

Faculté de médecine et médecine dentaire

Mémoire de recherche clinique :

Etude de l'influence de nouveaux biomarqueurs potentiels, en particulier le *myo-inositol*, chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Auteur : Massart Justine

Promoteurs : Professeurs Pouleur Anne-Catherine et Beuloye Christophe

Lecteur : Professeur Horman Sandrine

Président de jury : Professeur Gruson Damien

Année académique 2019-2020

Master en médecine, années 2017-2020

Remerciements

Grâce à ce travail, ma passion pour la médecine mais encore plus pour la cardiologie s'est intensifiée. Il a même éveillé en moi un certain goût pour la recherche qu'elle soit clinique ou fondamentale.

Ce fut certes quelques jours, semaines voire même quelques années de labeur mais l'appréciation du point final n'en est que plus satisfaisante.

Je tiens à remercier mes promoteurs, les Professeurs Anne-Catherine Pouleur et Christophe Beauloye pour leur aide, leur soutien et pour tout leur intérêt face à ce travail. Un grand merci de m'avoir accueillie et de m'avoir fait apprécier ce monde si passionnant. Mais je tiens aussi à remercier Sibille Lejeune, doctorante en cardiologie, pour sa grande aide.

Je remercie mes parents d'avoir su me supporter aussi bien à travers ce travail mais également et surtout lors de ces six années intenses tant intellectuellement qu'émotionnellement. Je sais à quel point ce n'est pas toujours facile.

Je remercie également les trois hommes qui m'entourent depuis déjà quelques années maintenant, mes petits frères et Benjamin qui m'ont toujours réconfortée durant ces études.

Enfin, merci à toute ma famille et mes amis d'avoir contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

J'espère pouvoir un jour ou l'autre reprendre le fameux chemin de la recherche.

Résumé

Même si l'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique de mieux en mieux comprise, son diagnostic est généralement fait à un stade symptomatique assez tardif où la fibrose cardiaque (facteur de mauvais pronostic) est déjà bien entamée. Le traitement dès lors instauré ne permet pas une réversibilité de la physiopathologie mais permet essentiellement de stabiliser la maladie, de diminuer ses rechutes caractérisées par des réhospitalisations et de réduire son évolution péjorative.

Un diagnostic plus précoce peut donc améliorer sensiblement le pronostic.

A ce titre, les biomarqueurs cardiaques ont pris une place importante dans le diagnostic, la prise en charge et le pronostic de cette maladie. Les plus utilisés en pratique courante restent les biomarqueurs musculaires cardiaques ainsi que les peptides natriurétiques. Ces derniers en particulier orientent vers le diagnostic et le pronostic d'une insuffisance cardiaque mais nous renseignent peu sur le degré de fibrose cardiaque.

L'estimation de la fibrose revêt donc d'une grande importance mais le standard d'évaluation actuelle reste la biopsie myocardique dont le caractère invasif en fait bénéficier peu de patients.

L'imagerie par résonance magnétique permet de quantifier le volume extracellulaire (ECV) et, de cette manière d'évaluer la fibrose du myocarde mais cet examen reste, lui aussi, peu accessible par son coût, la compétence nécessaire à son interprétation, son délai et sa longueur. C'est pourquoi le développement de nouveaux biomarqueurs cardiaques évaluant spécifiquement la fibrose est potentiellement utile.

Des travaux fondamentaux du laboratoire d'accueil ont démontré que le *myo*-inositol, un analogue du glucose, influence la fibrose cardiaque en potentialisant la myodifférenciation des fibroblastes cardiaques induite par le TGF- β . Le *myo*-inositol est transporté à l'intérieur de la cellule (et du fibroblaste cardiaque) par un co-transporteur, nommé SMIT1 (un co-transporteur de la famille des SGLT). Notre groupe de recherche a donc émis l'hypothèse que l'environnement métabolique pourrait influencer le développement de la fibrose myocardique et le remodelage ventriculaire gauche. En accord avec cette hypothèse, il a mis en évidence une augmentation de la concentration plasmatique du *myo*-inositol chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF) par rapport à des sujets contrôles et que le niveau de cette molécule est corrélé à la fibrose évaluée par ECV. Le *myo*-inositol pourrait être, non seulement un acteur impliqué dans la physiopathologie mais aussi un biomarqueur de la fibrose chez les patients souffrant d'une HFpEF. Cependant, personne n'a à ce jour évalué le taux de *myo*-inositol dans l'autre forme d'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque à fraction réduite (HFrEF).

Le but de mon mémoire a été de déterminer le taux de *myo*-inositol plasmatique dans une cohorte de patients avec HFrEF et d'identifier les facteurs associés à une augmentation du *myo*-inositol.

Abstract

Although heart failure is a chronic pathology which is becoming better and better understood, its diagnosis is usually made at a relatively late symptomatic stage where cardiac fibrosis (factor of poor prognosis) is already well underway. The treatment therefore instituted does not allow reversibility of the pathophysiology but essentially makes it possible to stabilize the disease, decrease its relapses characterized by rehospitalizations and reduce its negative development.

Earlier diagnosis can therefore significantly improve the prognosis.

In this respect, cardiac biomarkers have become a standard part of the diagnosis, management and prognosis of this disease. Cardiac muscle biomarkers and natriuretic peptides are still the most commonly used in current practice. These ones in particular point towards the diagnosis and the prognosis of heart failure but tell us little about the degree of cardiac fibrosis.

The estimation of fibrosis remains important, but the current evaluation standard remains myocardial biopsy, whose invasive nature means that few patients can benefit from it.

Magnetic resonance imaging makes it possible to quantify the extracellular volume (ECV) and, in this way to assess myocardial fibrosis, but this examination also remains difficult to access due to its cost, the skill necessary for its interpretation, its time and its length. This is why the development of new cardiac biomarkers specifically assessing fibrosis is potentially useful.

Fundamental work by the host laboratory has shown that *myo*-inositol, a glucose analogue, influences cardiac fibrosis by potentiating myodifferentiation of cardiac fibroblasts induced by TGF-beta. *Myo*-inositol is transported inside the cell (and cardiac fibroblast) by a co-transporter, named SMIT1 (a co-transporter from the SGLT family). Our research group therefore hypothesized that the metabolic environment could influence the development of myocardial fibrosis and left ventricular remodeling. In agreement with this hypothesis, we highlighted an increase in the plasma concentration of *myo*-inositol in patients suffering from heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) compared to control subjects and that the level of this molecule is correlated with fibrosis assessed by ECV. *Myo*-inositol could be not only an actor involved in pathophysiology but also a biomarker of fibrosis in patients suffering from HFpEF. However, no one has yet assessed the level of *myo*-inositol in the other form of heart failure, reduced fraction heart failure (HFrEF).

The goal of my dissertation was to determine the plasma *myo*-inositol level in a cohort of patients with HFrEF and to identify the factors associated with an increase in *myo*-inositol.

Table des matières

Liste des abréviations	7
Introduction	8
1. Insuffisance cardiaque.....	8
a) Epidémiologie	8
b) Définition et terminologie.....	8
c) Diagnostic	10
d) Etiologie.....	11
e) Physiopathologie.....	12
f) Traitement.....	12
2. Intérêt des biomarqueurs cardiaques et <i>myo</i> -inositol.....	13
a) Utilisation et intérêt des biomarqueurs cardiaques	13
b) <i>Myo</i> -inositol	14
c) Inhibiteurs de SGLT2 dans la maladie cardiaque	15
Objectifs.....	17
Matériels et méthodes.....	18
Résultats	20
1. <i>Myo</i> -inositol plasmatique chez les patients souffrant d'HFpEF	20
2. <i>Myo</i> -inositol plasmatique chez les patients souffrant d'HF _r EF	23
a) Caractéristiques de la population HF _r EF et comparaison par rapport aux populations contrôle et HFpEF	23
b) Facteurs influençant le taux plasmatique du <i>myo</i> -inositol dans la population HF _r EF	26
c) Facteurs influençant le pronostic des patients HF _r EF	28
d) Résumé des résultats	30
Discussion et perspectives	31
1. Synthèse des résultats.....	31
2. Comparaison des résultats obtenus à la littérature	31
3. Critiques	33
4. Mots de la fin	34

a) Perspectives d'avenir	34
b) Conclusions.....	34
Références bibliographiques.....	36

Liste des abréviations

IC : insuffisance cardiaque

HTA : hypertension artérielle

NYHA : New York Heart Association

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

HFpEF : heart failure with preserved ejection fraction

HFREF : heart failure with reduced ejection fraction

HFmrEF : heart failure with mid-range ejection fraction

ESC : European Society of Cardiology

ANP : atrial natriuretic peptide

BNP : b-type natriuretic peptide

NT-proBNP : N-terminal pro b-type natriuretic peptide

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

MEC : matrice extracellulaire

TGF-beta : transforming growth factor-beta

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

ECV : extracellular volume

PIP2 : phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate

PIP3 : phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate

SMIT1/2 : sodium/*myo*-inositol transporter 1/2

HMIP : Proton/*myo*-inositol transporter

SGLT : sodium-glucose co-transporter

Alpha-SMA : alpha-smooth muscle actin

GFR : glomerular filtration rate

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

BMI : body mass index

Hb : hémoglobine

FA : fibrillation auriculaire

Introduction

1. INSUFFISANCE CARDIAQUE (IC) :

a) Epidémiologie :

L'IC est une pathologie chronique fréquente, évolutive et surtout grave. Il s'agit réellement d'un problème de santé publique.

Selon les derniers chiffres de la Société Européenne de Cardiologie datant de 2016, sa prévalence est estimée à 1-2% dans la population adulte des pays développés. Elle augmente en outre avec l'âge, évaluée à plus de 10% dans la population âgée de 70 ans et plus. Par ailleurs, le risque de développer une IC chez les hommes est de 33% à l'âge de 55 ans et de 28% pour les femmes au même âge.

En Belgique, cette maladie est fortement répandue touchant 230 000 personnes dont 15 000 nouveaux cas par an selon les dires de la ligue cardiologique belge en 2017. Les prévisions estiment que d'ici 2040, le chiffre doublera soit un nombre de patients aux alentours de 400 000. Cet accroissement est principalement dû au prolongement de l'espérance de vie ainsi qu'au meilleur pronostic des maladies conduisant à l'IC (troubles du rythme, pathologies coronaires et valvulaires, HTA...).

De plus, l'IC représente la première cause d'hospitalisation chez les personnes âgées de 65 ans et plus et près d'un patient sur 4 sera réadmis dans le mois qui suit une hospitalisation pour IC. Cette pathologie est également associée à une mortalité importante (> 50% à 5 ans).

Enfin, en terme socio-économique, cette maladie n'est pas à négliger. Elle représente environ 2% du budget global de la santé. Le coût est essentiellement lié aux hospitalisations et réadmissions. Il s'élève à environ 152 millions d'euros annuellement (INAMI 2014). Une prise en charge précoce de la maladie pourrait réduire de 50% les réadmissions hospitalières et constitue un enjeu économique majeur.

b) Définition et terminologie :

L'IC se définit comme une incapacité du cœur à assurer sa fonction de pompe, à des pressions de remplissage normales, pour répondre aux besoins de l'organisme en oxygène.

La définition actuelle limite l'appellation IC au stade où des symptômes cliniques font leur apparition. Les symptômes n'apparaissent que tardivement et bien à distance des modifications myocardiques fonctionnelles et structurelles initiales.

Diverses classifications de l'IC existent, celles sur le caractère évolutif (aigu ou chronique), sur la sévérité des symptômes (NYHA : New York Heart Association) et sur la fraction d'éjection.

Le mode évolutif de la maladie bénéficie d'une terminologie spécifique suivant la présentation. Ainsi, il est préférentiellement utilisé le terme de « dysfonction ventriculaire asymptomatique » à un stade précoce de la maladie. Une IC dont les symptômes ne progressent pas sur une période continue d'un

mois sera qualifiée de stable. Enfin, dans le cadre d'une symptomatologie aggravée subitement, l'IC sera plutôt qualifiée de décompensation cardiaque. Tous ces termes peuvent donc s'appliquer chez le même malade mais à des stades d'évolution de la maladie différents, reflétant ainsi le caractère très dynamique de la pathologie.

La classification selon NYHA se base sur la limitation de l'activité physique par les symptômes. Elle est divisée en quatre classes (I-IV), NYHA I étant celle regroupant les patients sans limitation et NYHA IV celle regroupant les malades incapables d'effectuer toute activité physique et présentant des symptômes même au repos.

La terminologie fréquemment utilisée pour décrire l'IC se base sur la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ou le volume d'éjection. On distingue l'IC à FEVG préservée ($FE \geq 50\%$, HFpEF : heart failure with preserved ejection fraction) de l'IC à FEVG diminuée ($FE < 40\%$, HFrEF : heart failure with reduced ejection fraction). Les patients ayant une FEVG entre 40 et 49% représentent, selon la nouvelle définition de la Société Européenne de Cardiologie, une « zone grise » actuellement appelée « mid range » (**Tableau 1**). La mesure de la FE peut être évaluée en particulier et le plus aisément par échocardiographie. Cependant d'autres méthodes plus ou moins invasives sont également utilisées et validées (ventriculographie de contraste par cathétérisme, ventriculographie isotopique ou IRM). Cette dénomination basée sur la FEVG est importante en raison des différences étiologiques, démographiques et de la réponse au traitement. L'IC à FE diminuée est la forme la mieux comprise du point de vue physiopathologique et la mieux étudiée du point de vue du traitement. C'est seulement dans le groupe des patients avec FEVG diminuée que les traitements actuels ont démontré une diminution de la morbidité et de la mortalité.

Types d'IC	FEVG diminuée	FEVG en zone grise	FEVG préservée
Critères	Symptômes ± signes	Symptômes ± signes	Symptômes ± signes
	FE < 40%	FE 40-49%	FE ≥ 50%
	-	1. Taux élevé de peptide natriurétique (voir point c) 2. Au moins un critère additionnel : a. Une anomalie cardiaque structurelle relevante (hypertrophie du ventricule gauche et/ou une dilatation de l'oreillette gauche) b. Une dysfonction diastolique	1. Taux élevé de peptide natriurétique (voir point c) 2. Au moins un critère additionnel : a. Une anomalie cardiaque structurelle relevante (hypertrophie du ventricule gauche et/ou une dilatation de l'oreillette gauche) b. Une dysfonction diastolique

Tableau 1 : Définition des différents types d'insuffisance cardiaque (tableau adapté de l'ESC 2016).

c) Diagnostic :

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie actualisées en 2016, le diagnostic d'insuffisance cardiaque se base sur 3 points :

1. Les symptômes d'IC, souvent peu spécifiques, au repos ou à l'effort : dyspnée, orthopnée, fatigue, tolérance à l'exercice réduite...
2. Les signes cliniques d'IC liés notamment à la rétention hydro-sodée : élévation de la pression veineuse jugulaire, reflux hépato-jugulaire, oedèmes périphériques, crépitations aux bases pulmonaires, tachypnée, épanchement pleural, déplacement du choc de pointe, bruit de « galop », tachycardie...
3. Les signes objectifs de dysfonction cardiaque systolique ou diastolique, préférentiellement visualisée par échocardiographie : abaissement de la fraction d'éjection ou dysfonction diastolique ou anomalies structurelles (hypertrophie du ventricule gauche, dilatation du ventricule gauche...).

Ces symptômes et signes sont semblables pour les patients avec FE diminuée, préservée ou « mid range ».

Le diagnostic de l'IC peut être difficile, surtout dans les premiers stades. C'est pourquoi la mesure des peptides natriurétiques (ANP, BNP, NT-proBNP) peut aider. Ces derniers sont sécrétés par les myocytes en réponse à une augmentation de la tension pariétale des cavités cardiaques (en cas de dilatation ou d'hypertrophie ventriculaire) comme observée dans l'IC. En pratique clinique, ce sont les taux plasmatiques de BNP et NT-proBNP qui sont mesurés à des fins diagnostique et pronostique. Les valeurs employées sont les mêmes pour l'IC à FE diminuée et celle à FE préservée (BNP > 35pg/ml et NT-proBNP > 125pg/ml) avec des concentrations généralement plus faibles dans l'IC à FE préservée. Cependant, ces deux peptides ayant une haute valeur prédictive négative, leur utilisation est principalement recommandée pour exclure une IC et non pas réellement pour en établir le diagnostic. Il existe, en effet, d'autres causes cardiovasculaires et non cardiovasculaires qui peuvent augmenter ces biomarqueurs, comme la fibrillation auriculaire, l'insuffisance rénale ou l'âge, affaiblissant ainsi leur utilité diagnostique.

Leur interprétation est donc cadrée par des recommandations internationales.

Le diagnostic de l'IC à FE préservée est en outre d'autant plus complexe que la FEVG est normale lors de l'évaluation complémentaire par une technique de mesure le plus souvent échographique.

d) Etiologie :

L'insuffisance cardiaque chronique représente l'évolution naturelle de la majorité des pathologies cardiaques.

Les coronaropathies sont responsables de la majorité des cas d'IC chronique dans les pays occidentaux. Plus précisément, la maladie coronarienne est responsable d'environ deux tiers des cas d'IC à dysfonction systolique. Toutefois, l'HTA et le diabète peuvent jouer comme facteurs favorisants.

Les différentes étiologies de cette pathologie ont évolué au cours du XX^{ème} siècle avec la prédominance actuelle et, toujours en pleine expansion, des causes ischémiques au dépend des cardiopathies valvulaires post-rhumatismales ou des cardiopathies infectieuses. D'autres causes existent telles que l'HTA chronique, les anomalies du rythme cardiaque, les toxiques, les maladies inflammatoires, infiltratives et métaboliques ou les causes menant à une cardiomyopathie dilatée « idiopathique » dont l'étiologie n'est pas encore établie mais dont l'origine génétique est probablement prépondérante.

Catégories étiologiques	Exemples
Ischémiques	Coronaropathies (favorisées par les facteurs de risque cardiovasculaire)
HTA chronique	
Valvulaires	Rétrécissements et régurgitations des valves (aortique, mitrale, pulmonaire, tricuspide)
Rythmiques	Tachyarythmies : auriculaire et ventriculaire Bradyarythmies : dysfonction du nœud sinusal, désordres de conduction
Toxiques	Alcool, drogues, médicaments cytotoxiques (anthracyclines)
Inflammatoires/auto-immunes	Maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, autres connectivites) Myocardites éosinophiliques (Churg-Strauss)
Infiltratives	Sarcoïdose, amyloïdose, hémochromatose
Métaboliques	Syndrome métabolique, pathologies liées à la grossesse et au péri-partum, endocrinopathies
Autres	Génétiques (non compaction du ventricule gauche), idiopathiques

Tableau 2 : Etiologies les plus fréquentes de l'insuffisance cardiaque (tableau adapté de l'ESC 2016).

e) Physiopathologie :

Comme rappelé plus haut, l'IC traduit une incapacité du cœur à assumer sa fonction de pompe et donc de satisfaire les besoins métaboliques nécessaires à l'ensemble de l'organisme et ce dans toutes ses formes (autant pour l'HF_rEF que pour l'HF_pEF).

Pratiquement toutes les étiologies cardiaques discutées au point précédent mènent soit à une augmentation de la pré-charge ou de la post-charge soit à un problème de contractilité du cœur. Ainsi, les pressions de remplissage (pression atriale, télédiastolique) et/ou les volumes télésystoliques augmentent pouvant empêcher donc une bonne relaxation et/ou une bonne éjection ventriculaire.

Dans un premier temps, à un stade infra-clinique et asymptomatique, un ensemble de phénomènes compensatoires se mettent en place pour éviter les répercussions sur l'organisme. Tous ces phénomènes adaptatifs sont dus à des processus hémodynamiques, mécaniques et neuro-hormonaux tels que l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et l'activation du système nerveux sympathique. Ils aboutissent à des modifications moléculaires, cellulaires et interstitielles.

Tous ces mécanismes compensatoires, regroupés sous le terme de remodelage ventriculaire, mènent donc à une hypertrophie excentrique (dilatation, typique de la dysfonction systolique) ou concentrique (symétrique ou non) et à un ventricule sphérique.

Bien que les phénomènes primitifs consistent en une modification de l'architecture musculaire, des modifications du turnover du collagène de la matrice extracellulaire (MEC) sont également observées. Elles aboutissent à une accumulation de tissus fibreux dans la MEC par l'action des fibroblastes cardiaques à travers leur myodifférenciation, leur migration ainsi que leur prolifération sous l'effet du TGF- β .

Etant bénéfiques à un stade précoce en permettant de compenser les anomalies cardiaques infra-cliniques, à long terme, les mécanismes de remodelage s'emballent et deviennent délétères menant à une hypertrophie pathologique, à une dysfonction ventriculaire clinique et à la symptomatologie de l'IC discutée plus haut.

Dans la chaîne des événements concourant au développement de l'IC, le développement progressif de la fibrose myocardique est l'un des éléments de mauvais pronostic. C'est d'ailleurs sur l'évaluation du lien entre augmentation d'un biomarqueur fibrotique (le *myo*-inositol) et l'évolution de l'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une fraction d'éjection réduite que porte le présent travail.

Certains mécanismes restent encore largement incompris dans l'IC à fraction d'éjection préservée.

f) Traitement :

Le traitement spécifique de l'IC reste celui de l'étiologie. Cependant, quatre classes de médicaments ont démontré un effet bénéfique sur la mortalité et la morbidité des patients à fraction d'éjection réduite et sont utilisés en première ligne. Il s'agit des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

(IECA), des bêta-bloquants, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) et des inhibiteurs des récepteurs de l'aldostérone.

En cas de persistance des symptômes et d'insuffisance cardiaque non contrôlée, d'autres alternatives médicamenteuses avec mécanisme d'action spécifique sont proposées et validées. Citons notamment, un bloqueur des canaux If intervenant dans l'automatisme de la dépolarisation au niveau du noeud sinusal (Ivabradine) ou une association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un inhibiteur de néprilysine (valsartan/sacubitril). Cette association agit par double mécanisme d'action en bloquant le SRAA et en réduisant la dégradation par la néprilysine des peptides natriurétiques.

Dans certaines conditions enfin et en seconde intention, un traitement électrique par triple stimulation endocavitaire (resynchronisation ventriculaire) peut être proposé.

Quant aux diurétiques, ils n'ont montré aucun effet sur la mortalité mais ils contribuent efficacement à soulager la dyspnée et réduire les oedèmes chez les patients en réduisant la volémie et les pressions de remplissage.

A l'heure actuelle, ces diverses thérapies ont essentiellement prouvé leur efficacité dans l'HFReEF. Toutefois, les patients atteints d'HFpEF ont un pronostic global et un déclin fonctionnel similaires à ceux des patients souffrant d'HFReEF. Ils justifient donc d'évaluer des approches thérapeutiques médicamenteuses quasi similaires.

2. INTERET DES BIOMARQUEURS CARDIAQUES ET *MYO-INOSITOL* :

a) Utilisation et intérêt des biomarqueurs cardiaques :

L'intérêt porté sur la mesure plasmatique de marqueurs biologiques existe depuis de nombreuses années. Ces marqueurs occupent une place importante dans le diagnostic, la prise en charge et le pronostic d'une maladie.

En cardiologie, plusieurs sont utilisés en pratique quotidienne notamment dans le cadre d'un infarctus du myocarde ou d'une IC. Dans cette dernière, ce sont plus particulièrement les dosages de peptides natriurétiques qui sont actuellement utilisés comme biomarqueurs.

Aujourd'hui, l'attention est portée sur l'évaluation des facteurs de mauvais pronostic. La fibrose cardiaque observée lors du remodelage ventriculaire en est un, et il importe donc de la dépister.

L'outil standard actuellement utilisé est l'analyse histologique de biopsies myocardiques, acte invasif et donc potentiellement à risque qui n'est pour ces motifs que rarement réalisé en routine.

Plus récemment, la quantification du volume extracellulaire (ECV) par imagerie par résonance magnétique (IRM) est apparue comme un outil de diagnostic non invasif utile pour évaluer la fibrose du myocarde avec une bonne correspondance histologique. L'équipe du Professeur Anne-Catherine Pouleur a démontré que l'augmentation de la fibrose myocardique évaluée en résonance est associée à

un mauvais pronostic chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fonction préservée. Cependant, au quotidien, l'IRM cardiaque reste peu accessible dans tous les centres de cardiologie (compétence du médecin investigateur, délai, longueur de l'examen et coûteuse).

Il existe donc un intérêt majeur à développer et à identifier de nouveaux outils simples de mesure de fibrose permettant une identification simple et plus précoce des patients à risque. Le laboratoire d'accueil s'est ainsi intéressé à un métabolite, analogue du glucose, le *myo*-inositol dont les taux plasmatiques se sont révélés élevés dans l'HFpEF et dont la mesure est par ailleurs corrélée à la fibrose évaluée par ECV.

b) *Myo*-inositol :

L'inositol est un polyol cyclique présent dans les règnes animal et végétal. Il existe différents stéréoisomères de cette molécule dont le plus largement répandu dans la nature et la nourriture est le *myo*-inositol. Il existe une synthèse endogène de novo à partir du glucose-6-phosphate (essentiellement observée dans le foie, les testicules, le cerveau et les reins) et un apport exogène à partir d'aliments tels que les agrumes, les noix, le riz, les poissons, les produits laitiers...

Le *myo*-inositol participe entre autres à la synthèse de molécules de signalisation telles que PIP2 et PIP3. Ses principaux rôles sont la croissance et la survie cellulaire, le développement et la fonction des nerfs périphériques et la protection de l'homéostasie osmotique rénale.

Trois transporteurs actifs secondaires de cette molécule existent. Il s'agit de protéines exprimées à la membrane plasmique (SMIT1/SMIT2) ou préférentiellement au niveau d'organites tels que l'appareil de Golgi (HMIT). Bien que le substrat principal de ces transporteurs soit le *myo*-inositol, SMIT1 et SMIT2 sont également capables de transporter du glucose, avec toutefois une plus faible affinité. Ces transporteurs font partie de la famille des SGLT (sodium-glucose co-transporter). Parmi les isoformes de SGLT, seuls SGLT1 et SMIT1 sont exprimés dans le coeur.

Le rôle de SMIT1 dans le coeur demeure, actuellement, méconnu et fait l'objet d'une intense recherche au sein du laboratoire d'accueil.

SMIT1 est non seulement exprimé par les cardiomyocytes mais également par les fibroblastes cardiaques. Le niveau d'expression y est même plus important. Dans le coeur pathologique et plus particulièrement dans le myocarde de patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale, l'expression de SMIT1 est augmentée et est corrélée à la présence de fibrose. Cette observation a été reproduite dans un modèle expérimental de souris soumise à un infarctus du myocarde. Les marqueurs fibrotiques induits par le remodelage cardiaque (collagène 1a et alpha-SMA) sont corrélés à une expression importante de transporteur SMIT1. De plus, le transport de *myo*-inositol à travers SMIT1 modifie les propriétés du fibroblaste cardiaque et favorise la myodifférentiation induite par le TGF-beta.

Sur base de ces résultats, non encore publiés, l'hypothèse a été émise que le *myo*-inositol et SMIT1 seraient deux acteurs dans la fibrose myocardique et le remodelage ventriculaire et de cette manière, pourraient avoir un rôle dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque.

Le taux plasmatique de *myo*-inositol reste une donnée particulièrement méconnue surtout dans le contexte pathologique et est justement l'objet de mon mémoire.

c) Inhibiteurs de SGLT2 dans la maladie cardiaque :

Comme indiqué plus haut, le transporteur SMIT1 fait partie de la famille des SGLT.

De manière très intéressante, il a récemment été suggéré qu'une autre isoforme de SGLT, SGLT2 est une cible thérapeutique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Les inhibiteurs de SGLT2 sont actuellement bien connus et largement utilisés en tant que traitement du diabète de type 2.

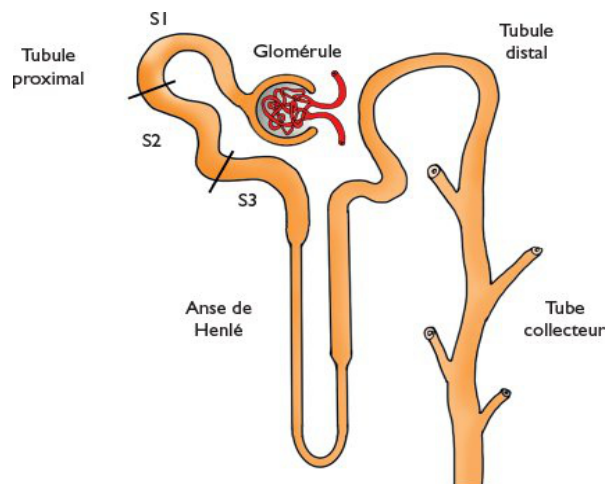


Figure 1 : Représentation schématique d'un néphron (Revue Médicale Suisse 2015).

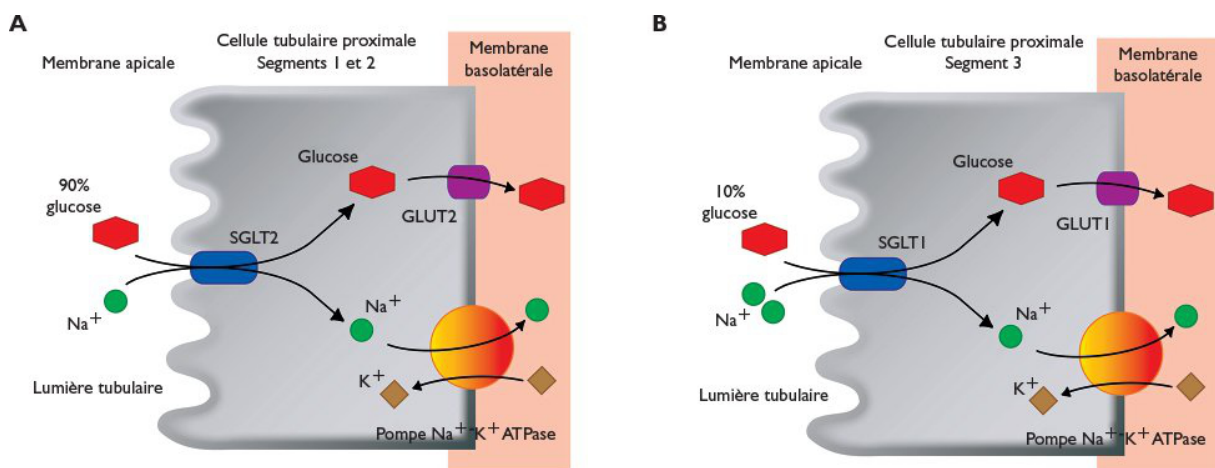


Figure 2 : Schéma d'une cellule tubulaire proximale (Revue Médicale Suisse 2015).

Ils inhibent la réabsorption du glucose au niveau des segments 1 et 2 du tubule proximal renal (**Figures 1 et 2**). Leurs propriétés sont cependant bien plus vastes et pour ce qui nous intéresse en voici quelques-unes :

- Ils inhibent la réabsorption du sodium au niveau des tubules rénaux, réduisant ainsi la pression artérielle au même titre que la précharge et la postcharge.
- Au travers de la stimulation du feedback tubulo-glomérulaire, ils induisent une diminution de la pression intraglomérulaire et donc une baisse de l'activation du SRAA (mécanisme neuro-hormonal largement impliqué dans le remodelage ventriculaire).

Toutefois, nous n'avons pas d'évidence à ce stade que ces inhibiteurs de SGLT2 inhibent aussi SMIT1 car ils n'ont qu'une très faible voire aucune affinité pour ce transporteur.

Quelques données rapportées par l'ESC en 2019 appuient le rôle important des inhibiteurs de SGLT2 dans la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque (**Tableau 3**). Ils réduisent le risque d'hospitalisation pour épisode d'insuffisance cardiaque décompensée d'environ 32 à 35% chez des patients préalablement connus ou non pour cette pathologie.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
SGLT2 inhibitors (empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin) are recommended to lower risk of HF hospitalization in patients with DM. ^{306,311,496}	I	A
Metformin should be considered for DM treatment in patients with HF, if the eGFR is stable and >30 mL/min/1.73 m ² . ^{484,485}	IIa	C
GLP1-RAs (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide, and dulaglutide) have a neutral effect on the risk of HF hospitalization, and may be considered for DM treatment in patients with HF. ^{158,176,297,299,300,303,498,499}	IIb	A
The DPP4 inhibitors sitagliptin and linagliptin have a neutral effect on the risk of HF hospitalization, and may be considered for DM treatment in patients with HF. ^{293,294}	IIb	B
Insulin may be considered in patients with advanced systolic HFrEF. ⁵⁰⁰	IIb	C
Thiazolidinediones (pioglitazone and rosiglitazone) are associated with an increased risk of incident HF in patients with DM, and are not recommended for DM treatment in patients at risk of HF (or with previous HF). ^{279,491-493}	III	A
The DPP4 inhibitor saxagliptin is associated with an increased risk of HF hospitalization, and is not recommended for DM treatment in patients at risk of HF (or with previous HF). ²⁹¹	III	B

© ESC 2019

Tableau 3 : Recommendations for the treatment of patients with diabetes to reduce heart failure risk (European Heart Journal 2020).

C'est donc sur base de ces données précédentes que ce travail de recherche clinique a été initié.

Objectifs

L'objectif global de ce mémoire de recherche clinique vise à évaluer le taux de *myo*-inositol dans l'HF_rEF.

Notre hypothèse de travail est que le taux de *myo*-inositol plasmatique est plus élevé chez les patients souffrant d'HF_rEF par rapport à un groupe contrôle et par rapport aux patients HF_pEF et que l'élévation du *myo*-inositol pourrait apporter une information pronostic dans ce contexte.

Matériels et méthodes

Initialement, notre banque de données a compris 596 patients, présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ($FE < 50\%$), des Cliniques Universitaires Saint-Luc sélectionnés entre mars 2012 et octobre 2017.

La recherche actuelle s'est finalement basée sur le dosage plasmatique de *myo*-inositol de 220 patients précisément.

Critères d'inclusion :

- Patients hospitalisés pour IC aiguë, pour bilan de pré-greffe cardiaque ou ayant consulté en cardiologie dans le cadre d'un suivi d'IC.
- Patients âgés > 40 ans.

Critères d'exclusion :

- $FE > 40\%$ mesurée par échocardiographie.
- Pas de donnée échocardiographique concomitante au prélèvement sanguin destiné au dosage du biomarqueur.
- Pas de tube de plasma disponible pour le dosage du *myo*-inositol.
- Manque du résultat plasmatique.

En 2017 en débutant la recherche, la première base de données reprenait 596 patients atteints d'une IC à fraction d'éjection réduite ($FE < 50\%$ mesurée par échocardiographie), hospitalisés pour IC aiguë, pour bilan de pré-greffe cardiaque ou ayant consulté en cardiologie pour suivi d'IC.

En 2018 après une première concertation, nous avons décidé de ne retenir exclusivement que les données des patients âgés de 40 ans et plus (soit 300 cas précisément) pour nous rapprocher au mieux de l'âge moyen des HFpEF.

Cette base de données reprenait le sexe du patient, l'étiologie de l'IC, le stade fonctionnel NYHA, la fraction d'éjection FE mesurée par échocardiographie et si possible par une autre méthode (IRM, ventriculographie isotopique ou cathétérisme cardiaque) ainsi qu'une valeur de créatinine, de GFR, d'hémoglobine et de glycémie (toutes ces données étant par ailleurs concomitantes au prélèvement sanguin destiné au dosage du *myo*-inositol).

En 2019, nous avons exclu les patients présentant une $FE > 40\%$, les patients pour lesquels nous ne retrouvons pas de donnée échocardiographique concomitante au prélèvement sanguin ainsi que les patients qui ne possèdent pas de tube de plasma disponible pour le dosage du biomarqueur.

Nous avons donc envoyé seulement 241 prélèvements au Canada pour analyse du *myo*-inositol au centre régional de spectrométrie de masse à l'Université de Montréal. Le dosage a été réalisé au laboratoire du Professeur Furtos par une analyse métabolomique ciblée en spectrométrie de masse (LC-MS).

Dans l'attente des résultats de cette longue analyse biologique, le profil clinique des patients inclus fut affiné et des dernières données ont été collectées au cours de l'année 2019 (poids et taille du patient, traitements, facteurs de risque, comorbidités, taux de troponine, greffe éventuelle...).

En 2020, 21 derniers patients ont été exclus par manque de résultat du biomarqueur. Les 220 valeurs de *myo*-inositol obtenues furent enfin comparées avec les différentes données collectées.

A savoir que les échantillons sanguins ont été congelés et conservés au laboratoire d'accueil avant d'être envoyés pour analyse et que la collecte des données a été réalisée sur base du dossier du patient (Médical Explorer).



Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel d'analyse SPSS.

Les variables continues sont exprimées en moyenne \pm déviation standard (DS) lorsqu'elles sont normalement distribuées, en médiane [P25 ; P75] sinon. Les variables binaires sont exprimées en nombre absolu et proportion (%). La variable du *myo*-inositol a été log-transformée pour atteindre la normalité.

Les caractéristiques de base ont été comparées entre les différentes population (contrôle versus HFpEF et contrôle versus HFpEF versus HFrEF) par des tests t de student, des tests d'ANOVA ou des tests χ^2 selon la nature des variables comparées et le nombre de groupes.

Les comparaisons des caractéristiques de base par tertiles de *myo*-inositol ont été faites en utilisant des p-valeurs de tendance, obtenues par ANOVA ou par χ^2 d'association selon la nature de la variable. Le seuil de significativité est de 0,05 pour ces comparaisons.

Les corrélations entre variables continues ont été analysées par le coefficient de corrélation « r de Pearson ».

L'association entre les variables cliniques et la survenue d'un évènement (l'évènement étant défini comme la mortalité toute cause confondue) a été analysée en utilisant les modèles de régression de COX uni et multivariée. La régression de Cox multivariée a été effectuée en tenant compte des paramètres significatifs obtenus en univarié ($p < 0,1$). La construction des modèles a nécessité une méthode « stepwise backward » selon Wald. En cas d'obtention d'une multicollinéarité entre deux paramètres ($r > 0,90$), le paramètre le plus significatif a été inclus au modèle.

Résultats

1. MYO-INOSITOL PLASMATIQUE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'HFpEF :

Le fondement du travail clinique actuel résulte de données préliminaires obtenues au laboratoire, comparant le taux de *myo*-inositol plasmatique moyen de patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (N = 136) avec une population contrôle (N = 84).

Ces résultats préliminaires ont été obtenus suite à une recherche à caractère prospectif, ayant sélectionné des patients diagnostiqués avec une HFpEF entre décembre 2015 et juin 2017.

Les critères d'exclusion étaient une sévère maladie valvulaire, une cardiomyopathie infiltrative ou hypertrophique, un syndrome coronarien aigu dans les 30 derniers jours, une pathologie pulmonaire obstructive chronique et sévère, une cardiopathie congénitale, une maladie péricardique et une fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire > 140 battements par minute.

La population contrôle est un groupe d'individus asymptomatiques et volontaires. Ils ont tous subi une panoplie d'examen (électrocardiogramme, échocardiographie et épreuve d'effort). Les critères d'exclusion comprenaient toute évidence de maladie cardiaque qu'elle soit clinique ou autre.

La **Table 1** permet un comparatif de ces deux populations à travers une série de caractéristiques de base, dont voici les différences principales :

A. La population contrôle regroupe des individus en moyenne plus jeunes que la population de malades (57 ans versus 79 ans, p-value < 0,001).

B. Alors que le sexe est bien ventilé dans le groupe contrôle, on retrouve une plus grande proportion de femmes dans le groupe pathologique.

C. Les facteurs de risque cardiovasculaire constituent des différences majeures entre les deux groupes étudiés, touchant principalement la population HFpEF (citons l'HTA, le tabagisme et le diabète). L'hypercholestérolémie est le seul facteur retrouvé dans une grande proportion dans les deux populations. Rajoutons toutefois que seul le groupe pathologique bénéficie en plus grande partie d'un traitement par statines.

D. D'autres comorbidités jouant un rôle dans le développement et/ou l'entretien de la maladie sont plus fréquentes dans le groupe HFpEF : une altération de la fonction rénale, une hyperglycémie, une diminution de l'hémoglobine, la présence de BPCO, d'apnées du sommeil et de fibrillation auriculaire.

E. Cliniquement, les malades relèvent naturellement d'une dyspnée importante (42% des cas) mais surtout d'une fibrillation auriculaire (62%, apparue dans le décours de la maladie par dilatation et remodelage auriculaire ou secondairement à une autre pathologie voire de façon idiopathique).

F. De manière intéressante, le taux de *myo*-inositol plasmatique apparaît plus élevé chez les HFpEF comparé à la population contrôle.

Au vu cependant de l'importante différence d'âge et de sexe entre les deux groupes étudiés, une normalisation du taux du biomarqueur pour ces paramètres a été réalisée. La **Table 2** précise les taux moyens de *myo*-inositol pour les deux groupes corrigés pour le sexe mais surtout pour l'âge. Bien que significativement (p -value $< 0,001$) plus élevé dans le groupe HFpEF, la différence entre les deux groupes est faible en valeur absolue, suggérant en outre qu'un âge avancé est corrélé à un taux plasmatique plus élevé.

	Contrôles N = 84	HFpEF N = 136	P-value
Age moyen en années \pm DS	57 \pm 18	79 \pm 8	< 0.001
Sexe masculin (%)	45 (54)	54 (40)	< 0.001
BMI en kg/m ² \pm DS	25 \pm 4	28 \pm 7	< 0.001
Stade NYHA III-IV (%)	0 (0)	57 (42)	< 0.001
Tabac (%)	11 (13)	57 (42)	< 0.001
HTA (%)	24 (29)	127 (93)	< 0.001
Diabète (%)	10 (12)	55 (40)	< 0.001
Hypercholestérolémie (%)	45 (58)	89 (66)	0.43
Antécédents familiaux (%)	13 (15)	27 (20)	< 0.001
BPCO (%)	0 (0)	14 (10)	0.001
Apnées du sommeil (%)	0 (0)	17 (13)	0.004
Fibrillation auriculaire (%)	1 (1)	85 (62)	< 0.001
Diurétiques de l'anse (%)	0 (0)	100 (74)	< 0.001
Thiazide (%)	3 (4)	27 (30)	< 0.001
Aldactone (%)	0 (0)	28 (21)	< 0.001
Béta-bloquants (%)	3 (4)	90 (66)	< 0.001
IEC - ARA (%)	17 (20)	92 (68)	< 0.001
Statine (%)	13 (15)	59 (45)	< 0.001
FEVG en % \pm DS	64 \pm 5	62 \pm 4	< 0.001
eGFR en ml/min/1,73m ² \pm DS	76 \pm 17	55 \pm 21	< 0.001
Hémoglobine en g/dl \pm DS	14 \pm 1	12 \pm 2	< 0.001
Glycémie en mg/dl \pm DS	94 \pm 12	133 \pm 67	< 0.001
<i>Myo</i> -inositol en μ M [P25 ; P75]	35.6 [29.8 ; 44.3]	58.2 [43.5 ; 84.5]	< 0.001

Table 1 : Caractéristiques de base des populations contrôle et HFpEF.

	Contrôles N = 27	HFpEF N = 136	P-value
Age en années ± DS	76 ± 5	78 ± 8	0.08
Sexe féminin (%)	18 (67)	81 (60)	0.42
<i>Myo</i> -inositol en µM [P25 ; P75]	42.6 [34.0 ; 47.4]	58.5 [43.7 ; 84.7]	<0.001

Table 2 : Comparaison des HFpEF à des contrôles d'âge similaire.
Exclusion des contrôles < 70 ans pour atteindre une différence d'âge NS.

Sur base de ces résultats préliminaires, trois questions ont été mises en avant et ont ainsi posé les bases de notre recherche clinique :

- Le taux de *myo*-inositol est-il plus élevé chez les patients HFrEF par rapport aux patients HFpEF ?
- Quels sont les facteurs influençant le taux de *myo*-inositol chez les patients HFrEF ?
- Le *myo*-inositol est-il associé à un risque de décès plus important chez les patients HFrEF ?

2. MYO-INOSITOL PLASMATIQUE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'HFrEF :

- Caractéristiques de la population HFrEF et comparaison par rapport aux populations contrôle et HFpEF :

La sélection de la population de patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction réduite, nous a permis d'établir l'ensemble des tables et figures suivantes.

La **Table 3**, présentée à la page suivante, est identique à la **Table 1** précédemment détaillée mais y intègre les données liées à la population d'HFrEF.

Cette population avec fraction d'éjection altérée se distingue de celle à fraction préservée par :

- Une moyenne d'âge plus faible.
- Une population essentiellement masculine (84%).
- Des facteurs de risque cardiovasculaire différents dont plus de tabagisme et d'antécédents familiaux mais moins d'HTA et de diabète.
- Des comorbidités mieux contrôlées particulièrement en ce qui concerne la fonction rénale (61 ml/min/1,73 m² versus 55 ml/min/1,73 m²). Cette dernière différence est sans doute expliquée par la différence d'âge.

Globalement, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est particulièrement associée à diverses comorbidités. Celles-ci influencent d'ailleurs la physiopathologie de ce type d'insuffisance cardiaque.

E. Une dyspnée cliniquement importante dans une plus grande proportion de patients avec cependant moins de fibrillation auriculaire.

F. Une quadrithérapie médicamenteuse conventionnelle (IEC/ARA, bêta-bloquant, aldactone, diurétique de l'anse) administrée chez plus d'individus à fonction altérée. Il est d'ailleurs bien connu que ces médications (bêta-bloquant, aldactone, diurétiques de l'anse) sont moins étudiées ou moins efficaces dans l'insuffisance cardiaque à fraction préservée.

G. Contrairement à notre hypothèse de travail, le taux moyen de *myo*-inositol plasmatique est plus faible dans la population atteinte d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite par rapport aux insuffisants cardiaques à fraction préservée (également visualisé sur la **Figure 3**).

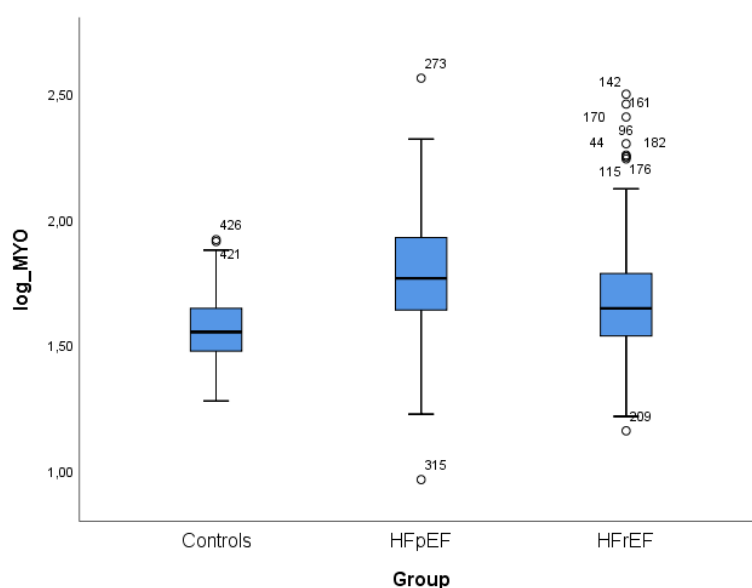


Figure 3 : Différence de concentration du *myo*-inositol selon les groupes (contrôles – HFpEF – HFrEF).

	Contrôles N = 84	HFpEF N = 136	HFrEF N = 220	P-value
Age moyen en années ± DS	57 ± 18	79 ± 8	62 ± 13	< 0.001
Sexe masculin (%)	45 (54)	54 (40)	186 (84)	< 0.001
BMI en kg/m ² ± DS	25 ± 4	28 ± 7	27 ± 5	< 0.001
Stade NYHA III-IV (%)	0 (0)	57 (42)	130 (59)	< 0.001
Tabac (%)	11 (13)	57 (42)	151 (68)	< 0.001
HTA (%)	24 (29)	127 (93)	122 (55)	< 0.001
Diabète (%)	10 (12)	55 (40)	45 (20)	< 0.001
Hypercholestérolémie (%)	45 (58)	89 (66)	132 (60)	0.43
Antécédents familiaux (%)	13 (15)	27 (20)	83 (38)	< 0.001
BPCO (%)	0 (0)	14 (10)	33 (15)	0.001
Apnées du sommeil (%)	0 (0)	17 (13)	23 (10)	0.004
Fibrillation auriculaire (%)	1 (1)	85 (62)	69 (32)	< 0.001
Diurétiques de l'anse (%)	0 (0)	100 (74)	175 (80)	< 0.001
Thiazide (%)	3 (4)	27 (30)	11 (5)	< 0.001
Aldactone (%)	0 (0)	28 (21)	168 (76)	< 0.001
Béta-bloquants (%)	3 (4)	90 (66)	193 (87)	< 0.001
IEC - ARA (%)	17 (20)	92 (68)	202 (91)	< 0.001
Statine (%)	13 (15)	59 (45)	112 (57)	< 0.001
FEVG en % ± DS	64 ± 5	62 ± 4	24 ± 8	< 0.001*
eGFR en ml/min/1,73m ² ± DS	76 ± 17	55 ± 21	61 ± 25	< 0.001
Hémoglobine en g/dl ± DS	14 ± 1	12 ± 2	13 ± 2	< 0.001
Glycémie en mg/dl ± DS	94 ± 12	133 ± 67	119 ± 42	< 0.001
Myo-inositol en µM [P25 ; P75]	35.6 [29.8 ; 44.3]	58.2 [43.5 ; 84.5]	44.2 [34.2 ; 61.0]	< 0.001

Table 3 : Caractéristiques de base des populations contrôle, HFpEF et HFrEF

*Différence significative entre HFrEF et les deux autres groupes mais pas entre contrôles et HFpEF. Pour toutes les autres p-valeurs, tous les groupes sont différents entre eux.

Pour approfondir les caractéristiques de la population d'insuffisants cardiaques à fraction réduite, la **Table 4** ventile leurs étiologies.

Ces dernières sont réparties de façon quasi égale entre les causes ischémiques et non ischémiques (52% - 48%).

Les cardiomyopathies ischémiques ne sont pas isolées dans 10% des cas mais associées à une série d'autres étiologies ou facteurs favorisants (principalement toxiques tels que l'alcool et les anthracyclines ou valvulaires).

Parmi les cardiomyopathies non ischémiques, aucune cause n'est mise en évidence dans 68% des cas, qualifiant ainsi la cardiomyopathie d'idiopathique.

	HFrEF N = 220
Cardiomyopathies ischémiques uniquement (%)	96 (44%)
Cardiomyopathie mixtes : ischémiques et autres (%)	18 (8%)
Cardiomyopathies exclusivement non ischémiques (%) :	106 (48%)
- idiopathiques	68
- toxiques (éthyliques, anthracyclines...)	12
- valvulaires	4
- rythmiques	4
- myocardites	4
- autres (mixtes, congénitales...)	14

Table 4 : Répartition des étiologies des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection réduite.

b) Facteurs influençant le taux plasmatique du *myo*-inositol dans la population HFrEF :

Après avoir établi et analysé les caractéristiques de base pour chacune des trois populations et avoir ainsi mis en évidence la variation du taux de *myo*-inositol dans chacune d'elles, nous avons défini quels sont les facteurs qui influencent ce taux dans le groupe d'HFrEF, réparti par tertiles de *myo*-inositol (**Table 5**).

Parmi ces facteurs, la fonction rénale semble le plus important. La moyenne de GFR est de 45 ml/min/1,73 m² pour un taux moyen de *myo*-inositol > 54 comparé à un taux < 38,1 pour une GFR moyenne à 76,8 ml/min/1,73 m². La **Figure 4** permet de souligner l'important rôle que joue la fonction rénale sur les taux du biomarqueur.

L'altération plus sévère de la fonction rénale pourrait dès lors partiellement expliquer le taux plus élevé du biomarqueur dans le groupe HFpEF (**Table 3**).

Un BMI élevé et une valeur basse d'hémoglobine sont également corrélés, mais de manière moindre que la GFR, à un taux de *myo*-inositol plus élevé.

L'âge est un paramètre influençant les taux de biomarqueur (dans une moindre mesure cependant).

Enfin, l'origine ischémique de la cardiomyopathie ne semble quant à elle n'avoir aucune influence sur le taux du biomarqueur.

	Myoino < 38.1		Myoino 38.1 – 54		Myoino > 54		P-value
	N = 74		N= 73		N= 73		
	Moyenne	DS	Moyenne	DS	Moyenne	DS	
Age en années au moment du prélèvement	59.3	11.9	62.2	14.3	64.6	10.9	0.01
FEVG en %	23.9	7.6	23,8	7.6	25.4	9.3	0.27
BMI en kg/m ²	25.8	4.6	26.6	5.0	28.0	4.6	0.005
eGFR en ml/min/1,73m ²	76.8	22.3	62.0	17.9	45.0	23.3	< 0.001
Hb en g/dl	13.6	2.2	13.4	1.7	12.6	2.0	0.003
Glycémie en mg/dl	116.6	32.9	120.7	43.2	119.1	47.2	0.77
Etiologie ischémique	37	49	38	52	40	55	0.51

Table 5 : Caractéristiques par tertiles de *myo*-inositol (seuils : 38.1 et 54.0) pour les variables continues normalement distribuées (excepté l'étiologie ischémique).

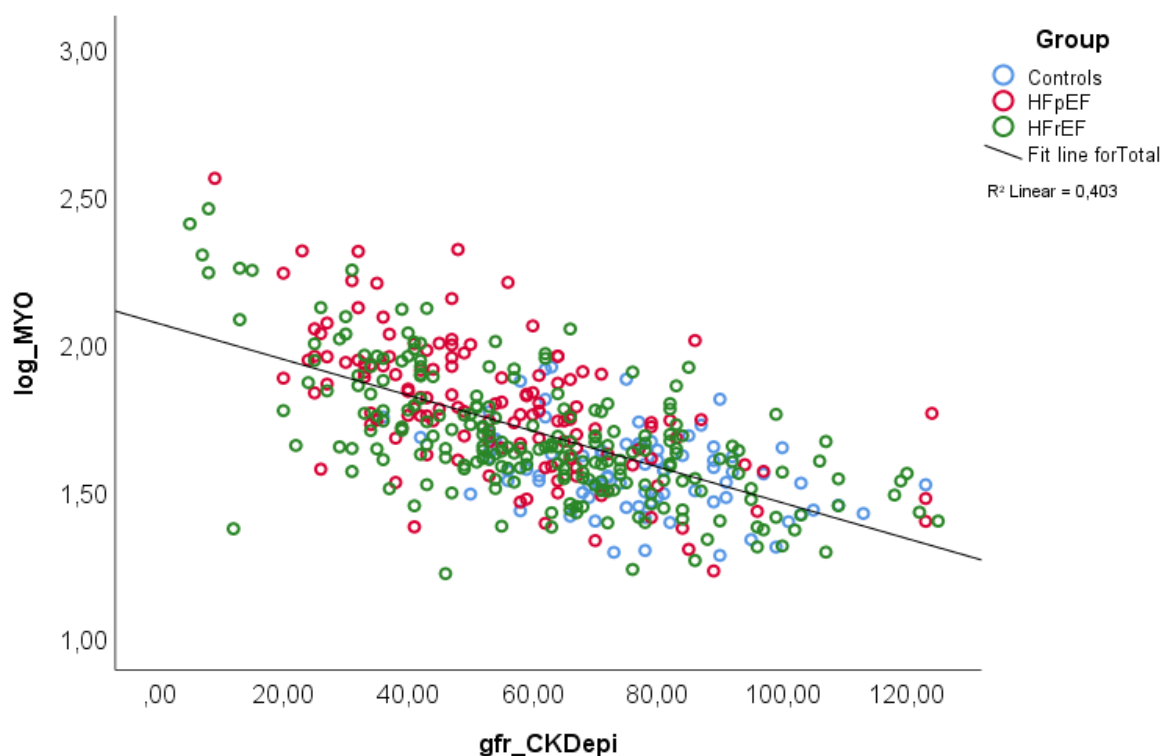


Figure 4 : Corrélation entre *myo*-inositol et GFR.

Les traitements de fond médicamenteux influencent moins voire pas du tout le taux plasmatique de *myo*-inositol (**Table 6**).

Cependant, les patients avec un taux de *myo*-inositol plus élevé ont plus volontiers un traitement symptomatique par diurétiques (exception faite pour l'aldactone) et un traitement hypocholestérolémiant.

Même si il apparaît une tendance à une diminution proportionnelle du biomarqueur avec la prise de traitements à effet neuro-hormonal tels que les bêta-bloquants ou les inhibiteurs du SRAA, la modulation médicamenteuse du remodelage ventriculaire ne paraît cependant pas influencer la mesure plasmatique du *myo*-inositol étant donné les p-value respectives à 0,12 et 0,22.

Enfin, il n'est observé aucun lien avec les facteurs de risque cardiovasculaire.

	N	(%)	N	(%)	N	(%)	P-value
Sexe masculin	64	(85)	63	(86)	59	(81)	0.46
NYHA III-IV	45	(60)	45	(62)	40	(55)	0.52
Tabac	60	(80)	44	(60)	47	(64)	0.04
HTA	37	(49)	43	(59)	42	(58)	0.31
Diabète	13	(17)	16	(22)	16	(22)	0.49
Hypercholestérolémie	41	(55)	45	(63)	46	(63)	0.30
Antécédents familiaux	26	(35)	27	(37)	30	(41)	0.42
BPCO	13	(17)	11	(15)	9	(12)	0.99
Apnées du sommeil	8	(11)	8	(11)	7	(10)	0.85
FA	25	(34)	18	(26)	26	(37)	0.73
Diurétiques de l'anse	52	(69)	61	(84)	62	(86)	0.011
Thiazide	0	(0)	4	(5)	7	(10)	0.007
Aldactone	62	(83)	58	(79)	48	(66)	0.017
Bêta-bloquants	68	(91)	65	(89)	60	(82)	0.12
IEC - ARA	71	(95)	66	(90)	65	(89)	0.22
Statine	28	(44)	41	(62)	43	(62)	0.042

Table 6 : Caractéristiques par tertiles de *myo*-inositol (seuils : 38.1 et 54.0) pour les variables binaires.

c) Facteurs influençant le pronostic des patients HF_rEF :

Diverses analyses uni et multivariées ont tenté de mettre en évidence les facteurs influençant le risque de décès des patients présentant une insuffisance cardiaque avec une altération de fonction systolique (**Table 7**).

En analyse univariée, huit variables sont associées à ce risque, il s'agit de l'âge, de la FEVG, de l'étiologie ischémique, du stade NYHA (III-IV), de la FA, de la BPCO, de la fonction rénale et du taux d'hémoglobine.

En analyse multivariée, cependant, seuls l'âge, la FEVG, l'étiologie ischémique, le stade NYHA (III-IV) et la fonction rénale sont associés de façon indépendante au risque de décès (on parle de prédicteurs indépendants). Ceci n'est pas le cas pour la FA, la BPCO et le taux d'hémoglobine.

Les patients qui décèdent donc plus rapidement sont des patients cliniquement plus affectés par la maladie (stade NYHA III-IV), plus âgés et présentant une altération de la fonction rénale.

Nous observons, particulièrement, que l'origine de la cardiomyopathie joue un rôle propre dans le risque de décès alors qu'elle n'influence en aucun cas le taux de *myo*-inositol (**Table 5**).

Enfin ce qui nous intéresse principalement pour notre recherche, est que le taux plasmatique de *myo*-inositol n'influence pas le risque de décès dans la cardiomyopathie à fraction réduite.

	Univariée			Multivariée		
	HR	95% CI	P valeur	HR	95% CI	P valeur
Age	1.04	1.02 – 1.06	< 0.001	1.03	1.01 – 1.05	0.001
Sexe masculin	1.48	0.79 – 2.80	0.22			
BMI	0.97	0.92 – 1.01	0.13			
FEVG	0.98	0.95 – 1.00	0.070	0.96	0.93 – 0.99	0.003
Etiologie ischémique	1.55	1.02 – 2.35	0.038	1.85	1.18 – 2.90	0.007
NYHA III-IV	2.06	1.29 – 3.28	0.002	2.01	1.20 – 3.37	0.008
Tabagisme	0.95	0.63 – 1.47	0.83			
Diabète	1.43	0.90 – 2.28	0.14			
FA	2.07	1.37 – 3.14	0.001	1.35	0.85 – 2.15	0.21
BPCO	1.66	1.02 – 2.70	0.042	1.50	0.87 – 2.55	0.15
GFR	0.99	0.98 – 0.99	0.002	0.99	0.98 - 1.00	0.036
Hémoglobine	0.89	0.81 – 0.98	0.017	0.96	0.87 – 1.06	0.40
<i>Myo</i> -inositol	1.95	0.76 – 4.99	0.17			

Table 7 : Analyses uni/multivariées des facteurs influençant le risque de décès.

Greffés censurés au jour de l'intervention.

Par ailleurs, il est intéressant de voir la répartition du nombre de décès et de greffes au sein de la population des malades.

Environ 50 % des patients ayant une cardiomyopathie à fraction réduite sont décédés et nous savons maintenant que l'étiologie ischémique de la maladie est un facteur prédisposant.

	HFrEF N = 220
Décès :	
Patients non décédés	116 (53%)
Patients décédés	104 (47%)
Greffe :	
Patients non greffés	172 (78%)
Patients greffés	48 (22%)

Table 8 : Répartition du nombre de décès et du nombre de greffés dans la population HFrEF.

d) Résumé des résultats :

Aux diverses questions soulevées au début de cette recherche clinique, nous pouvons donc apporter certains éléments de réponse :

a) Le taux de *myo*-inositol est-il plus élevé chez les patients HFrEF par rapport aux patients HFpEF ?

Le taux sanguin de *myo*-inositol chez les patients HFrEF n'est pas plus élevé que celui obtenu chez les patients HFpEF, il est au contraire significativement plus bas (44,2 μ M contre 58,2 μ M voir **Table 3**).

b) Quels sont les facteurs influençant le taux de *myo*-inositol chez les patients HFrEF ?

Divers facteurs influencent le taux plasmatique de *myo*-inositol dont une GFR altérée, une hémoglobine basse, un BMI élevé et dans une moindre mesure un âge avancé.

Une forte corrélation est notée entre la GFR et le taux de *myo*-inositol (**Figure 4**). Cette corrélation est marquée pour toutes les populations qu'il s'agisse des individus contrôles ou des patients HFpEF et HFrEF.

c) Le *myo*-inositol est-il associé à un risque de décès plus important chez les patients HFrEF ?

Le taux plasmatique de *myo*-inositol n'est pas corrélé au risque de décès dans la population d'insuffisants cardiaques à fraction réduite (p-value à 0,17).

Discussion et perspectives

1. SYNTHÈSE DES RESULTATS :

Des résultats préliminaires ont prouvé que le taux d'un nouveau biomarqueur plasmatique, le *myo*-inositol, est significativement plus élevé chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction préservée par rapport à des individus contrôles. Cette mesure est par ailleurs corrélée à la fibrose évaluée par ECV.

Ce travail de recherche clinique s'est donc intéressé au lien potentiel entre *myo*-inositol plasmatique et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Il s'agissait en effet d'établir si le taux de *myo*-inositol est plus élevé chez des patients atteints d'HFrEF par rapport à des patients atteints d'HFpEF, de rechercher les paramètres influençant ce taux et en outre de déterminer si celui-ci s'associe à un risque de décès plus important chez ces mêmes patients HFpEF.

L'étude a apporté les réponses suivantes :

- Le taux de *myo*-inositol plasmatique n'est pas plus élevé chez les HFpEF. Au contraire, le taux est non seulement significativement plus élevé chez les HFpEF par rapport aux individus contrôles mais également plus élevé par rapport aux patients HFpEF.
- Plus que l'insuffisance cardiaque en tant que telle d'autres facteurs fréquemment associés à cette pathologie s'associent individuellement à l'élévation du *myo*-inositol plasmatique : l'altération de la fonction rénale, la réduction du taux d'hémoglobine, le BMI élevé et l'augmentation de l'âge. Le lien le plus étroit étant établi avec la fonction glomérulaire (GFR).
- La troisième information fournie et non des moindres, est que le taux plasmatique de *myo*-inositol n'est pas corrélé au risque de décès dans la population des insuffisants cardiaques à fraction réduite.

2. COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS A LA LITTÉRATURE :

Les différents résultats obtenus ne sont donc pas ceux auxquels nous nous attendions lors de l'élaboration de ce travail de recherche clinique.

A propos de la première observation :

A l'heure actuelle, la fibrose observée au cours du remodelage myocardique et la physiopathologie qui en découle sont encore en grande partie méconnues (qu'importe la fraction d'éjection de la cardiomyopathie).

Nous savons, toutefois, que cette fibrose peut mener à une rigidité (souvent observée dans les dysfonctions diastoliques) ou à une hétérogénéité (souvent observée dans les dysfonctions systoliques) du myocarde (*Zannad F., Rossignol P., Iragi W. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure*).

Il reste cependant encore difficile à ce stade d'identifier si cette fibrose cardiaque est plus marquée dans l'une ou l'autre catégorie d'insuffisance cardiaque d'autant qu'elles peuvent être induites par des étiologies spécifiques. Ceci pourrait entre autres expliquer le taux élevé de *myo*-inositol observé chez les HFpEF dont les étiologies peuvent être précédées de fibrose cardiaque avant même que le remodelage fibreux n'apparaisse (*Schlöpfer-Pessina A., Carballo S., Perrier A. et al. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : le traitement améliore-t-il le pronostic ?*). Le *myo*-inositol sanguin mesuré chez ces patients pourrait donc être de la sorte plus lié à la cause qu'à la conséquence de la cardiomyopathie.

Nous savons, en outre, que l'HFpEF est principalement liée à diverses comorbidités (dont l'âge avancé et le diabète) alors que l'HFrEF est, quant à elle, associée à un problème musculaire.

A propos de la seconde observation :

Par rapport aux différents facteurs favorisant l'élévation du taux du biomarqueur dans la cardiomyopathie à fraction réduite, la littérature est assez concordante avec nos résultats.

Etant donné que les transporteurs du *myo*-inositol (SMIT1 et SMIT2) se retrouvent entre autres au niveau rénal, la clearance de cette molécule se fait par cette voie. Il est donc normal d'observer un niveau de *myo*-inositol plasmatique majoré lors d'altération de la fonction rénale. (*Van Steenbergen A., Balteau M., Ginion A. et al. Sodium-myoinositol cotransporter-1, SMIT1, mediates the production of reactive oxygen species induced by hyperglycemia in the heart*). Cette dernière s'aggrave, en outre, avec l'âge. Comme démontré dans nos résultats, la fonction rénale est le principal facteur influençant les variations plasmatiques du biomarqueur et expliquant ainsi le taux plus élevé chez les insuffisants cardiaques à fraction préservée.

De plus, nos données révèlent qu'un BMI élevé est associé à un taux augmenté de *myo*-inositol.

Des dépôts fibrotiques interstitiels myocardiques sont d'ailleurs observés chez les obèses.

La thèse réalisée par Romain Eschalié en 2013 (*Fibrose et insuffisance cardiaque*) résume les complications cardiovasculaires importantes observées chez ces individus.

L'hémoglobine est enfin corrélée à une augmentation du taux plasmatique du *myo*-inositol. Nous n'avons cependant pas trouvé d'informations dans la littérature rapportant cette corrélation. A nouveau, l'anémie semble chez ces patients surtout associée à l'altération de la fonction rénale dont le lien est à nouveau largement associé au taux plasmatique du biomarqueur.

A propos de la troisième observation :

Les recherches préliminaires ont mis en évidence que le taux de *myo*-inositol plasmatique est significativement plus élevé chez les HFpEF par rapport à des sujets contrôles et que cette mesure est corrélée à la fibrose évaluée par ECV. Cette dernière est par ailleurs bien connue comme facteur de

mauvais pronostic mais notre recherche ne révèle cependant pas de corrélation entre le taux du biomarqueur et le risque de décès chez les HFrEF.

3. CRITIQUES :

Certains biais et limitations sont observés à plusieurs niveaux justifiant une interprétation nuancée des résultats obtenus.

Premièrement, la taille de chacun des trois échantillons n'est pas la même. Ce premier élément représente clairement un biais car les résultats observés ne sont pas représentatifs de groupes similaires entre eux par rapport à la taille. La population d'HFrEF comprend pratiquement le double d'individus par rapport à celle d'HFpEF.

Deuxièmement, il existe plusieurs biais de sélection.

Le principal est l'âge qui est assez variable d'une population à l'autre. En effet, ce paramètre module particulièrement la fonction rénale et cette dernière est le premier facteur influençant de façon significative le taux de *myo*-inositol (**Figure 4**). Il s'agit donc bien d'un important biais car le taux de *myo*-inositol plasmatique plus élevé chez les HFpEF par rapport aux HFrEF peut être en fait partiellement expliqué par la différence d'âge, et donc de fonction rénale, entre les deux groupes (**Table 3**). Même si d'autres facteurs peuvent expliquer cette différence, ceci doit être pris en compte.

Outre l'âge, les trois populations auraient dû être sélectionnées selon des critères précis et communs. Or, elles n'ont pas été établies et étudiées au même moment ni de la même façon. La recherche actuelle étant rétrospective (contrairement à l'étude effectuée sur les HFpEF et les contrôles), les biais rencontrés sont importants. En effet, l'échantillon initial de patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction réduite était assez large. C'est au cours de notre recherche que l'échantillon a été réduit pour ne choisir que les patients les plus intéressants et les plus pertinents.

Troisièmement, le *myo*-inositol est un polyol qu'on retrouve dans certains aliments (les agrumes, les noix, le riz, les poissons, les produits laitiers...) mais également de façon endogène (synthèse de novo à partir de glucose-6-phosphate), les valeurs plasmatiques ainsi retrouvées ont potentiellement été influencées par un taux exogène ou endogène de base indépendamment de la maladie cardiaque étudiée dans cette recherche. Le poids spécifique du *myo*-inositol dans la cardiomyopathie est donc plus lié à son taux tissulaire que plasmatique.

Enfin, comme déjà mentionné, les cardiomyopathies à fraction préservée regroupent dans leur étiologie des pathologies fibreuses pouvant de base influencer le taux de *myo*-inositol plasmatique et ce avant même qu'intervienne tout processus de remodelage.

4. MOTS DE LA FIN :

a) Perspectives d'avenir :

- Il serait utile à l'avenir de sélectionner à nouveau trois populations (de contrôles, d'HFpEF et d'HFrEF), de manière prospective, sur des critères stricts et plus homogènes.

Les facteurs biologiques, cliniques, thérapeutiques, alimentaires... qui influencent le taux basal de *myo*-inositol plasmatique devraient être clairement et préalablement identifiés afin de mieux préciser le seul effet du remodelage fibrotique observé dans la maladie cardiaque.

- Dans ce cadre, nous nous rendons compte qu'il s'agit du taux tissulaire myocardique de *myo*-inositol qui reflète de manière nettement plus sensible le degré de fibrose cardiaque.

Divers modèles animal d'insuffisance cardiaque pourraient établir plus finement la corrélation entre taux tissulaire et plasmatique de la molécule.

Chez l'homme, nous pourrions également envisager de disposer d'échantillons tissulaires issus de biopsies myocardiques de patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction préservée ou réduite pour en mesurer la teneur en *myo*-inositol et la corréler ensuite aux taux plasmatiques. Ultimement, nous pourrions même imaginer réaliser des autopsies de patients dont la mort serait liée à la pathologie cardiaque afin de mieux mettre en évidence le rôle pronostic de *myo*-inositol tissulaire et les corréler secondairement aux taux plasmatiques obtenus de leur vivant.

- La population de patients HFrEF, étudiée particulièrement dans ce travail, et également celle de patients HFpEF pourraient enfin être à l'avenir étudiées suivant leurs étiologies précises. Ceci permettrait potentiellement de mettre en évidence une variation des taux de *myo*-inositol en fonction des origines et donc de démontrer, indépendamment, le rôle spécifique de celui-ci dans la fibrose cardiaque.

b) Conclusions :

La majoration du taux plasmatique de *myo*-inositol est retrouvée dans l'insuffisance cardiaque qu'elle soit à fraction d'éjection réduite ou préservée par rapport à des individus contrôles. Il n'est cependant pas plus élevé chez les HFrEF par rapport aux HFpEF.

Le principal facteur expliquant actuellement sa variation est la fonction rénale et ce dans les trois groupes étudiés.

Un taux bas d'hémoglobine, un BMI élevé et un âge avancé influencent également bien que dans une moindre mesure la valeur plasmatique du marqueur chez les insuffisants cardiaques à fraction réduite.

Son taux plasmatique ne semble pas corrélé à un risque de décès plus important. Les éléments qui semblent sans doute jouer sur le pronostic de la maladie sont principalement l'âge, la FEVG, la fonction rénale, l'étiologie ischémique et le stade NYHA.

L'étude actuelle comprend cependant plusieurs biais et rend donc les conclusions contestables.

Un simple dosage sanguin du *myo*-inositol pour identifier plus rapidement les insuffisants cardiaques à risque (ceux présentant déjà un certain stade de fibrose myocardique) ne paraît pas pour l'heure et comme tel utilisable en clinique courante.

Références bibliographiques

1. Ambrosy AP., Fonarow GC., Butler J. et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure : lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123-1133.
2. Ponikowski P., Voors AA., Anker SD. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2016;37:2129-2200.
3. Journées européennes de l'insuffisance cardiaque. Communiqué de presse 2017.
4. Chiffres de l'Inami 2014.
5. Kannel WB., Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121:951-957.
6. Denolin H., Kuhn H., Krayenbuehl HP., Loogen F., Reale A. The definition of heart failure. *Eur. Heart J.* 1983;4:445-448.
7. Krum H., Abraham WT. Heart failure. *Lancet* 2009;373:941-955.
8. Bennett JA., Riegel B., Bittner V., Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart & Lung: The Journal of Cardiopulmonary and Acute Care* 2002;31:262-270.
9. Maisel A., Mueller C., Adams K Jr. et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-839.
10. Grossman W., McLaurin LP., Stefadouros MA. Left ventricular stiffness associated with chronic pressure and volume overloads in man. *Circulation Research* 1974;35:793-800.
11. Braunwald E., Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000;102:IV14-23. ^[1]_[SEP]
12. Mitchell GF., Lamas GA., Vaughan DE., Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1136-1144.
13. Mohammed SF., Hussain S., Mirzoyev SA. et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;131:550-559.
14. Francis GS., Goldsmith SR., Levine TB., Olivari MT., Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101:370-377.
15. Packer M., Coats AJ., Fowler MB. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658. ^[1]_[SEP]
16. No authors listed. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
17. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-1456. ^[1]_[SEP]

18. Pfeffer MA., Swedberg K., Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *The Lancet* 2003;362:759-766.
19. Pitt B., Zannad F., Remme WJ. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
20. Cours de cardiologie du Professeur Claude Hanet à l'Université de médecine de Namur. 2017.
21. de Meester de Ravenstein C., Bouzin C., Lazam S. Ee al. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:48.
22. Ng AC., Auger D., Delgado V. et al. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(1):51-59.
23. Roy C., Slimani A., de Meester C. et al. Associations and prognostic significance of diffuse myocardial fibrosis by cardiovascular magnetic resonance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018;20(1):55.
24. Rôle de SMIT1 et du myo-inositol dans la modulation des propriétés du fibroblaste cardiaque après un infarctus du myocarde. Mémoire réalisé par Julien Cumps en 2017 sous la directive de Sandrine Horman.
25. Eagle H., Oyama VI., Levy M. et al. Myo-inositol as an essential growth factor for normal and malignant human cells in tissue culture. *Science* 1956;123(3202)845-847.
26. Holub BJ. Metabolism and function of myo-inositol and inositol phospholipids. *Annual Review of Nutrition* 1986;6:563-597.
27. Caractérisation du co-transporteur Na⁺/myo-inositol SMIT2 dans les membranes en bordure en brosse de rein de lapin et d'intestin de rat. Mémoire réalisé par Rym Aouameur en 2008 et présenté à la faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de maîtrise (M. Sc.) en physiologie de l'Université de Montréal.
28. Robert A. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life* 2010;62(5):315-333.
29. Beaud F., Pruijm M., Humbert A. et al. Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète: aspects rénaux. *Revue Médicale Suisse* 2015;11:488-492.
30. Cosentino F., Grant PJ., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020;41:255-323.
31. Belgian Society of Cardiology Annual Congress 2020.

32. Zannad F., Rossignol P., Iragi W. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(4):319-329.
33. Schlöpfer-Pessina A., Carballo S., Perrier A. et al. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : le traitement améliore-t-il le pronostic ? *Revue Médicale Suisse* 2015;11:199-205.
34. Van Steenbergen A., Balteau M., Ginion A. et al. Sodium-myoinositol cotransporter-1, SMIT1, mediates the production of reactive oxygen species induced by hyperglycemia in the heart. *Scientific Report* 2017;41166.
35. Fibrose et insuffisance cardiaque. Thèse réalisée par Romain Eschalier en 2013 pour l'obtention du doctorat de l'Université d'Auvergne.

