

## Un facteur causal de l'insuffisance cardiaque

### L'accumulation de liquide dans l'espace extracellulaire du myocarde

Cécile Duplaa, Thierry Couffignal

Inserm U1034, biologie des maladies cardiovasculaires, Pessac, France.  
[cecile.duplaa@inserm.fr](mailto:cecile.duplaa@inserm.fr)

> L'insuffisance cardiaque se caractérise par une atteinte du muscle cardiaque, qui n'est alors plus capable d'assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme en dioxygène (O<sub>2</sub>). Il s'agit d'un problème majeur de santé publique, affectant 2,3 % de la population (plus de 10 % des personnes âgées de plus de 70 ans) et provoquant environ 70 000 décès chaque année en France. La moitié des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont une fraction d'éjection<sup>1</sup> préservée avec un défaut de relaxation du ventricule gauche (par opposition aux insuffisances cardiaques à fraction d'éjection réduite). La mortalité associée à l'insuffisance cardiaque à un an du diagnostic reste élevée: environ 10 % des patients [1]. Or, les progrès thérapeutiques récents concernent peu l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, dont le mécanisme est encore mal compris.

Les données bibliographiques indiquent que le remodelage et le dysfonctionnement du myocarde dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée résultent de la séquence d'événements suivante: les comorbidités, notamment l'obésité, le diabète, ou l'hypertension artérielle, induisent un état pro-inflammatoire systémique de bas grade, qui provoquerait un dysfonctionnement des cellules endothéliales caractérisé par une augmentation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène, une

diminution de la synthèse de monoxyde d'azote (NO), et une augmentation de l'expression de molécules d'adhérence cellulaire telles que VCAM-1 (*vascular cell adhesion protein 1*) et E-sélectine. Cette inflammation des microvaisseaux du myocarde est censée augmenter la rigidité diastolique du ventricule gauche en augmentant les dépôts de collagène dans l'interstitium du myocarde et en réduisant l'élasticité de la titine, une molécule formant le long myofilament, distensible, qui contrôle l'élasticité des cardiomyocytes [2]. Schiattarella et al. ont récemment dévoilé un troisième mécanisme par lequel cette inflammation entraîne une rigidité diastolique du ventricule gauche, via un stress oxydant et nitrosant [3], un contexte biochimique qui diminue la dégradation cellulaire des protéines et conduit à leur accumulation interstitielle, comme cela se produit dans l'amylose à transthyrétine, une cause connue d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Nos travaux de recherche confirment la validité de cette hypothèse [4].

#### Accumulation de liquide interstitiel extracellulaire dans le myocarde par dysfonctionnement endothélial: un facteur déclenchant de l'insuffisance cardiaque

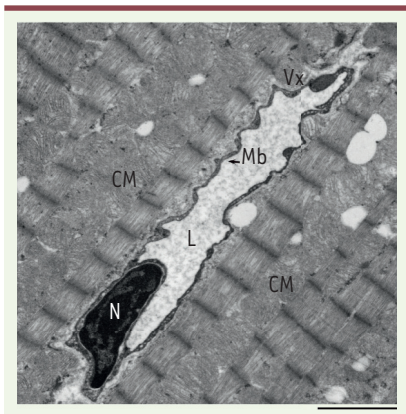
On sait que le dysfonctionnement de l'endothélium des microvaisseaux du myocarde joue un rôle essentiel dans les anomalies diastoliques associées à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Cependant, les mécanismes par lesquels il affecte le

fonctionnement cardiaque sont encore mal compris. Nous avons émis l'hypothèse de l'implication d'un œdème myocardique minime par augmentation de la perméabilité vasculaire.

Nous avons montré précédemment que l'ubiquitine ligase PDZRN3 (*PDZ domain-containing ring finger 3*) est présente dans les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires de différents organes: rétine, cerveau, cœur. PDZRN3 contribue à la stabilisation des jonctions intercellulaires serrées endothéliales, donc au contrôle de la perméabilité de ces capillaires [5, 6]. Nous avons forcé l'expression du gène *Pdzrn3* dans les cellules endothéliales par transgénèse chez la souris (souris iEC-Pdzrn3) pour provoquer un dysfonctionnement endothélial et une augmentation de la perméabilité vasculaire, et avons montré que cela suffisait au développement d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, indépendamment de facteurs de comorbidité. Les souris iEC-Pdzrn3 présentent en effet les caractéristiques cliniques, échographiques et hémodynamiques d'un dysfonctionnement ventriculaire diastolique, mais sans signe de fibrose ou d'inflammation du myocarde. Elles ont une moindre tolérance à l'effort, ainsi qu'une augmentation de l'expression des peptides natriurétiques associés à une augmentation de la pression télé-diastolique du ventricule gauche [7]. Une analyse des rapports entre les capillaires et les cardiomyocytes par microscopie électronique à transmission

<sup>1</sup> Quantité relative de sang contenu dans le ventricule gauche qui est éjectée dans le système artériel lors de sa contraction périodique (systole): reflet de sa fonction contractile.



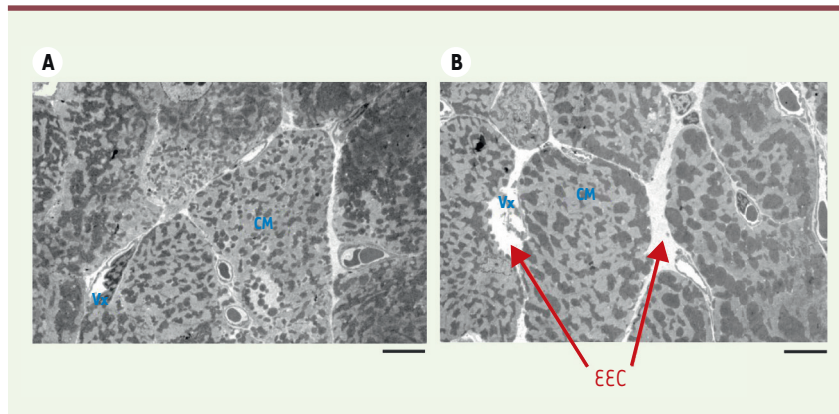


**Figure 1.** Image obtenue par microscopie électronique, montrant un vaisseau en contact avec deux cardiomyocytes. CM : cardiomyocyte ; L : lumière du vaisseau (Vx) ; N : noyau de la cellule endothéliale ; Mb : membrane plasmique de la cellule endothéliale. Barre d'échelle : 20 µm.

a permis de montrer que chez les souris témoins, le capillaire est le plus souvent en contact étroit avec le cardiomyocyte, la membrane plasmique du vaisseau épousant les crêtes du cardiomyocyte (Figure 1). Chez les souris mutantes *iEC-Pdzn3*, l'accumulation de liquide extracellulaire augmente ( $\times 1,7$  en moyenne) la distance entre le capillaire et le cardiomyocyte (Figure 2). Ce résultat est en accord avec les données de l'imagerie par résonance magnétique chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : un œdème myocardique serait présent chez environ deux tiers d'entre eux [8].

### Importance de l'espace extracellulaire dans l'homéostasie tissulaire

Le fluide extracellulaire contient des éléments divers : métabolites, ions, protéines et substances non protéiques, mais aussi vésicules extracellulaires, qui sont des vecteurs du transport moléculaire intercellulaire. L'espace extracellulaire joue un rôle essentiel pour la signalisation entre les cellules, ainsi que pour l'importation et la distribution des substrats métaboliques et l'exportation des déchets au sein des tissus.



**Figure 2.** Images de cœurs de souris de génotype sauvage (A) ou mutant (*iEC-Pdzn3*) (B). Ces images de microscopie électronique à transmission montrent une augmentation de l'espace extracellulaire péri-capillaire (EEC) (flèches rouges) chez la souris mutante. CM : cardiomyocyte ; Vx : vaisseau. Barre d'échelle : 80 µm.

La perturbation de l'espace extracellulaire du myocarde induite par le dysfonctionnement de l'endothélium des capillaires peut retentir sur la fonction ventriculaire pour plusieurs raisons. D'abord, l'augmentation du volume de liquide interstitiel peut comprimer les capillaires du myocarde ou perturber l'élasticité de la paroi ventriculaire : il a été montré qu'une accumulation de seulement 2 % de liquide dans l'espace interstitiel myocardique augmente la pression interstitielle et rigidifie la paroi du ventricule, ce qui altère sa relaxation. Deuxièmement, l'accumulation de liquide dans l'interstitium, en augmentant la distance de diffusion du dioxygène sanguin entre les capillaires et les cardiomyocytes, est préjudiciable à ces cellules, dont le fonctionnement normal repose sur une capacité d'extraction du dioxygène quasi-maximale [8]. Enfin, la diffusion des nutriments et des facteurs sécrétés est également réduite, ce qui peut compromettre le métabolisme cellulaire.

Il existe une communication fonctionnelle entre les petits vaisseaux myocardiques et les cardiomyocytes *via* des facteurs sécrétés paracrines. Le dialogue croisé entre cellules endothéliales

et cardiomyocytes implique notamment l'activation des voies de signalisation endothéliales *via* les récepteurs Notch et VEGFR2, et la sécrétion du ligand VEGFB par les cardiomyocytes [9]. Concernant le rôle structurant de la matrice extracellulaire, l'imagerie du tissu cardiaque des souris mutantes a montré la présence de petits vaisseaux fragiles, parfois déformés, et de ruptures hémorragiques. Des analyses bio-informatiques du transcriptome des cellules endothéliales ont révélé l'expression anormale de gènes codant des constituants de la matrice extracellulaire. On sait par ailleurs que chez l'homme, la présence de mutations dans les gènes codant des protéines constitutives des fibres de collagène IV, un composant essentiel de la membrane basale endothéliale, augmente le risque d'hémorragie cérébrale [10].

Ainsi, nous avons montré que l'altération de l'intégrité de l'endothélium des petits vaisseaux du myocarde perturbe le milieu extracellulaire et dégrade la fonction ventriculaire diastolique, indépendamment de facteurs pathologiques amplificateurs tels que l'inflammation ou la fibrose tissulaire. La physiopathologie cardiaque a longtemps négligé l'espace extracellulaire ; il faut désor-

mais le considérer comme un espace animé et jouant un rôle essentiel dans l'homéostasie tissulaire. ♦

**Accumulation of fluid in the myocardial extracellular space: A major cause of heart failure**

**LIENS D'INTÉRÊT**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

**RÉFÉRENCES**

1. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017 ; 14 : 591-602.
2. Waddingham MT, Paulus WJ. Microvascular paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: A quest for proof of concept. *Circ Heart Failure* 2017 ; 10 : e004179.
3. Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. *Nature* 2019 ; 568 : 351-6.
4. Guimbal S, Cornuault L, Rouault P, et al. Mast cells are the trigger of small vessel disease and diastolic dysfunction in diabetic obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021 ; 41 : e193-e207.
5. Sewduth RN, Kovacic H, Jaspard-Vinassa B, et al. PDZRN3 destabilizes endothelial cell-cell junctions through a PKC $\zeta$ -containing polarity complex to increase vascular permeability. *Sci Signal* 2017 ; 10 : eaag3209.
6. Gueniot F, Rubin S, Bougaran P, et al. Targeting *Pdzrn3* maintains adult blood-brain barrier and central nervous system homeostasis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021 ; 42 : 613-29.
7. Abelanet A, Camoin M, Rubin S, et al. Increased capillary permeability in heart induces diastolic dysfunction independently of inflammation, fibrosis, or cardiomyocyte dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022 ; 42 : 745-63.
8. Fischer K, Guensch DP, Jung B, et al. Insights into myocardial oxygenation and cardiovascular magnetic resonance tissue biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Failure* 2022 ; 15 : e008903.
9. Kivelä R, Hemanthakumar KA, Vaparanta K, et al. Endothelial cells regulate physiological cardiomyocyte growth via VEGFR2-mediated paracrine signaling. *Circulation* 2019 ; 139 : 2570-84.
10. Meuwissen MEC, Halley DJJ, Smit LS, et al. The expanding phenotype of *COL4A1* and *COL4A2* mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. *Genet Med* 2015 ; 17 : 843-53.

Jérôme et Nicolas LEMONNIER  
avec la collaboration de Steve PASCOLO et Chantal PICHON  
Dessins humoristiques de Gilles CHARROT

**LE MARATHON  
DU MESSAGEUR**

Histoire des vaccins à ARN messenger

Hier

Demain?

edp sciences

**Le livre qui remet le point sur le i de vaccin**

**La véritable histoire des vaccins à ARNm**

Ce livre offre de passionnantes perspectives sur les origines avant tout européennes de l'histoire de ces vaccins. Des chercheurs allemands et français ont en effet imposé un nouveau concept thérapeutique, en définissant les clés biotechnologiques qui allaient ouvrir la voie à la préparation de l'ARN messenger thérapeutique dans la lutte contre les cancers et les infections virales. Toutefois, revues scientifiques et leaders d'opinion américains taisent cet aspect de l'histoire. Il est grand temps que les Européens rétablissent la vérité, en rappelant le rôle essentiel qui a été le leur dans la mise au point des vaccins à ARN messenger.

ISBN : 978-2-7598-2663-6    248 pages - 22 € TTC

**En vente sur la boutique.edpsciences.org**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

**Tarifs d'abonnement m/s - 2023**

**Abonnez-vous à médecine/sciences**

**Abonnez-vous sur [www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)**