

Nouvelles approches sur la recherche et la thérapie en matière d'insuffisance cardiaque

Alexandru Sava

Département de chimie analytique,
Faculté de pharmacie
Université de médecine et de pharmacie
« Grigore T. Popa »
Iasi, Roumanie
alexandru.i.sava@umfiasi.ro

Bianca-Stefania Profire

Département de médecine interne,
Faculté de médecine
Université de médecine et de pharmacie
« Grigore T. Popa »
Iasi, Roumanie
bianca-stefania.profire@umfiasi.ro

Lenuta Profire

Département de chimie pharmaceutique
Faculté de pharmacie
Université de médecine et de pharmacie
« Grigore T. Popa »
Iasi, Roumanie
lenuta.profire@umfiasi.ro

Florentina Geanina Lupascu

Département de chimie pharmaceutique
Faculté de pharmacie
Université de médecine et de pharmacie
« Grigore T. Popa »
Iasi, Roumanie
florentina-geanina.lupascu@umfiasi.ro

Andreea-Teodora Iacob

Département de chimie pharmaceutique
Faculté de pharmacie
Université de médecine et de pharmacie
« Grigore T. Popa »
Iasi, Roumanie
andreea.panzariu@umfiasi.ro

Résumé— L'insuffisance cardiaque (IC) est la principale cause de mortalité dans le monde, avec une incidence d'environ 10 cas pour 1000 personnes âgées de 65 ans et plus. Parmi les personnes diagnostiquées, environ 50 % décèdent dans les 5 ans. Ce syndrome touche actuellement 65 millions de personnes dans le monde et plus de 15 millions en Europe, et les estimations pour les prochaines décennies indiquent une aggravation de la situation. En Roumanie, environ 4.7 % des personnes âgées de 35 ans et plus sont touchées par l'IC, ce qui correspond à environ 560 000 patients.

Malgré des améliorations significatives des thérapies actuelles, les patients souffrant d'IC avancée ont très peu d'options, hormis la transplantation cardiaque. Il a été noté que l'inhibition de la GSK-3 β , du SGLT2 ou de la GRK2/5 induit la prolifération des cardiomyocytes et la régénération cardiaque dans le cœur lésé, ce qui pourrait devenir une nouvelle stratégie thérapeutique pour obtenir une régénération cardiaque significative.

D'autre part, le redéploiement de médicaments (*drug repurposing*) est une approche émergente et prometteuse dans la découverte de médicaments, qui vise à identifier de nouvelles applications thérapeutiques pour des médicaments existants, abandonnés ou en cours de recherche. Cette stratégie représente une alternative précieuse au développement traditionnel de médicaments *de novo*, d'autant plus que le taux de réussite pour le développement d'une nouvelle entité moléculaire n'est que de 2 %, et que le nombre de nouvelles autorisations de mise sur le marché est en constante baisse depuis les années 1990. Au cours de la dernière décennie, environ un tiers des autorisations de mise sur le marché ont été le résultat du redéploiement de médicaments.

L'objectif de cette proposition est axé sur le redéploiement de médicaments pour l'IC, basé sur une approche multi-cibles. Concrètement, une vaste bibliothèque de médicaments conventionnels et de nouvelles molécules sera criblée pour leur affinité avec les cibles GSK-3 β , SGLT2 et GRK2/5, en utilisant des techniques informatiques avancées telles que le criblage par docking moléculaire et les simulations de dynamique moléculaire. En outre, les résultats *in silico* des candidats les plus prometteurs seront confirmés à l'aide d'essais *in vitro* appropriés.

Mots-clés—insuffisance cardiaque, repositionnement de médicaments, criblage *in silico*, essais *in vitro*, approche multi-cibles

I. INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est la principale cause de mortalité dans le monde [1], touchant environ 65 millions de personnes [2]. L'incidence est d'environ 10 cas pour 1 000 personnes de plus de 65 ans, et près de la moitié des patients décèdent dans les cinq ans suivant le diagnostic [3, 4]. On estime que la prévalence de l'IC augmentera de manière significative dans les décennies à venir, notamment dans les pays occidentaux. Cette augmentation est due au vieillissement de la population et à la prévalence croissante des facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète, l'obésité et la sédentarité. En Roumanie, l'IC touche environ 560 000 personnes [5].

L'IC est un syndrome clinique complexe dans lequel le cœur ne peut plus pomper efficacement le sang, soit en raison d'un problème de remplissage (diastole), soit d'un problème de pompage (systole). Les symptômes incluent l'intolérance à l'effort, des difficultés respiratoires et des œdèmes. Ils sont causés par des modifications du muscle cardiaque, notamment l'hypertrophie (épaississement), la fibrose (cicatrisation) et la dégradation des vaisseaux sanguins [6].

La physiopathologie de l'IC implique une cascade d'événements inflammatoires et neurohormonaux qui conduisent à un remodelage cardiaque. Des cellules appelées fibroblastes s'activent et prolifèrent, contribuant à la fibrose et à la détérioration de la fonction cardiaque [3].

Le traitement de première ligne comprend des médicaments tels que les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'ECA et, plus récemment, les inhibiteurs du SGLT2. Ces derniers, initialement développés pour le diabète, ont démontré des bénéfices cardiovasculaires significatifs en agissant sur la tension artérielle et l'inflammation [7, 8].

Le cœur adulte ayant une faible capacité de régénération, les patients atteints d'IC avancée ont peu d'options en dehors de la transplantation. La recherche se concentre sur la stimulation de la régénération des cellules cardiaques (cardiomyocytes) en activant des voies de signalisation spécifiques, telles que l'inhibition des kinases GSK-3 et GRK2/5. Ces kinases sont impliquées dans la pathogenèse de l'IC, et leur blocage pourrait avoir des effets protecteurs [9].

Une stratégie prometteuse dans la découverte de nouvelles thérapies est le repositionnement des médicaments (drug repurposing), qui consiste à trouver de nouvelles utilisations pour des médicaments déjà existants. Cette approche réduit considérablement le temps et les coûts de développement, ce qui en fait une alternative précieuse à la création de nouveaux médicaments [10].

II. LES ÉLÉMENTS D'ORIGINALITÉ ET D'INNOVATION

La découverte de nouveaux médicaments est un processus lent, coûteux et souvent peu fiable. Il est donc crucial de trouver de nouvelles façons de transformer les idées novatrices en pratique.

Bien que nous nous concentrons souvent sur l'innovation par le biais de nouvelles technologies ou de nouveaux médicaments, une autre stratégie, de plus en plus importante, est le repositionnement des médicaments.

Un exemple notable est la dexaméthasone. Ce médicament, utilisé depuis des décennies pour traiter les inflammations et les allergies graves, s'est avéré être un traitement salvateur pendant la pandémie de COVID-19, réduisant significativement la mortalité chez les patients gravement atteints. Cette découverte a été le fruit du travail rapide des chercheurs dans le domaine du repositionnement des médicaments.

Le repositionnement est un domaine de recherche de plus en plus important à l'échelle mondiale, avec l'Europe en tête. Jusqu'à récemment, dans le domaine de la cardiologie, cette approche a été plus fortuite que systématique. De plus, le nombre de nouveaux médicaments cardiovasculaires approuvés est bien inférieur à celui des médicaments contre le cancer, une disparité principalement due aux coûts élevés des essais cliniques cardiovasculaires.

La nouveauté du projet proposé réside dans la réalisation d'études avancées de repositionnement de médicaments déjà approuvés (classiques), abandonnés ou en cours d'investigation. L'objectif est d'identifier de nouveaux effets thérapeutiques, axés sur le traitement de l'insuffisance cardiaque, en utilisant des méthodes informatiques (*in silico*), des tests en laboratoire (*in vitro*) et des études sur des modèles biologiques (*in vivo*).

III. OBJECTIFS

L'objectif de cette proposition est de se concentrer sur le repositionnement de médicaments pour l'IC en adoptant une approche multi-cibles. Concrètement, une vaste bibliothèque de médicaments conventionnels et de nouvelles molécules (plus de 10000 substances) sera criblée pour évaluer leur affinité avec les cibles GSK3 β , SGLT2 et GRK2/5, en utilisant des techniques informatiques avancées de découverte et de développement de médicaments. De plus, les résultats *in silico* des candidats les plus prometteurs seront confirmés à l'aide d'essais *in vitro* appropriés.

IV. RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Ce projet s'inscrit dans la continuité d'études antérieures, avec pour objectif d'examiner les effets pharmacotoxicologiques des dérivés de l'indométacine libérant de l'oxyde nitrique (NO-IND-TZDs/OXD). Notre approche combine des méthodes avancées de chemo-informatique (*in silico*) avec des évaluations biologiques *in vitro*.

Nos résultats préliminaires *in silico*, obtenus en ciblant les enzymes GSK-3 β , SGLT2, COX et LOX, nous ont fourni des informations précieuses sur le potentiel de plusieurs médicaments — qu'il s'agisse de substances expérimentales (comme les dérivés NO-IND-TZDs/OXD) ou de médicaments classiques — pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Sur la base de ces études, au moins huit médicaments, appartenant à différentes classes pharmacologiques, seront sélectionnés pour une analyse plus approfondie : Antidiabétiques (gliquidone et glimépiride) ; Hypolipémiants (simvastatine et atorvastatine) ; Gastroprotecteur (oméprazole) ; Antioxydants (curcumine, rutine et vitamine E) ; Anti-inflammatoire (indométacine et ses dérivés (NO-IND-TZDs/OXD)).

RÉFÉRENCES

- [1] Khan, M.S.; Shahid, I.; Bennis, A.; Rakisheva, A.; Metra, M.; Butler, J. Global Epidemiology of Heart Failure. *Nat Rev Cardiol* 2024, 21, 717–734.
- [2] Lund, L.H.; Crespo-Leiro, M.G.; Laroche, C.; Zaliaduonyte, D.; Saad, A.M.; Fonseca, C.; Čelutkienė, J.; Zdravkovic, M.; Bielecka-Dabrowa, A.M.; Agostoni, P.; et al. Heart Failure in Europe: Guideline-directed Medical Therapy Use and Decision Making in Chronic and Acute, Pre-existing and de Novo, Heart Failure with Reduced, Mildly Reduced, and Preserved Ejection Fraction – the ESC EORP Heart Failure III Registry. *Eur J Heart Fail* 2024.
- [3] McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2021, 42, 3599–3726.
- [4] Steiner, B.; Neumann, A.; Pelz, Y.; Ski, C.F.; Hill, L.; Thompson, D.R.; Fitzsimons, D.; Dixon, L.J.; Brandts, J.; Verket, M.; et al. Challenges in Heart Failure Care in Four European Countries: A Comparative Study. *Eur J Public Health* 2023, 33, 448–454.
- [5] Lorenzovici, L.; Bărzan-Székely, A.; Farkas-Ráduly, S.; Pană, B.C.; Csanádi, M.; Chiriac, N.D.; Kaló, Z. Burden of Chronic Heart Failure in Romania. *Healthcare* 2022, 10, 107.
- [6] Espriella, R.; Santas, E.; Zegri Reiriz, I.; Górriz, J.L.; Cobo Marcos, M.; Núñez, J. Quantification and Treatment of Congestion in Heart Failure: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Nefrología* 2022, 42, 145–162.
- [7] Talha, K.M.; Anker, S.D.; Butler, J. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: A Review of Current Evidence. *International Journal of Heart Failure* 2023, 5, 82.
- [8] Ghezzi, C.; Loo, D.D.F.; Wright, E.M. Physiology of Renal Glucose Handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia* 2018, 61, 2087–2097.
- [9] Wang, L.; Li, J.; Di, L. Glycogen Synthesis and beyond, a Comprehensive Review of GSK3 as a Key Regulator of Metabolic Pathways and a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Med Res Rev* 2022, 42, 946–982.
- [10] Abdelsayed, M.; Kort, E.J.; Jovinge, S.; Mercola, M. Repurposing Drugs to Treat Cardiovascular Disease in the Era of Precision Medicine. *Nat Rev Cardiol* 2022, 19, 751–764.