et la stimulation de la production de lait.

Dans une étude réalisée en collaboration avec des chercheurs allemands et sud-africains, l'équipe d'Ingrid Struman de l'Université de Liège met en évidence un biomarqueur, un microARN, qui permet de distinguer cette maladie d'autres maladies cardiaques dans le cas de l'observation d'une insuffisance cardiaque. Des recherches qui éclairent aussi le mécanisme de formation de la maladie : le fragment de prolactine détruit les vaisseaux sanguins et libère ainsi des microARNs qui vont à leur tour détruire les cellules du muscle cardiaque.



Intimement liée à son existence, la grossesse ne cesse pourtant de fasciner l'homme. Où qu'elle aille, la femme enceinte attire le regard, renvoie l'image d'une féminité à la fois forte et fragile et suscite inévitablement la curiosité de son entourage. La grossesse est une expérience que beaucoup de femmes sont impatientes de vivre pendant que d'autres en redoutent les petits maux qui l'accompagnent. En effet, bien que l'événement annoncé par la grossesse soit qualifié d'heureux, les neuf mois nécessaires pour y parvenir ne sont pas que plaisir et béatitude face à un ventre qui s'arrondit. Les signes dits « sympathiques » de grossesse n'ont souvent rien de sympathique : nausées, grosse fatigue, maux de dos, constipation, brûlures d'estomac, troubles de la circulation et du sommeil etc. L'apparition et l'intensité de ces troubles varient selon les femmes ou même selon les grossesses chez une même femme.

Une insuffisance cardiaque liée à la grossesse

Ces signes sympathiques de grossesse tirent plus que probablement leur nom du fait qu'ils sont tout à fait normaux et témoignent du bon développement du bébé. Cependant, les médecins doivent y être attentifs et pouvoir déceler si l'un ou l'autre de ces symptômes est exacerbé et pourrait augurer d'éventuelles complications. Difficilement identifiable, la **cardiomyopathie du peripartum** est une des complications qui

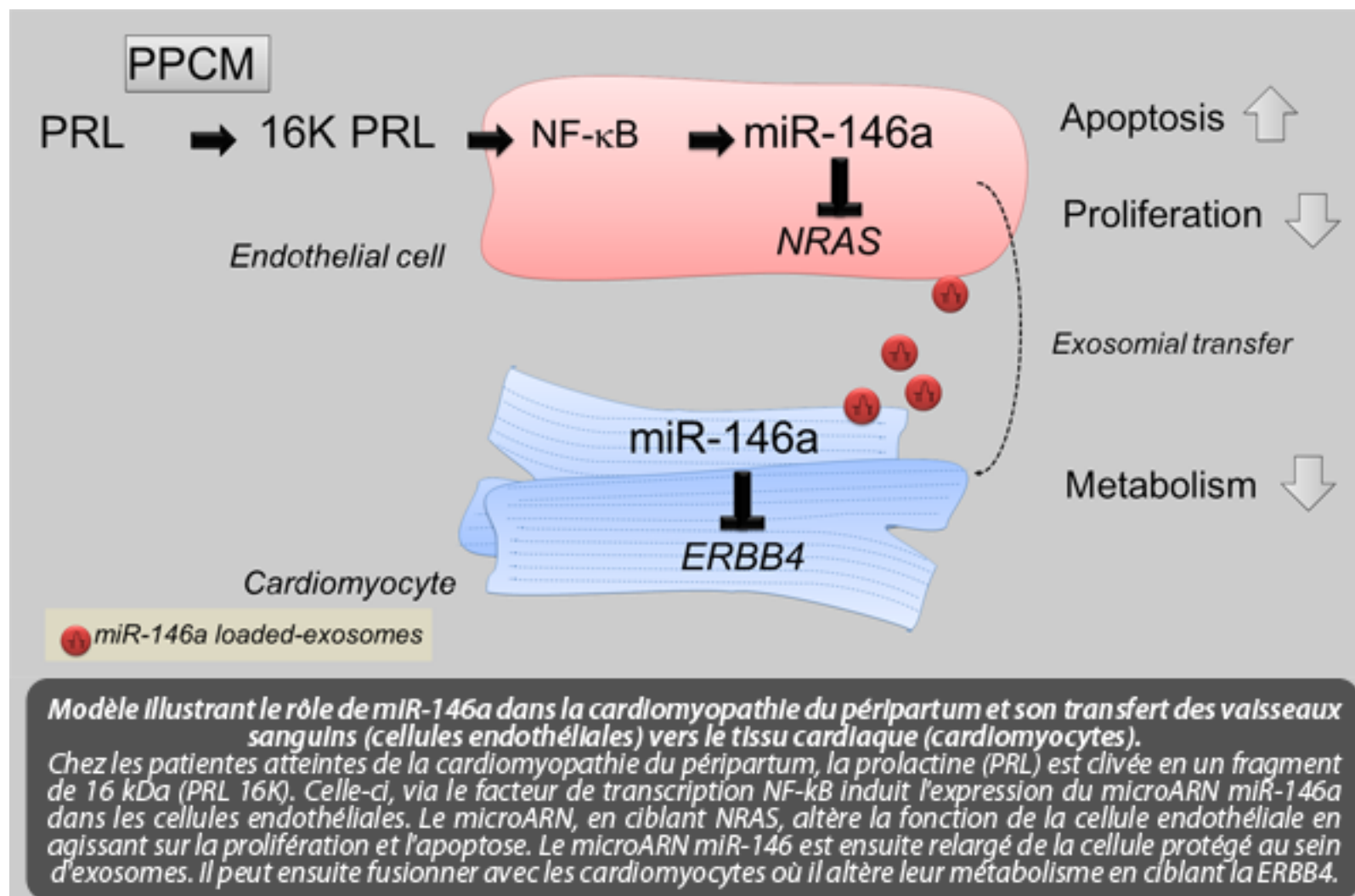
peut apparaître chez la femme en fin de grossesse et jusqu'à six mois après la naissance du bébé. Peu fréquente, mais trop pour rejoindre la catégorie des « maladies rares » (un cas sur 5000), cette insuffisance cardiaque touche une femme enceinte/jeune maman sur 3500 dans nos régions. Sa prévalence est cependant nettement plus grande en Afrique et bat tous les records en Haïti, où on dénombre un cas sur 300.

« *La cardiomyopathie du peripartum est difficile à dépister car les symptômes qui la caractérisent sont très similaires aux symptômes associés à la fin de la grossesse et aux mois qui suivent la naissance : difficulté à respirer, grosse fatigue, palpitations, ...* », explique **Ingrid Struman**, Chercheur Qualifié **F.R.S.-FNRS** et chef de projet à l'**Unité de recherche Biologie moléculaire et Génie génétique du GIGA** (Université de Liège). Et pourtant il s'agit bien d'une maladie dont les conséquences peuvent être dramatiques. « *Cela consiste en une dilatation du ventricule gauche du cœur qui se traduit par un moins bon fonctionnement de la pompe cardiaque. La récupération cardiaque peut s'améliorer au fil des mois qui suivent la naissance mais reste mauvaise chez 30% des femmes touchées par la cardiomyopathie du peripartum et 10% d'entre elles en meurent* », poursuit Ingrid Struman. De plus, l'état du cœur de ces femmes empire systématiquement lors de la grossesse suivante, avec un taux de mortalité qui augmente de 20%.

L'hormone qui stimule la production lactée mise en cause

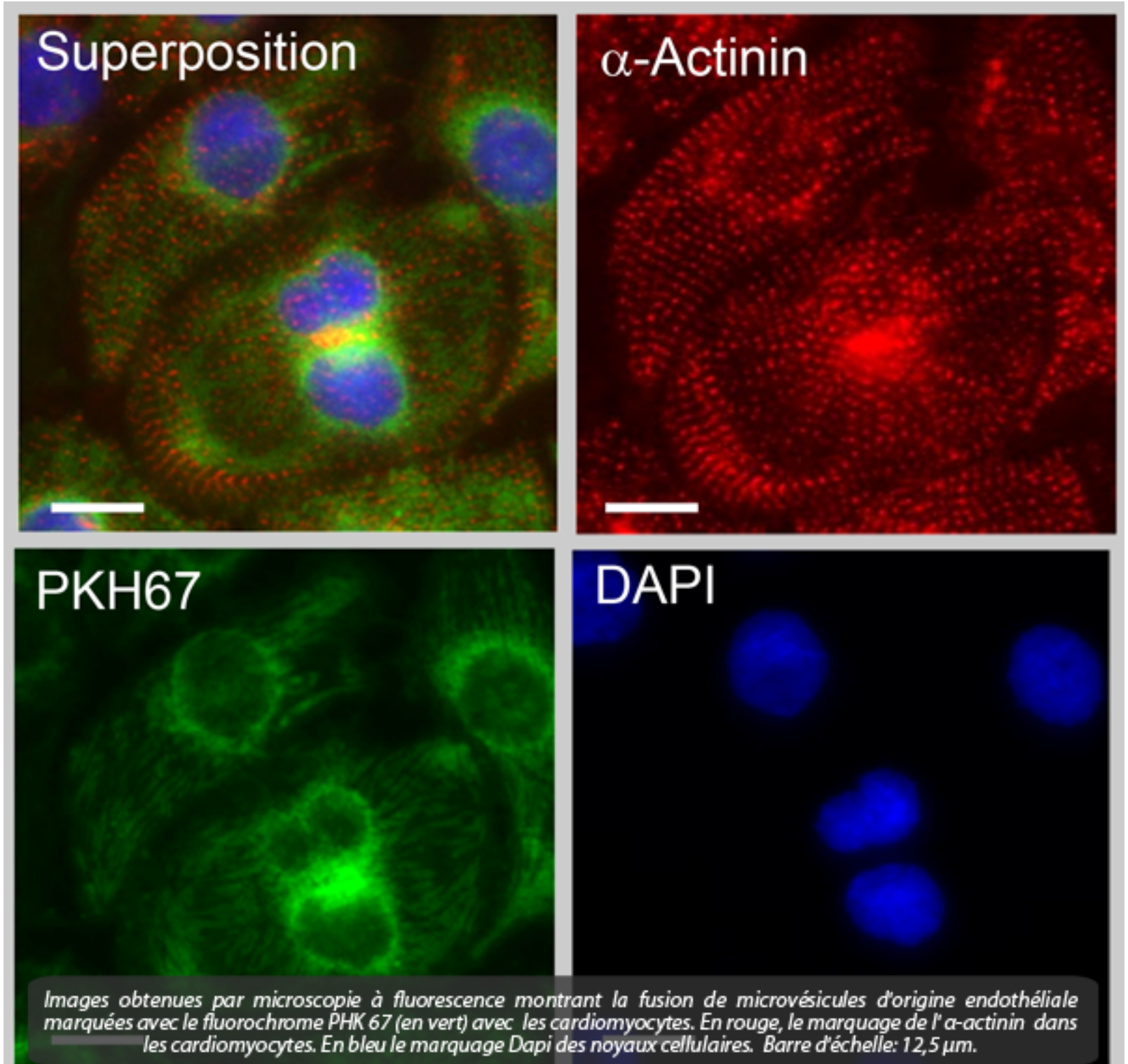
À ce jour, rien ne permet de déterminer quelles femmes sont à risque, ni quels sont les facteurs qui déclenchent la cardiomyopathie du peripartum. Dans une étude réalisée en collaboration avec des chercheurs allemands et sud-africains, l'équipe d'Ingrid Struman met cependant en évidence un **biomarqueur** qui permet de distinguer cette maladie d'autres maladies cardiaques dans le cas de l'observation d'une insuffisance cardiaque. Les résultats de cette étude sont publiés dans la revue **Journal of Clinical Investigation** (1). « *Denise Hilfiker-Kleiner, une chercheuse allemande, avait montré en 2007 qu'un fragment de prolactine, appelé 16K-PRL et qui est produit au niveau du cœur, attaque les vaisseaux sanguins et le tissu cardiaque* », explique Ingrid Struman. Produite par l'**hypophyse**, la prolactine est une **hormone** impliquée notamment dans la croissance des glandes mammaires et la stimulation de la production de lait.

Dans le cadre de ses recherches sur l'**angiogenèse** tumorale, Ingrid Struman étudiait cette hormone et, impliquée dans un programme d'excellence de la région wallonne, commençait alors à s'intéresser aux **microARNs**. « *C'est pourquoi Denise Hilfiker-Kleiner nous a contactés et c'est ainsi que nous avons développé, un peu par hasard, le projet sur la cardiomyopathie du peripartum* », indique la scientifique. Si le rôle du fragment 16K-PRL était bien établi dans cette maladie, les mécanismes par lesquels il affecte le tissu cardiaque étaient restés un mystère complet jusqu'ici. C'est précisément sur l'un de ces mécanismes qu'Ingrid Struman et ses collègues ont mis le doigt.



Quand des microARNs attaquent le tissu cardiaque

« Nous avons utilisé des souris génétiquement modifiées au niveau cardiaque (**souris knock out** pour le **gène** STAT3). Ces souris développent spontanément une cardiomyopathie post-partum. Après une première gestation, un tiers des souris meurt », reprend Ingrid Struman. « Nous avons prélevé des échantillons sanguins et cardiaques chez ces souris knock out et nous avons observé des niveaux particulièrement élevés du microARN-146a. Et lorsque nous avons injecté des antagonistes des microARNs (anti-microARNs), le phénotype normal des souris est restauré», poursuit la scientifique. Ces analyses cumulées à la mesure de la dilatation du ventricule gauche selon les niveaux de microARN ne laissent aucun doute sur le rôle des ce dernier dans la cardiomyopathie du peripartum.



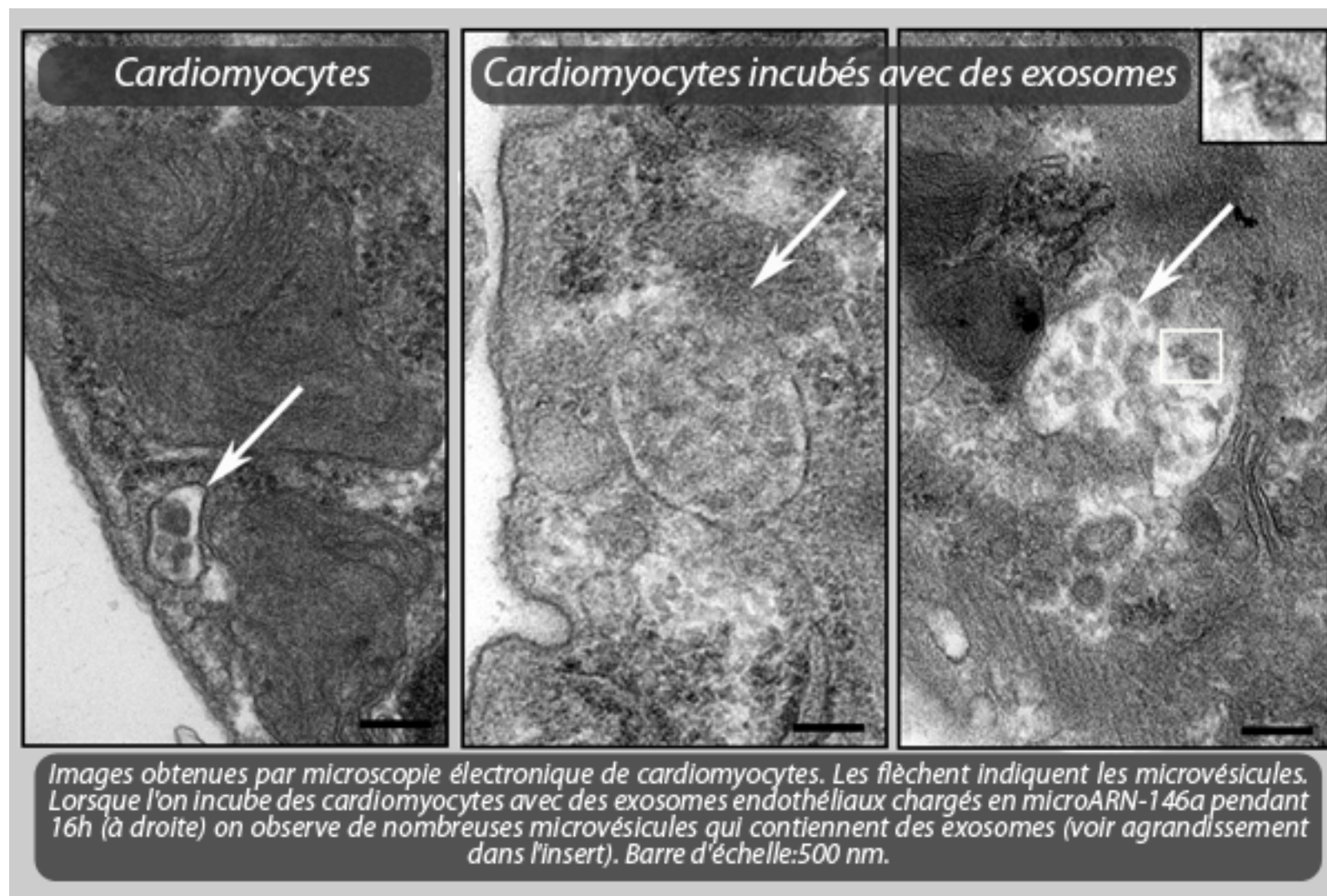
Mais quel est le lien entre le fragment de prolactine 16K-PRL et le microARN-146a ? « Le fragment de prolactine d'une part, détruit les vaisseaux sanguins et, d'autre part libère des microARNs qui vont à leur tour détruire les cellules du muscle cardiaque », répond Ingrid Struman. « Il s'agit donc d'un transfert de microARNs depuis les **cellules endothéliales** des vaisseaux sanguins vers un autre type cellulaire, les

cellules cardiaques. Cela implique que les microARNs se retrouvent pendant un moment à l'extérieur des cellules où ils peuvent être bloqués », précise la chercheuse. Jusqu'ici, une des solutions utilisées pour tenter de diminuer le risque de décès des femmes atteintes de cardiomyopathie du péripartum est d'empêcher la production de prolactine au moyen d'un traitement médicamenteux. Ce dernier stoppe malheureusement aussi la sécrétion lactée et ne permet donc pas aux femmes touchées par cette maladie d'allaiter leur bébé.

« Or notre collaboratrice sud-africaine a mis en évidence que la majorité des mères de ce pays refusent de ne pas allaiter et décident de prendre le risque. Il n'est pas dans leur culture de nourrir les jeunes enfants au biberon et elles ne disposent pas des moyens, ni de toutes les facilités que nous avons ici, pour le faire », explique Ingrid Struman.

Allaiter sans risque pour le cœur

D'un point de vue thérapeutique, bloquer les microARNs-146a permettrait aux mères de pouvoir allaiter leur bébé sans risque malgré l'apparition d'une cardiomyopathie du peripartum.



« C'est un bon exemple de "recherche translationnelle", c-à-d de recherche fondamentale qui s'ouvre vers de la recherche plus appliquée », souligne Ingrid Struman. « De l'étude purement fondamentale des mécanismes

impliqués dans l'angiogenèse, nous sommes passés à l'identification d'un biomarqueur pouvant permettre de dépister une maladie et éventuellement de servir de cible thérapeutique pour la guérir».

La découverte des microARNs et du rôle important qu'ils jouent dans les processus biologiques étant relativement récente, il n'existe pas encore d'antimicroARN sur le marché. « *Les premiers antimicroARNs sont encore à l'étude en phase clinique. Mais il y a un réel boom de l'utilisation des microARNs en tant que biomarqueurs. Leur grand avantage est qu'ils sont très stables. Ce sont de petits ARNs protégés par une vésicule appelée **exosome*** », indique Ingrid Struman. Selon cette dernière, le type et la structure des médicaments utilisés pour neutraliser les différents microARNs identifiés jusqu'ici sont fort semblables. Une fois qu'un antimicroARN aura été mis au point et testé, d'autres antimicroARNs - dont celui concerné dans la cardiomyopathie du peripartum - devraient donc rapidement être créés et produits.

(1) Julie Halkein, Sebastien P. Tabruyn, Melanie Ricke-Hoch, Arash Haghikia, Ngoc-Quynh-Nhu Nguyen, Michaela Scherr, Karolien Castermans, Ludovic Malvaux, Vincent Lambert, Marc Thiry, Karen Sliwa, Agnes Noel, Joseph. A. Martial, Denise Hilfiker-Kleiner and Ingrid Struman. ***MicroRNA-146a, a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy.*** *J.Clin.Invest*, Volume 123, Issue 5 (May 1, 2013)