

RECHERCHE SUBSIDIÉE
PAR LE FONDS

Des cellules cardiovasculaires interagissent avec les forces mécaniques

| par Jean-Paul Vankeerberghen, journaliste médical

Le fonctionnement de nos organes n'est pas seulement soumis à des facteurs chimiques. Il est aussi influencé par des facteurs mécaniques, perçus par les cellules qui s'y adaptent.

Ainsi, les cellules du système cardiovasculaire répondent également à des facteurs mécaniques comme le flux sanguin ou la pression artérielle. Un domaine de recherche encore peu exploré, mais qui pourrait être prometteur.

Historiquement, la recherche médicale en cardiologie s'est focalisée sur la réponse des cellules aux facteurs chimiques (hormones, facteurs de croissance, neurotransmetteurs...). La plupart des médicaments existants ciblent les récepteurs spécifiques à ces agents chimiques. Les célèbres bêta-bloquants qui ciblent les récepteurs à l'adrénaline en sont un exemple. Mais nous sommes en train d'identifier des récepteurs aux forces mécaniques, qui fonctionnent tout à fait différemment. Ces découvertes ouvrent la voie à de nouvelles approches thérapeutiques, qui cibleraient ces récepteurs, mal connus jusqu'à présent. »

Le Pr Nicolas Baeyens est un des pionniers qui développent cette nouvelle spécialité qu'est la *mécanobiologie* cardiovasculaire. Docteur en sciences biomédicales et pharmaceutiques, il co-dirige le Laboratoire de physiologie et de pharmacologie, sur le campus Erasme de l'ULB. Il est titulaire de la Chaire en Physiologie cardiovasculaire

et respiratoire de la Faculté de médecine de l'ULB.

« Je travaille, explique-t-il, sur les cellules du cœur et des vaisseaux sanguins, notamment sur les cellules endothéliales (qui constituent la paroi interne des vaisseaux et sont en contact avec le sang) et sur le collagène qui forme la matrice extracellulaire du cœur, une sorte de squelette. A la base, le système cardiovasculaire est composé d'une pompe (le cœur) qui propulse un fluide (le sang) dans des tuyaux (les vaisseaux sanguins) pour fournir des nutriments et de l'oxygène à toutes les cellules du corps humain. Mais il est très important que les cellules de ce système fonctionnent de façon synchrone et en continu : notre cœur bat environ une fois par seconde, pendant toute la vie. C'est un ballet bien coordonné. En outre, ce système est capable de s'adapter, en fonction des besoins. »

Ces adaptations se font notamment grâce à la perception par les cellules

de facteurs chimiques et mécaniques. Par exemple, les cellules endothéliales sont capables de sentir les forces mécaniques de frottement exercées par le sang et de s'y adapter en modifiant le calibre du vaisseau (dilatation ou constriction) ou en changeant d'orientation. Si la réaction des cellules est inadéquate, cela peut être à l'origine de pathologies. Ainsi, on a récemment pu montrer que l'athérosclérose et les malformations vasculaires sont favorisées par une adaptation anormale des cellules endothéliales aux forces de frottement du sang.

Cibler la sensation des forces

« C'est un domaine de recherche très neuf, note Nicolas Baeyens. Il nous faut identifier comment les forces mécaniques sont senties par les cellules et comment elles développent un tissu anormal. Notre objectif est de développer ensuite des méthodes qui ciblent pharmacologiquement la façon dont les cellules sentent ces forces. Aujourd'hui, il n'existe aucune molécule qui cible la sensation des forces. Si nous réussissons à cibler celle-ci, nous espérons pouvoir proposer des traitements novateurs pour des pathologies qui n'en ont malheureusement pas encore. »

.....
 Les cellules cardiaques réagissent aux facteurs mécaniques tels que la pression sanguine, la vitesse d'écoulement du sang ou encore sa force de frottement ...

Une de ces pathologies, la fibrose cardiaque, semble être également liée à une réponse anormale des cellules aux forces mécaniques. Le laboratoire de Nicolas Baeyens a développé un projet de recherche spécifique dans ce domaine, afin de mettre en lumière les forces mécaniques intervenant dans la cicatrisation et la fibrose cardiaque.

Le remodelage tissulaire est un processus qui produit progressivement des modifications structurelles d'un tissu ou d'un organe. Il peut être positif, par exemple quand une pratique régulière d'un sport d'endurance entraîne un remodelage harmonieux des cavités cardiaques. Mais il peut aussi être

pathologique. Un infarctus du myocarde, par exemple, engendre un remodelage cardiaque qui se traduit notamment par une augmentation de volume du cœur.

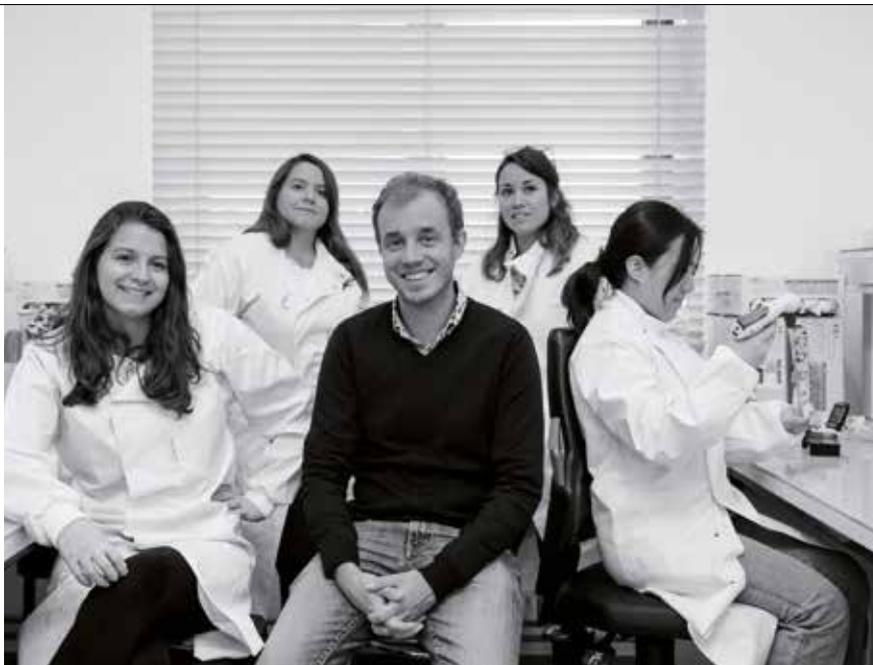
La fibrose, elle, est une forme de cicatrisation pathologique, qui est une complication de la plupart des pathologies cardiaques. Si on reprend le cas de l'infarctus, celui-ci est responsable de la mort d'un certain nombre de cellules du muscle cardiaque. Il en découle une inflammation, puis une cicatrisation. Des fibroblastes prolifèrent et produisent une matrice extracellulaire, riche en collagène et en fibres élastiques, pour former un tissu de cicatrisation.

Si ce processus se poursuit normalement, ce tissu cicatriciel se compacte peu à peu et le tissu retrouve une certaine forme d'élasticité. Mais il arrive que cette cicatrice se développe de manière anarchique: les fibroblastes s'activent et ne s'arrêtent pas, produisant du collagène qui rend le tissu assez rigide, y compris dans des zones du myocarde qui n'ont pas été affectées initialement par l'infarctus. Cette fibrose trouble l'activité électrique et la fonction contractile du cœur. Elle continue à se développer avec le temps et débouche sur une dysfonction cardiaque majeure.

Une cicatrice artificielle

La réponse thérapeutique à la fibrose cardiaque est encore peu efficace. Les traitements actuels parviennent à ralentir le développement de la fibrose, mais ils ne réussissent pas à stabiliser le processus et encore moins à l'inverser.

« L'objectif de notre projet de recherche, précise Nicolas Baeyens, est d'identifier les facteurs qui discriminent les deux processus qui engagent le tissu cardiaque soit vers une cicatrisation normale, soit vers la fibrose. Nous avons développé une nouvelle méthodologie permettant d'étudier en profondeur l'interface entre la cellule et la matrice extracellulaire en réponse à des contraintes mécaniques. Nos travaux montrent que ce qui différencie la formation d'une cicatrice saine d'une lésion fibrotique serait contrôlé par des forces mécaniques qui seraient intégrées différemment par les fibroblastes.»



Nicolas Baeyens
et une partie de son équipe
du laboratoire de
biomécanique
cardiovasculaire

Les mécanismes
cellulaires qui
différencient
la cicatrisation saine
de la fibrose
sont peu connus.

L'équipe de Nicolas Baeyens a développé un modèle *in vitro* qui crée une cicatrice artificielle où les fibroblastes, dans un gel de fibrine, sont soumis à des contraintes mécaniques similaires à celles à l'œuvre dans la cicatrisation du muscle cardiaque. Les premiers résultats de ces manipulations sont encourageants.

.....

Le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque a affecté pour 2020 un budget de 25.000 € à l'étude du Professeur Baeyens et de son équipe.

.....

«Selon le type de force mécanique, nous obtenons de la matrice extracellulaire élastique ou rigide.

Nous avons réussi à reconstituer un modèle physico-chimique qui nous a permis d'identifier des mécanismes de contrôle du processus menant soit à la cicatrisation, soit à la fibrose. En identifiant les facteurs responsables de l'engagement du processus de cicatrisation dans une mauvaise direction, nous sommes parvenus à freiner le processus voire même à l'inverser partiellement. Dans une prochaine étape,

nous allons travailler sur des cellules humaines, en collaboration avec le Professeur Frédéric Vanden Eynden, chef du service de chirurgie cardiaque de l'hôpital Erasme. Nous avons déjà dégagé plusieurs pistes intéressantes.»

L'enjeu est également thérapeutique. « Nous sommes encore dans le domaine de la recherche fondamentale, mais nous avons l'espoir d'ouvrir des débouchés cliniques. Nous pourrions tester des molécules pharmacologiques sur notre modèle, dans le but d'inhiber les forces mécaniques qui favorisent la fibrose ou de stimuler les facteurs qui bloquent l'emballage du cycle produisant le collagène. Tout en veillant à ne pas bloquer la cicatrisation, il faut agir uniquement sur la fibrose pathologique. En modifiant les forces, on pourrait revenir en arrière et peut-être même améliorer les lésions fibrotiques. Mais nous n'en sommes qu'au début.»■