

1986 > 2016

30 ans d'innovations en cardiologie
et chirurgie cardio-vasculaire
au CHU de Toulouse...

...et demain ?

Conférence de Presse

Jeudi 2 juin 2016 de 11h à 12h30

Hôpital Rangueil

Salle Jean-Marie Fauvel - Bâtiment h1 - 1^{er} étage
1, avenue du Pr. Jean Poulhès - 31400 Toulouse



Avant-propos

Il y a 30 ans, en **1986**, deux événements majeurs allaient marquer durablement le CHU de Toulouse :

- **28 mars : 1^{re} pose mondiale d'un stent endocoronaire**
Pr. Jacques Puel (†) – Pr. Francis Joffre - Pr. Hervé Rousseau
- **31 mars : 1^{re} greffe cardiaque**
Pr. Alain Cérène et son équipe

En **2016**, les équipes médicales et chirurgicales de cardiologie et chirurgie cardio-vasculaire ont eu à cœur de célébrer ces deux anniversaires mais également de faire le point sur 30 ans d'innovations et les thérapies prometteuses de demain.

Ainsi, deux grandes manifestations sont prévues le **jeudi 9 Juin 2016** à l'Hôtel-Dieu Saint-Jacques :

- de 14h à 16h : une **manifestation grand public** où deux tables rondes seront organisées (une pour chaque thème) en présence des acteurs de 1986, excepté le Pr Jacques Puel malheureusement décédé trop tôt, en 2008.
- A partir de 18h : une **rencontre médicale** où, sur invitation, généralistes et spécialistes pourront venir échanger avec les équipes médicales et chirurgicales d'hier, d'aujourd'hui et de demain !

ENTRÉE LIBRE

1986 > 2016

30 ans d'innovations en cardiologie
et chirurgie cardio-vasculaire
au CHU de Toulouse...

...et demain ?

Tables Rondes Grand Public

Jeudi 9 juin 2016 de 14 h à 16 h

Hôtel-Dieu Saint-Jacques, Salle des Pèlerins,
2, rue Viguerie, Toulouse

14 h 00 - 15 h 00

28 mars 1986
1^{re} pose mondiale d'un stent
endocoronaire

Témoignages

- Pr. Francis JOFFRE
- Pr. Hervé ROUSSEAU
- Pr. Didier CARRIÉ
- Patient témoin

15 h 00 - 16 h 00

31 mars 1986
1^{re} greffe cardiaque

Témoignages

- Pr. Alain CÉRÈNE
- Pr. Camille DAMBRIN
- Pr. Michel GALINIER
- Patient témoin



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE

Centre hospitalier - Direction de la Communication - Département - Centre de Information de CHU de Toulouse

Merci de relayer l'information de la manifestation grand public (affiche ci-dessus).

Entrée libre et gratuite dans la limite de 250 places.

Sommaire

I - 28 mars 1986 : 1^{ère} pose mondiale d'un stent endocoronaire **5**

- ✓ Hommage à Jacques Puel, décédé à l'âge de 61 ans, initiateur de la pose du 1^{er} stent
Pr. Meyer Elbaz, cardiologue 5
- ✓ Témoignage : la saga des stents à Toulouse
Pr. Francis Joffre, ancien chef de service d'imagerie 6

II - 31 mars 1986 : 1^{ère} greffe cardiaque au CHU de Toulouse **8**

- ✓ Témoignage
Pr. Alain Cérène, ancien chef de service de Chirurgie Cardio-Vasculaire

III - 30 ans d'innovation en cardiologie et chirurgie cardiaque dans... **10**

- 1° - Le traitement des cardiopathies congénitales : 10
 - a - approche interventionnelle - Pr Meyer Elbaz, cardiologue 10
 - b - approche chirurgicale - Pr Bertrand Léobon, chirurgien cardio-vasculaire 13
- 2° - Le traitement des dyslipidémies 16
 - Pr. Jean Ferrières, cardiologue
- 3° - Le traitement des pathologies des coronaires 18
 - Pr. Didier Carrié, cardiologue, chef de service
- 4° - Le traitement des pathologies aortiques 20
 - Pr. Yves Glock, chirurgien cardio-vasculaire, chef de service
- 5° - Le traitement des pathologies valvulaires 24
 - Pr. Bertrand Marcheix, chirurgien cardio-vasculaire
- 6° - Le traitement endo-luminal de l'aorte thoracique 30
 - Pr. Hervé Rousseau, radiologue interventionnel
- 7° - Le traitement des pathologies rythmiques 31
 - D^r Philippe Maury, cardiologue
- 8° - Le traitement médical de l'insuffisance cardiaque 33
 - Pr. Michel Galinier, cardiologue, chef de service
- 9° - La transplantation cardiaque et l'assistance ventriculaire 34
 - Pr. Camille Dambrin, chirurgien cardio-vasculaire

IV - Et demain ? **38**

- 1° - Le microbiote : nouvelle arme du cardiologue dans le traitement de l'hypertension artérielle et ses complications 38
 - Pr. Jacques Amar, cardiologue
- 2° - La thérapie cellulaire, une alternative à la greffe cardiaque 40
 - Pr. Jérôme Roncalli, cardiologue
- 3° - Le cœur artificiel Carmat au CHU de Toulouse 42
 - Pr. Camille Dambrin, chirurgien cardio-vasculaire

I - 28 mars 1986

1^{re} pose mondiale d'un stent endocoronaire

✓ Hommage à Jacques Puel

Pr. Meyer Elbaz, *cardiologue*

Jacques Puel est né en 1949 à Rodez, décédé en mai 2008 à Toulouse. Il est considéré comme l'un des pionniers de la cardiologie d'urgence et de la prise en charge de l'infarctus du myocarde des premières minutes au suivi tardif des complications. Visionnaire de génie, il laisse une empreinte indélébile dans l'histoire de la cardiologie mondiale en implantant en 1986 une endoprothèse coronaire, plus communément appelée « stent », chez un patient traité à l'hôpital de Rangueil réalisant une intervention « **first in man** », une première qu'il a gérée avec énormément de modestie, d'humilité, avec le recul et surtout le sens critique qui le caractérisait.

Tout au long des vingt-années qui suivirent cet exploit technique, avancée exceptionnelle, Jacques Puel s'est plu à toujours déjouer les attentes simplistes et à démonter d'abord et avant tout que la médecine restait un art de création, d'imagination et de spontanéité : soigner le plus grand nombre en tenant compte du caractère individuel et unique, non individualiste de l'homme patient ou soignant.

Alors qu'il aurait pu, fort de son savoir technique, battre les estrades, il a préféré rester aux plus proches des patients et élaborer une médecine humaniste pour demain, sortant la technique d'un carcan et d'un piédestal, la plaçant au service d'un projet global de soins. Ce qui intéressait Jacques Puel, c'était l'homme touché par la maladie artérielle. Il en a fait un véritable combat, rappelant sans cesse que c'était le malade dans son entièreté qui méritait avant tout la considération des cardiologues.

Très investi au sein de la Société Française de Cardiologie, président du groupe de Cardiologie Interventionnelle, il a mis en œuvre tout son talent en créant un groupe mixte cardiologues-urgentistes, aplanissant toutes les difficultés grâce à ses convictions et son aptitude à la médiation hors-pair. Dans le même esprit, il crée avec le Pr Francis Joffre, président de la Société Française de Radiologie, le groupe d'interface SFC-SFR dont l'objectif était d'établir un accord interdisciplinaire sur la nouvelle imagerie cardiaque pour une meilleure collaboration entre les deux disciplines.

Il aurait dû prendre la présidence de la Société Française de Cardiologie lorsque la maladie en a décidé autrement.

Penser à Jacques Puel c'est immédiatement évoquer son charisme, son exceptionnel talent d'orateur, capable de présenter les sujets les plus âpres de la cardiologie, « a capella », sans support écrit ou visuel grâce à une maîtrise extraordinaire, brillante, pleine d'humour et poétique, de la langue française. Personne ne pouvait lâcher le fil de son discours lorsqu'il s'exprimait, dans une improvisation savamment travaillée et grâce à laquelle il faisait si bien passer ses messages.

Mais penser à Jacques Puel, c'est d'abord et avant tout penser à la vie ; la vie qu'il abordait avec simplicité mais détermination, gaieté et légèreté. Les qualificatifs seraient nombreux pour évoquer sa personnalité, sa gentillesse et sa proximité envers les malades et les personnels ; pudeur aussi, respectant le temps et le silence de chacun.

Pour le jeune interne que je fus il y a 25 ans, la visite des patients était un moment d'intense humanité et fraternité. Il faut l'imaginer, s'intéressant à chacun, famille, vie professionnelle, un mot simple, une tape sur l'épaule et souvent l'angoisse qui étreignait s'éloignait. Le viticulteur de l'Aude, le paysan rouergat, le rugueux ariégeois ou le citadin, tous trouvaient un Homme à leur ressemblance, prêt à partager son temps pour dédramatiser leur mal. Celui qui imagine cette

empathie du prochain comprendra mieux les doutes qui assaillaient Jacques Puel, angioplasticien précurseur, vis-à-vis d'une technique qui apparaissait limitée à un traitement focal.

L'Homme est un tout, l'athérosclérose une maladie générale. Il a donc consacré une énergie particulière et le charisme considérable que chacun lui attribuait à diffuser le concept de prise en charge globale du patient, au-delà du traitement de l'instant. Cela lui a été initialement reproché mais cette vision a progressivement fait œuvre pédagogique appropriée de tous aujourd'hui.

À tous les instants de la carrière de ses nombreux élèves il a été un exemple. Apprendre auprès de Jacques Puel, ce n'était pas devenir Jacques Puel mais pouvoir au contraire s'exprimer, s'enrichir, progresser et échanger. Apprendre auprès de lui, ce n'était pas seulement apprendre la cardiologie mais apprendre l'humain. C'était souvent drôle, parfois grave mais jamais triste. Nous le trouvions quelquefois assis dans son bureau toujours ouvert, parfois dans un couloir à l'heure de partir mais toujours disponible, s'excusant lorsqu'il ne l'était pas.

C'est finalement dans cette maladie qu'il n'attendait pas qu'il a montré au plus haut degré ses qualités, persistant à mettre ses idées et son énergie au service du collectif pour bâtir des projets sans masquer ses craintes mais dominant la douleur, toujours pudique.

À Jacques Puel nous voulons dire, que pour n'avoir pas été indifférent aux autres, il restera vivant dans la mémoire des vivants, au-delà de ses proches.



✓ **Témoignage : la saga des stents à Toulouse**

Pr. Francis Joffre, ancien chef de service d'imagerie, Hôpital Rangueil

Le concept d'endoprothèse vasculaire (STENT = armature métallique tubulée, positionnée à l'intérieur d'un vaisseau pour restaurer une lumière normale) a été proposé par Charles Dotter (radiologue américain, père de la radiologie interventionnelle), dès les années soixante. Il faut toutefois attendre les années 80 pour voir apparaître les premières applications cliniques.

A cette époque les radiologues et cardiologues toulousains étaient largement impliqués dans les traitements des maladies vasculaires, par les méthodes utilisant les angioplasties par ballonnet (organisation à Toulouse, en 1983, du 1^{er} congrès européen, «les Angioplasties Transluminales»). A l'occasion du congrès européen de Radiologie cardio-vasculaire et interventionnelle (CIRSE) en 1984, à la suite d'une présentation, je fus sollicité par une petite société suisse, spécialisée dans les dispositifs médicaux et basée à Lausanne (MEDINVENT). La discussion porta sur la possibilité d'implantations animales de différents modèles d'endoprothèses auto-expansives (« effet ressort »). L'enthousiasme de nos discussions conduisit rapidement à un déplacement des représentants de cette société à Toulouse. Nos entretiens, auxquels j'avais convié Jacques Puel et Hervé Rousseau, débouchèrent rapidement sur la réalisation de plusieurs protocoles d'implantations expérimentales sur des animaux sains et rendus athéromateux. Ces expérimentations, réalisées dans des conditions souvent acrobatiques et nocturnes, dans les

anciens locaux de la chirurgie expérimentale de la faculté de Rangueil, permirent la mise au point définitive du modèle de « stent » imaginé par le créateur de la société, H. Wallsten et qui deviendra le « WALL-STENT ». Ces expérimentations apportèrent également la démonstration de la bonne tolérance clinique et une meilleure compréhension des phénomènes induits sur la paroi de l'artère.



*De gauche à droite :
Pr. Hervé Rousseau, Pr. Francis Joffre, Pr. Jacques Puel, le jour de la 1^{re} mondiale*

C'est ainsi qu'il fut décidé, début 1986, de procéder à des implantations humaines. La première implantation coronarienne mondiale fut réalisée par Jacques Puel, en mars 1986. A la même époque, Hervé Rousseau et moi-même réalisais parmi les premières implantations mondiales au niveau des artères périphériques, rénales et des fistules artério-veineuses pour dialyse.

Rapidement, en raison de leurs multiples potentialités, les indications de l'utilisation des « stents » se sont multipliées et sont devenues la référence pour le traitement de beaucoup d'affections vasculaires, mais également non-vasculaires, pour le traitement de structures canalaire, biliaires, urinaires

L'école toulousaine a largement contribué à la diffusion de cette innovation en organisant à Toulouse plusieurs congrès internationaux sur ce thème, au cours des années 90 et 2000. Depuis la naissance du « stent », les évolutions ont certes été nombreuses -- « stents » actifs pour la prévention de la resténose, « stents-grafts » pour le traitement des anévrismes et dissections de l'aorte -- mais le WALL-STENT, souvent copié en raison de ses qualités intrinsèques, a eu une durée de vie remarquable, étant toujours utilisé au cours de la première décennie de ce siècle.

Aujourd'hui, l'histoire des « stents » n'est pas terminée. Leur utilisation est quotidienne dans beaucoup de domaines. Mais, comme le faisait souvent remarquer Jacques Puel : « *la sténose est sous contrôle, mais l'athéro-sclérose fait de la résistance...* »

En hommage à Jacques Puel (1949-2008)

II - 31 mars 1986

1^{re} greffe cardiaque au CHU de Toulouse

✓ Témoignage

Pr. Alain Cérène, ancien chef de service de Chirurgie Cardio-Vasculaire

Le 30 mars 1986 au matin nous étions prévenus de l'existence d'un éventuel « donneur » à Purpan. C'était, peut-être, le moment de commencer !

Depuis plus d'un an, en effet, nous nous préparions à l'emploi de cette thérapeutique destinée à « sauver » les insuffisants cardiaques, en phase terminale en dépit de tous les traitements médicaux utilisés.

Nous nous étions entraînés à la technique chirurgicale sur des cadavres, nous avons sélectionné un certain nombre de receveurs potentiels en vertu de tous les critères reconnus comme nécessaires, nous avons défini l'équipe à la fois chirurgicale, anesthésique, et infirmière qui prendrait en charge ces patients, nous avons choisi la structure de réanimation qui les accueillerait après l'intervention, et enfin la façon dont serait assuré le suivi ultérieur.

Ayant eu connaissance des caractéristiques de ce donneur, qui de fait était une donneuse, nous avons appelé chez lui un receveur correspondant en groupe sanguin, poids corporel, etc ...Le receveur et la donneuse étaient jeunes.

Et puis il a fallu tout conditionner, que ce soit le matériel nécessaire au prélèvement, le bloc opératoire où se déroulerait la greffe, le local de réanimation, dont on dut transférer les 4 opérés du cœur qui l'occupaient, et le désinfecter, etc ...

Et alors ce fut l'attente !

En effet, à l'époque 2 électro-encéphalogrammes plats à 6 heures d'intervalle étaient nécessaires pour affirmer la mort cérébrale.

Et puis ce furent les tests de compatibilité immunologique avec notamment le prélèvement d'un ganglion lymphatique chez le donneur.

Et enfin ce fameux « crossmatch » destiné à certifier cette compatibilité entre donneur et receveur.

Or, dans le cas présent le laboratoire d'immunologie avait répondu à plusieurs reprises que son résultat était « douteux » jusqu'à ce qu'enfin il confirme la compatibilité. Mon collègue, le Professeur Gilbert Fournial, partit pour Purpan effectuer le prélèvement, et c'est ainsi qu'après qu'il nous ait confirmé que le cœur du donneur était « bon », nous avons pu débiter l'intervention de greffe à Rangueil.



Une fois le cœur arrivé dans notre bloc opératoire, nous avons enlevé le cœur malade -- sous couvert de l'utilisation d'un appareil de cœur poumon artificiel destiné à maintenir la circulation et l'oxygénation chez le receveur -- puis a commencé le temps des sutures de l'oreillette gauche, de l'artère pulmonaire, de l'aorte, et enfin de l'oreillette droite. Une fois ces sutures terminées et

l'aorte ayant été déclamée -- et donc la circulation dans les coronaires du « nouveau cœur » rétablie -- un choc électrique a permis de rétablir les contractions normales.

Au bout d'une heure d'assistance par le cœur-poumon artificiel, et grâce à l'utilisation de drogues renforçant ses contractions, le cœur greffé a pu assurer à lui seul la circulation sanguine.

Nous étions au petit matin du 31 mars 1986... la première greffe cardiaque avait été réalisée au CHU de Toulouse !

Les suites opératoires en réanimation ont été un peu longues et, au début, relativement périlleuses, puis grâce aux soins prodigués par nos réanimateurs, et nos infirmières, la situation a évolué favorablement.

Alors arrivait la phase des rejets immunologiques et des infections du fait du traitement anti-rejet, phase qui fut assurée dans le service de néphrologie des Professeurs Jean-Michel Suc et Dominique Durand.

En effet, nous avons pensé que ce service, qui suivait les greffés rénaux depuis 1967, serait nettement plus performant que celui de chirurgie cardiaque en la matière, et c'est ainsi que fut créée à Toulouse l'UTO (Unité de Transplantation d'Organes) qui assurait le suivi des transplantés de tous les organes. De la sorte, les services de chirurgie pratiquant des transplantations de divers organes étaient déchargés de cette tâche, accomplie de fait par une équipe particulièrement performante en la matière.

Ce système, qui évite le recrutement de spécialistes pour chaque service de chirurgie « greffeur » et les doublons de matériels, était unique en France....et l'est toujours actuellement.

Il est évident que les services de cardiologie participent aussi à ce suivi dans le domaine de leurs compétences. Nous avons donc réalisé il y a 30 ans un système multidisciplinaire si prisé aujourd'hui.

Ce 1^{er} transplanté cardiaque toulousain aura vécu ensuite pendant presque 20 ans en ayant pu reprendre une activité. Il avait appris que le cœur qui lui avait été greffé était celui d'une femme, d'où quelques plaisanteries.

Dans les jours qui avaient suivi l'intervention il avait eu droit aussi à la visite de Dominique Baudis, maire de Toulouse.

Enfin on peut préciser que cette greffe cardiaque toulousaine avait précédé, certes de peu, celles réalisées dans les autres CHU du grand sud-ouest.

Dans le reste de l'année 1986 nous avons effectué 10 transplantations, et en 1987 12, et ainsi de suite avec des hauts et des bas en fonction du nombre de donneurs dont nous disposions, nombre qui s'est trouvé ensuite grandement amélioré par une restructuration du système de répartition des organes et un travail d'information du public.

Très rapidement les transplantés cardiaques toulousains se sont regroupés en associations dont les membres faisaient plaisir à voir quand auparavant on les avait connus aux portes de la mort.

III - 30 ans d'innovation en cardiologie et chirurgie cardiaque dans...

1°- Le traitement des cardiopathies congénitales

a - Approche interventionnelle

Pr. Meyer Elbaz, cardiologue

Les malformations cardiaques sont les plus fréquentes des malformations congénitales. Elles restent souvent graves malgré les progrès du diagnostic et du traitement. Un enfant sur 100 naît avec une cardiopathie congénitale (CC). Plusieurs études françaises et européennes donnent une prévalence néonatale des CC d'un peu moins de 1%, soit pour la France, environ 6 à 8 000 nouveau-nés par an. Un tiers d'entre eux aura besoin d'un traitement par cathétérisme interventionnel ou chirurgie cardiaque.

Au moins un tiers de ceux-ci auront besoin de nouvelles interventions lourdes à l'âge adulte. Savoir les comprendre et les traiter est une spécialité à part entière.

Aujourd'hui, plus de 85% des patients survivent à leur cardiopathie et atteignent l'âge adulte. Un certain nombre d'anomalies chromosomiques s'accompagnent de malformations cardiaques, la plus fréquente de ces anomalies étant la Trisomie 21 dont 60% des porteurs ont une atteinte cardiaque. Ceci souligne l'importance du diagnostic anté-natal et de la coopération entre le centre d'obstétrique (pour le CHU, l'hôpital Paule de Viguière), les centres de génétique et le centre expert en cardiopathies congénitales.

On peut donc estimer, qu'en France, au moins 100 000 à 150 000 patients sont concernés et que 50 000 à 75 000 doivent être pris en charge de façon chronique. Grâce aux progrès considérables de la médecine et de la chirurgie cardiaque pédiatrique depuis une quinzaine d'années, cette population augmente régulièrement et rapidement ces dernières années.

La plupart des 200 patients opérés chaque année au CHU et des patients bénéficiant d'une approche interventionnelle ou mixte vont survivre jusqu'à l'âge adulte.

L'équipe du CHU de Toulouse a mis en place un **centre d'expertise régional des cardiopathies congénitales** incluant une équipe de cardiologues pédiatriques dotés de compétences dans le domaine de l'imagerie, notamment l'échographie en 3-D (Pr Philippe Acar, Dr Yves Dulac), une équipe chirurgicale et anesthésique, une équipe de cathétérisme et de rythmologie (Dr Sébastien Hascoët, Pr Philippe Maury).

Cette équipe est associée, dans le cadre d'un GCS efficient, aux cardiologues de la Clinique Pasteur (Dr François Heitz, Dr Nicolas Combes, Dr Pascal Chambrand). Le suivi à l'âge adulte de nombre de ces patients est assuré par la mise en place d'un réseau (Dr Sébastien Hascoët, Dr Nathalie Blot-Souletie, Dr Clément Karsenty, Dr François Heitz, Dr Nicolas Combes, Pr Philippe Acar, Pr Philippe Maury, Pr Meyer Elbaz) avec les médecins de la région.

Différentes anomalies congénitales sont prises en charge à l'âge adulte après un suivi ou un traitement dans l'enfance ou de façon non rare découvertes à l'âge adulte.

Les anomalies congénitales peuvent être des atteintes complexes touchant plusieurs vaisseaux ou cavités cardiaques (transposition de vaisseaux, tétralogie ou trilogie de Fallot...) dont le traitement est généralement chirurgical souvent dans l'enfance (parfois plusieurs interventions dans le temps) ou des anomalies plus accessibles à une intervention percutanée (permanence d'un orifice intra-cardiaque anormal, anomalie vasculaire unique type persistance du canal artériel ou coarctation de l'aorte...).

La prise en charge interventionnelle des cardiopathies congénitales néo-natales et dans l'enfance se fait à l'hôpital Paule de Viguier (site de Purpan). La prise en charge des cardiopathies congénitales de l'adulte se fait, selon les équipes, sur le site de la Clinique Pasteur ou à l'hôpital Rangueil.

Au plan quantitatif, environ 150 interventions percutanées sont réalisées sur des nouveaux-nés ou des enfants chaque année en collaboration CHU-Clinique Pasteur sur le site de Paule de Viguier ; une cinquantaine d'adultes bénéficient d'une intervention par cathétérisme au CHU Rangueil, et une trentaine de prise en charge de troubles du rythme graves (ablation, défibrillateur, stimulateur cardiaque), conséquences de leur atteinte cardiaque congénitale traitée dans l'enfance.

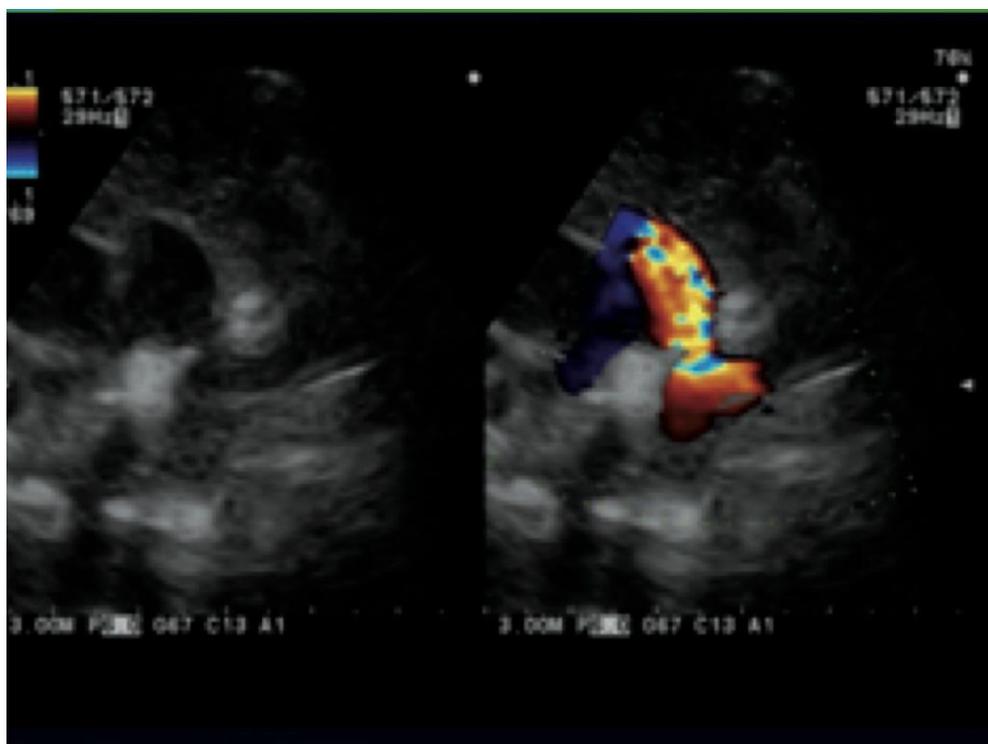
Il n'y a pas d'opposition entre traitement chirurgical et traitement percutané des cardiopathies congénitales. Il s'agit de deux approches complémentaires avec fréquemment discussion multidisciplinaire pour déterminer l'approche la plus appropriée et le moment adéquat d'intervention. La chirurgie peut être précédée ou suivie dans le temps d'une intervention percutanée, considérée comme moins invasive.

De façon caricaturale, la correction des cardiopathies les plus sévères (pas forcément les plus fréquentes) est l'apanage de la chirurgie.

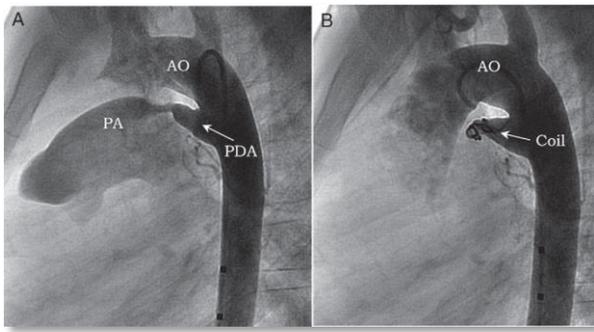
La cardiologie interventionnelle s'adresse davantage à des cardiopathies moins sévères telles que la persistance du canal artériel, les communications entre les oreillettes, la coarctation de l'aorte ou la sténose pulmonaire.

Persistance du canal artériel

Le canal artériel est un vaisseau sanguin existant chez le fœtus reliant artère pulmonaire et aorte. Il se ferme à la naissance. Sa persistance est responsable d'insuffisance cardiaque.

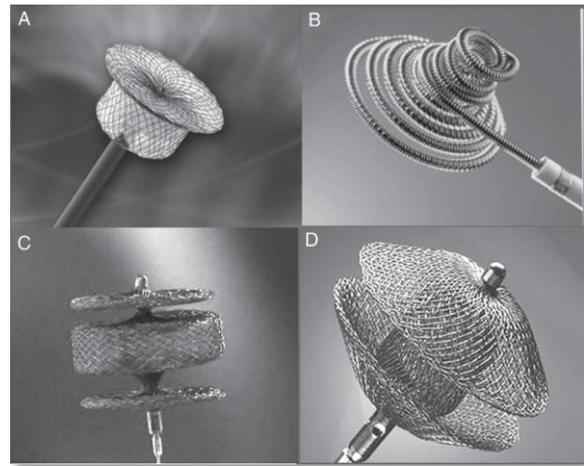


Diagnostic échographique de persistance du canal artériel.



A - injection au cathétérisme du canal artériel avec passage de sang de l'aorte vers l'artère pulmonaire.

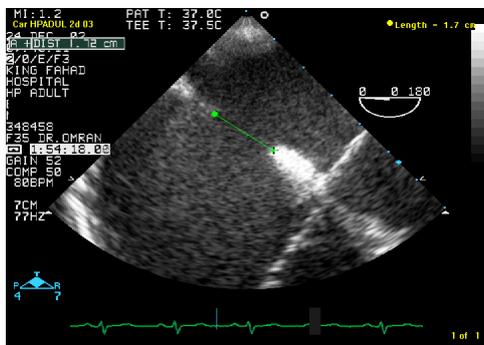
B - disparition du passage sanguin après mise en place d'une prothèse de fermeture.



Différents modèles de prothèses de fermeture.

Communications entre oreillettes

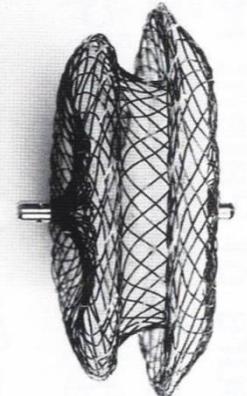
Les communications entre oreillettes sont des anomalies fréquentes diagnostiquées durant l'enfance ou à l'âge adulte. Il s'agit de la permanence d'un ou plusieurs orifices anormaux entre oreillette gauche et droite. Ici aussi l'approche interventionnelle percutanée permet dans plus de 90% des cas d'éviter une chirurgie en plaçant, pour obturer l'orifice, une prothèse introduite par une veine fémorale.



Mise en place de la prothèse (visualisation échographie)



Prothèse introduite par veine fémorale

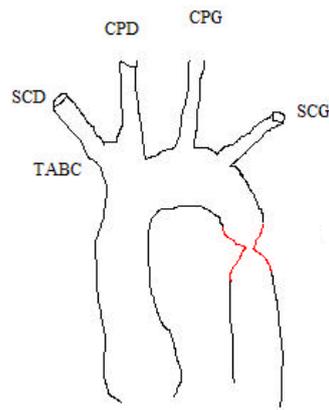


Coarctation de l'aorte

La coarctation de l'aorte est généralement diagnostiquée tardivement chez l'enfant ou l'adulte jeune devant une hypertension artérielle sévère réfractaire au traitement par médicaments. Il s'agit d'un diaphragme situé en aval de l'artère sous-clavière gauche. La coarctation est parfois découverte en raison de complication. Ici aussi le traitement peut-être chirurgical mais de plus en plus souvent endo-vasculaire avec dilatation au ballonnet éventuellement complétée par une prothèse (stent).



Injection scanner aorte avec diaphragme sténosant sous l'artère sous-clavière



Sténose en diaphragme



Mise en place stent aortique

La cardiologie interventionnelle peut permettre de passer un cap aigu à la naissance devant certaines anomalies très sévères du nouveau-né, notamment prématuré.

Les différentes pathologies prises charge au plan interventionnel au CHU de Toulouse sont :

- communication inter-auriculaire,
- persistance du canal artériel,
- coarctation aortique,
- anomalies rythmiques sévères de l'oreillette ou du ventricule,
- sténoses pulmonaires,
- communication interventriculaires,
- shunts divers

b - Approche chirurgicale

Pr. Bertrand Léobon, chirurgien cardio-vasculaire

Historiquement, la chirurgie de réparation des cardiopathies congénitales est à l'origine des premières interventions à cœur ouvert. Elle faisait alors partie de l'activité de tous les centres de chirurgie cardiaque.

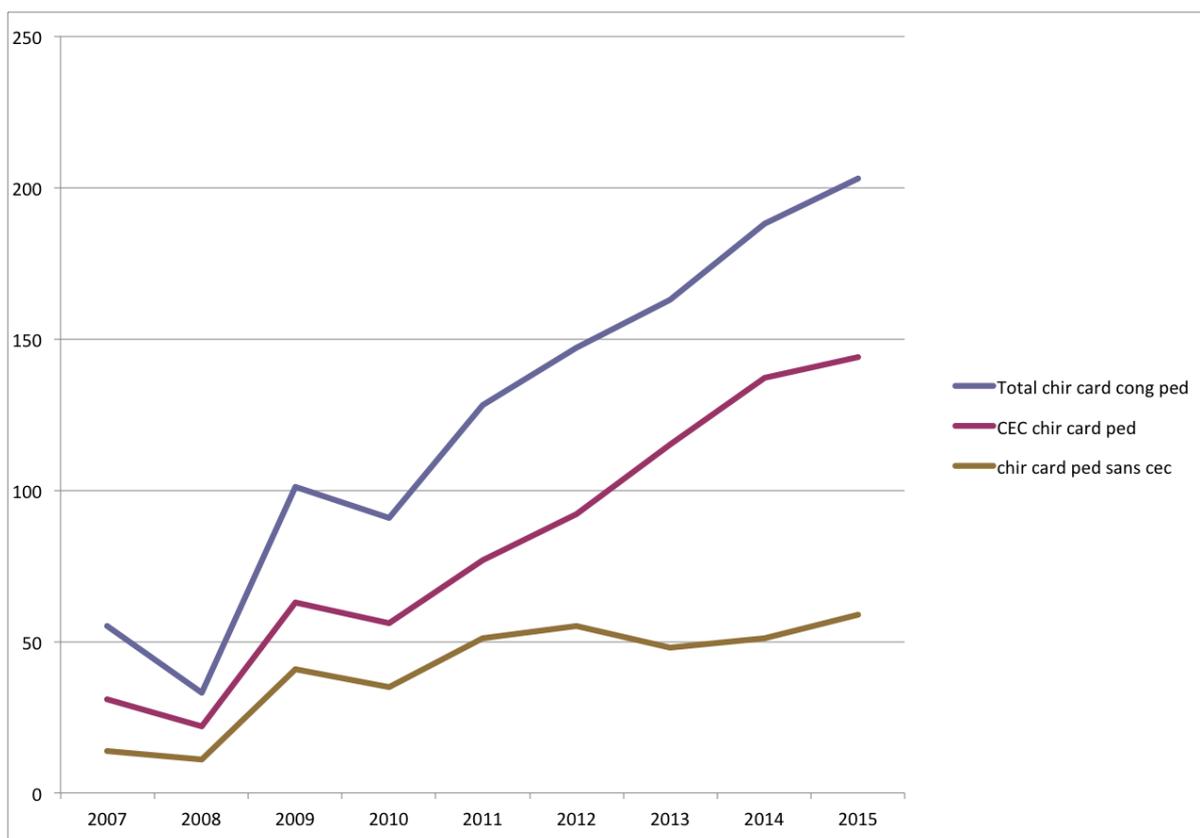
A partir de la fin des années 80 et dans les années 90, la chirurgie cardiaque congénitale a fait de grands progrès avec l'apparition de l'échocardiographie et du diagnostic anténatal. Parallèlement, les progrès de la technique chirurgicale et de la réanimation pédiatrique ont permis l'avènement de la chirurgie cardiaque néonatale complexe.

Cette activité s'est alors concentrée dans des centres très spécialisés. Actuellement, seuls 10 centres, dont le CHU de Toulouse, sont autorisés pour cette activité, réglementés par les décrets de 2006. Ils réalisent environ 4 000 interventions par an en France, soit environ 10 % de l'activité globale de chirurgie cardiaque. L'amélioration constante des résultats amène également l'émergence d'une population croissante d'adultes porteurs de cardiopathies congénitales, traités dans l'enfance ou de diagnostic tardif, nécessitant un suivi ou des interventions spécifiques.

À Toulouse, la première intervention de chirurgie cardiaque à cœur ouvert sous circulation extracorporelle a été réalisée le 3 février 1958 sur une petite fille de huit ans présentant une sténose congénitale de la voie pulmonaire. Pratiquée pendant de nombreuses années dans les deux centres toulousains, la chirurgie cardiaque pédiatrique a été regroupée sur un seul site en 2010, suivant les orientations de l'ARH (Agence Régionale d'Hospitalisation) et les décrets de 2006.

C'est le site de l'hôpital des Enfants du CHU de Purpan qui a été retenu, privilégiant un environnement pédiatrique riche de toutes les spécialités (Cardiologie, Anesthésie réanimation, Réanimation pédiatrique, Néonatalogie, Néphrologie, Neurologie,...) et la proximité du centre obstétrical Paule de Viguier. Ce site a alors regroupé les moyens de traiter les cardiopathies congénitales avec notamment l'implantation d'une salle de cathétérisme au sein du bloc opératoire de l'hôpital des Enfants. Il a également permis le regroupement de praticiens de chirurgie cardiaque, de cathétérisme interventionnel, d'anesthésie réanimation et d'infirmiers de bloc, d'anesthésie, de CEC et de cardiologie interventionnelle. La réunion de ces compétences et de ces moyens a permis en quelques années l'émergence d'un centre complet de chirurgie cardiaque pédiatrique, avec la mise en place de programme d'assistance circulatoire et de chirurgie néo natale complexe.

Ce centre réalise actuellement plus de 200 interventions de chirurgie cardiaque et 150 actes de cathétérisme. Il prend désormais en charge la totalité des cardiopathies congénitales de Midi-Pyrénées mais également un nombre important de patients venant du Limousin et du Languedoc-Roussillon, avec une collaboration de plus en plus étroite avec le CHU de Montpellier. Toujours impliqués dans l'action humanitaire, les équipes du centre accueillent ou effectuent des missions pour traiter les cardiopathies de petits patients d'horizons encore plus lointains.



Au cours de ces années, plusieurs innovations ont été réalisées à l'hôpital des Enfants à commencer par la mise en place d'un programme d'assistance circulatoire pédiatrique. Vingt-cinq assistances de type ECMO ont été implantées en urgence pour des pathologies aussi diverses que des myocardites aiguës, des traumatismes thoracique des SDRA ou dans les suites de chirurgies cardiaques. La maîtrise de cet outil nous a permis d'aborder le programme de chirurgie néonatale complexe avec la réalisation du premier switch artériel pour transposition des gros vaisseaux en 2013 à l'hôpital des Enfants. Depuis, ce sont 23 transpositions des gros vaisseaux qui y ont été corrigées, ainsi que d'autres procédures néonatales complexes tels que : retour veineux pulmonaire anormal total, interruption de l'arche aortique, Ross néo natal, anomalie de Taussig bing ...

Ces prises en charges néonatale nécessitent une mise en œuvre de moyens techniques de haut niveau dès le bloc opératoire avec l'équipe d'anesthésie réanimation qui a mis en place les moyens de surveillance per opératoire les plus avancés (NIRS, EEG, ETO, Hémofiltration per-opératoire, lavage des culots globulaires,...). La réanimation de haut niveau de ces enfants associe les compétences des équipes spécialisées de l'hôpital des Enfants notamment les équipes de réanimation, de cardiologie, de néphrologie, neurologie...

La prise en charge de ces enfants ne se limite pas à la période de la correction néonatale. Elle est initiée dès la période ante natale avec les équipes d'obstétrique, de cardiologie, de réanimation et de néonatalogie (réunion de diagnostic ante natal, programmation des accouchements ou césariennes). Elle se poursuit par la prise en charge néonatale, avec la confirmation diagnostique, le conditionnement, voire le cathétérisme interventionnel (atrioseptostomie de Rashkind), permettant à ces nouveau-nés d'arriver à leur correction chirurgicale dans les meilleures conditions. De même, ces enfants bénéficient après leur hospitalisation d'un suivi spécialisé, non seulement cardiologique, mais aussi pédiatrique, en particulier concernant leur développement psychomoteur.

Nos efforts portent également sur les techniques innovantes de diagnostic avec le recours aux derniers développements de l'imagerie cardiaque. Le site de l'hôpital des Enfants est ainsi le seul site pédiatrique en France à bénéficier de la technique **d'écho navigator** qui permet la fusion dynamique en temps réel des images d'échocardiographie et de radioscopie en salle de cathétérisme, permettant de nouvelles perspectives dans la fermeture de communications inter-atriales ou inter-ventriculaires.

Ces progrès d'imagerie, et notamment l'échocardiographie 3D, permettent également, par la collaboration pré opératoire des cardiopédiatres et des chirurgiens, de développer notre programme de conservation valvulaire (aortique, mitrale ou pulmonaire).

Ces techniques, associées aux progrès de la modélisation et de l'impression 3D, sont actuellement en évaluation dans le cadre des réparations intracardiaques complexes comme celles des ventricules droits à double issues.

SCIENCES ET AVENIR
Santé

Espace Santé Nutrition Nature Animaux High-tech Arch

TEMPS FORTS ▶ Bitcoin Trous noirs selon Hawking Scan Pyramids Oliver Sacks Fos

À LA UNE

Sciences > Santé > Coeur et cardio > 3 enfants opérés à cœur fermé grâce à un logiciel 3D

3 enfants opérés à cœur fermé grâce à un logiciel 3D

Par Hugo Jalinière
Voir tous ses articles

Publié le 07-12-2015 à 12h12

A+ A- Print

Un logiciel de visualisation 3D fusionnant des images obtenues par échocardiographie et par rayons X a permis d'opérer 3 enfants atteints de malformations cardiaques sans ouvrir le thorax. Une première réalisée au CHU de Toulouse.

A droite de l'écran l'image échographique montre les structures intracardiaques, à gauche l'image de radioscopie montre la prothèse, au milieu le système Echonavigator permet de fusionner les images échographiques et la radioscopie afin de vérifier le bon positionnement de la prothèse par rapport aux structures intracardiaques ©CHU Toulouse

La prise en charge des cardiopathies congénitales à l'âge adulte représente une nouvelle étape dans le développement de cette activité. Une étude épidémiologique canadienne a montré que, depuis les années 2000, le nombre d'adultes porteurs d'une cardiopathie congénitale était supérieur à celui des patients d'âge pédiatrique. Il s'agit, soit de cardiopathies congénitales bien équilibrées pour lesquelles le diagnostic et l'indication sont portés tardivement (communications inter-atriales, anomalies partielles des retours veineux pulmonaires, anomalies de la voie aortique...), soit de cardiopathies déjà traitées dans l'enfance nécessitant une ré-intervention (revalvulations pulmonaires, obstacles résiduels...).

Ces cardiopathies nécessitent la collaboration de cardiologues, de cathétériseurs, de rythmologues et de chirurgiens formés aux cardiopathies congénitales. Cette activité congénitale adulte est réalisée sur le site de Rangueil et suit le développement global de cette population, reflet des progrès de la prise en charge pédiatrique depuis 30 ans.

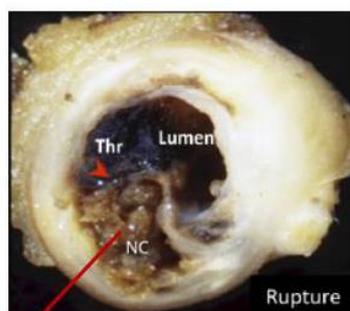
Enfin, malgré les progrès constants des techniques chirurgicales et médicales, certaines cardiopathies congénitales (ventricules uniques) ou cardiomyopathies, mènent inexorablement à l'insuffisance cardiaque terminale pour laquelle les techniques d'assistance circulatoire implantable ou de transplantation restent les seules perspectives. Le développement de ces techniques est donc incontournable pour les patients porteurs de cardiopathies congénitales d'âge adulte ou pédiatrique et fait l'objet d'un projet d'extension d'autorisation lors de la prochaine révision des schémas d'organisation sanitaire de notre nouvelle grande région.

2°- Le traitement des dyslipidémies

Pr. Jean Ferrières, cardiologue

Devant l'émergence d'une épidémie de maladies des coronaires après la fin de la Seconde Guerre mondiale, les cliniciens chercheurs ont recherché les causes de l'athérosclérose vasculaire. De grandes études telles que l'étude Framingham aux Etats-Unis et le projet MONICA en Europe ont été développées. Ces grandes études ont permis de déterminer les causes principales des maladies cardiovasculaires que sont le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle et le diabète.

En 1982, la première consultation de lipidologie ("Lipid Clinic") était créée au CHU de Toulouse puis une hospitalisation de jour a été inaugurée en 1986. La dénomination a changé pour devenir le Centre de Détection et de Prévention de l'Athérosclérose (CDPA) en 1994. Cette cohorte du CDPA a permis d'affirmer dans notre région le rôle indépendant du mauvais cholestérol LDL. Des valeurs de LDL-cholestérol supérieures à 1,6 g/l sont associées à un risque 2 fois plus grand de mourir à 8 ans, ce risque s'élève à 3,8 lorsque le LDL-cholestérol dépasse 2,5 g/l.



Dépôt de graisse

Coupe d'une coronaire malade

Dans la même période, l'innovation dans le domaine de la recherche n'a pas cessé avec, en 1976, la découverte des premiers médicaments hypocholestérolémiants majeurs c'est-à-dire les statines. La première statine a été commercialisée en 1987 et c'est en 1994 que les statines ont démontré une amélioration de l'espérance de vie chez les patients cardiaques.

La diffusion des connaissances et des pratiques dans le domaine des lipides a permis une diminution considérable des nouveaux cas d'infarctus du myocarde et la diminution de leur sévérité. La mortalité par maladie cardiovasculaire a ainsi diminué de plus de 50% en 25 ans grâce aux efforts en matière de prévention et de soins.

Les innovations thérapeutiques se sont poursuivies avec la recherche de nouvelles cibles au niveau des récepteurs, des transmetteurs et de l'ADN. La détermination des mutations responsables des anomalies familiales de mauvais cholestérol LDL est désormais possible en routine.

Dans les cas particuliers de haut risque cardiovasculaire, la LDL aphasèse est une technique sûre et réalisée au CHU depuis plus de 10 ans. Il s'agit d'une technique d'extraction des lipides les plus agressifs (le mauvais cholestérol ou LDL) pour la paroi des artères. Cette technique est sans contrainte et non invasive puisqu'elle est réalisée par ponction des veines périphériques des avant-bras. Au cours d'une séance de 2 à 3 heures, la totalité du sang est épuré du mauvais cholestérol tout en préservant le « bon cholestérol » (HDL-cholestérol).

L'hypercholestérolémie familiale étant une maladie génétique, l'organisme « se défend » en produisant à nouveau son stock de mauvais cholestérol en 15 jours ou 3 semaines. Il est donc nécessaire de répéter les séances d'extraction tous les 15 jours environ.



Une séance de LDL-aphérese

Un médicament visant l'ARN messager de l'apolipoprotéine B (mipomersen) et des anticorps monoclonaux visant la protéine PCSK9 (evolocumab, alirocumab) sont déjà commercialisés. Enfin, dans le domaine des lipides, nous avons désormais à notre disposition la première thérapie génique (alipogene tiparvovec) utilisable chez les patients en pratique courante.

En résumé, les causes de l'infarctus du myocarde sont largement identifiées et le cholestérol constitue un axe majeur de dépistage et de traitement. Les dyslipidémies restent la cause principale de la maladie coronaire et les médicaments issus de la compréhension de la maladie sont désormais des médicaments curatifs.

3° - Le traitement des pathologies des coronaires

Pr. Didier Carrié, cardiologue, chef de service

L'athérosclérose coronaire correspond à des dépôts de graisse à l'intérieur des artères du cœur entraînant des rétrécissements voire des occlusions. Les signes cliniques en fonction de l'importance de la maladie peuvent aller des douleurs d'angine de poitrine jusqu'à l'infarctus du myocarde.

Plus le risque cardiovasculaire est important (tabac, diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, hérédité...) et plus la probabilité de développer une atteinte des artères du cœur est importante. Il est donc primordial de dépister la maladie coronarienne avant le stade des complications afin de prévenir l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme cardiaque voire la mort subite.

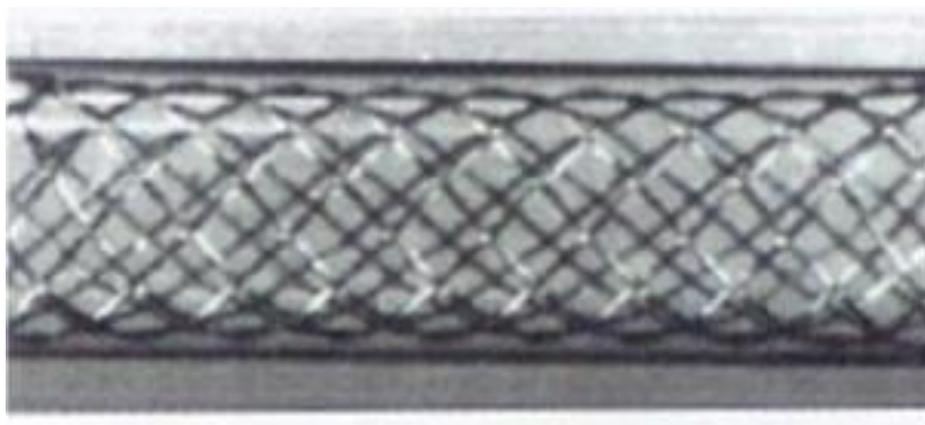
Une fois dépistée, l'atteinte des artères du cœur se traite par chirurgie de pontage ou angioplastie avec pose de stents ou endoprothèses coronaires.

Une chirurgie maîtrisée, des stents de plus en plus performants

Côté chirurgie, il y a eu une évolution en termes de protection myocardique et cérébrale depuis une vingtaine d'années. Les pontages sont aujourd'hui relativement bien supportés et il existe de moins en moins de troubles cognitifs après circulation extra corporelle (CEC). Les pontages artériels ont un taux de perméabilité plus important que les pontages veineux.

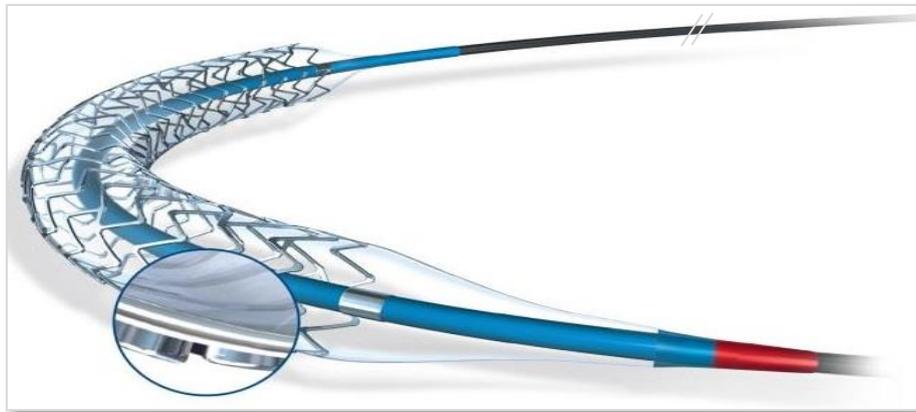
L'évolution dans la technologie des stents est considérable depuis 30 ans.

Après la dilatation au ballonnet en 1979, c'est le Professeur Jacques Puel qui réalisa au CHU de Toulouse, à l'hôpital Rangueil en 1986, une première mondiale à savoir l'implantation d'un stent nu ou « tuteur » dans une artère coronaire d'un être humain.

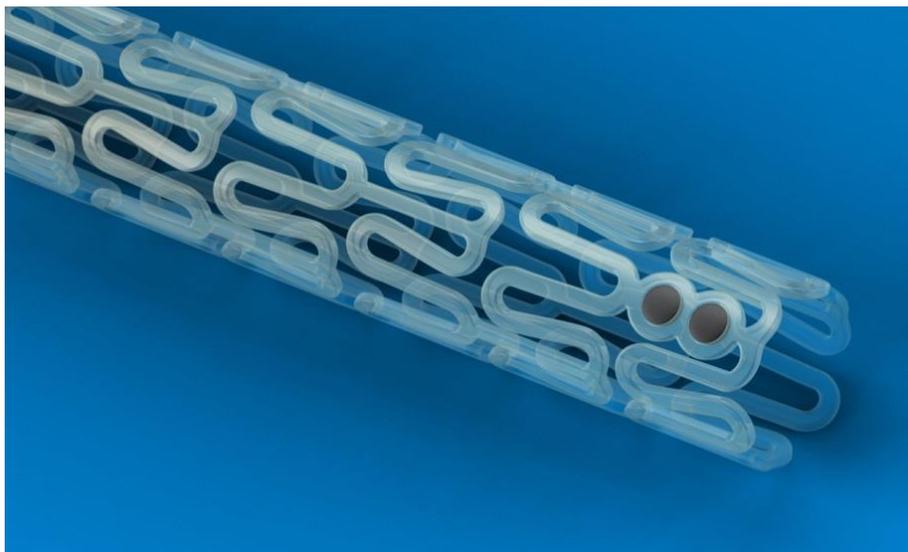


***Premier stent auto-expansif (wallstent) implanté au monde
le 28 mars 1986 au CHU de Toulouse.***

L'évolution technologique permet ensuite d'implanter des stents actifs de 1^{re} et 2^e génération évitant ainsi les re-sténoses intra-stents. On entre aujourd'hui dans la troisième génération de stents actifs sans polymère ou avec polymère biodégradable et la quatrième génération de stents s'annonce déjà avec des stents totalement résorbables en 1 à 3 ans.



Endoprothèse coronaire montée sur cathéter



Stent biodégradable.

Des indications de revascularisation myocardique à l'heure actuelle bien codifiées

L'idée de base est donc de privilégier le pontage chez le patient pluritronculaire c'est-à-dire avec des lésions coronariennes très évoluées et l'angioplastie avec pose de stents chez le patient à risque bas ou intermédiaire c'est-à-dire avec des lésions un peu moins sévères.

Dans certains cas moins tranchés, c'est l'âge, la longueur des lésions, leurs caractéristiques angiographiques (longueur, tortuosité, calcifications...) voire les antécédents du patient notamment la morbidité associée (insuffisance rénale, respiratoire...) qui aideront le chirurgien et le cardiologue interventionnel à faire le meilleur choix entre chirurgie de pontage et angioplastie coronaire avec pose de stents.

4° - Le traitement des pathologies aortiques

Pr. Yves Glock, *chirurgien cardio-vasculaire, chef de service*

Le challenge en matière de chirurgie de l'aorte thoracique vise à traiter les **anévrismes** dont le risque est la **rupture**, et les **dissections aortiques** (rupture de la paroi interne de l'aorte qui se clive longitudinalement). La dissection intrapéricardique (**dissection de type A**), a une mortalité de plus de 80 % le premier mois. Les dissections aortiques de type B concernant l'aorte extra-péricardique ont des complications au long cours : les faux anévrismes alimentés par les portes de sortie.

De nombreux progrès ont eu lieu ces dernières années.

Pour ce qui est de l'**aorte ascendante**, qu'elle soit disséquée ou dilatée, le remplacement se fait la plupart du temps par l'intervention décrite par le Docteur Bentall : remplacement de la valve aortique pathologique et de l'aorte ascendante par un tube valvulé associée à une réimplantation des coronaires.

Deux progrès ont été faits :

- une conformation prothétique identique à celle de l'aorte avec un renflement au niveau des sinus de Valsalva.
- une conservation possible de la valve native si celle-ci n'est pas pathologique selon la technique décrite par le Docteur Tirone-David.

Lorsque l'aorte ascendante est disséquée, le gros problème technique à résoudre était celui des hémorragies liées à des sutures sur un tissu éminemment fragile. Le drame hémorragique que constituait cette chirurgie vitale et d'urgence a été amélioré par l'acquisition des colles (Bioglue de Cryolife) permettant de ressouder les feuillets disséqués et de renforcer les sutures. Le remplacement de l'aorte ascendante dans la dissection aortique est devenu une chirurgie routinière avec un taux de survie amélioré du fait de la maîtrise de l'hémorragie.

Au niveau de l'arche aortique, la pathologie de dissection ou d'anévrisme pose le problème des remplacements de ce segment d'où naissent les vaisseaux à destinée cervico-brachiaux. A la canulation fémorale de circulation extra-corporelle et à l'hypothermie profonde à 18-20°C, a été substituée à l'heure actuelle, lorsque cela est possible, une canulation axillaire droite permettant une perfusion cérébrale froide continue avec ou sans perfusion de la carotide gauche et un remplacement de l'arche aortique avec une hypothermie modérée aux alentours de 24 à 28°C, moins agressive pour le patient.

La reconstruction directe des lésions de l'arche aortique extensive à l'aorte thoracique descendante justifiait la chirurgie en deux temps et constituée par la technique dite de la trompe d'éléphant décrite par le Docteur Stanley Crawford de Houston :

- le premier temps opératoire consistait en un remplacement prothétique de l'arche aortique avec réimplantation des vaisseaux naissant à ce niveau par sternotomie médiane et en hypothermie, associé à une distalité prothétique laissée en attente dans l'aorte descendante.
- le deuxième temps opératoire, trois semaines après, consistait en une large thoracotomie postéro-latérale visant à retrouver la trompe d'éléphant laissée dans l'aorte descendante et à prolonger la reconstruction jusqu'au collet inférieur de l'anévrisme.

Cette chirurgie s'associe à un risque de paraplégie du fait de la naissance des artères médullaires au niveau thoracique.

Cette chirurgie en deux temps restait possible chez des sujets dont la capacité respiratoire et l'âge permettaient cette agression chirurgicale.

L'avènement des prothèses hybrides de type THORAFLEX associant un stent-graft dans la distalité prothétique a permis de reconstruire l'arche aortique par sternotomie en laissant la possibilité de compléter le geste au niveau de l'aorte thoracique descendante sans ouvrir le thorax et par voie endovasculaire interventionnelle. Le stent-graft laissé dans l'aorte descendante étant le point d'implantation de stents-grafts sous-jacents permettant une couverture de l'anévrisme ou des portes d'entrée de la dissection de l'aorte descendante.

Ainsi la chirurgie de l'aorte thoraco-abdominale était-elle simplifiée en lui supprimant un temps opératoire lourd et les anévrismes ou dissections de type B extensives pouvaient être traités en même temps que les dissections de type A lorsqu'elles étaient associées.

La longévité, dans nos contrées, nous amène à prendre en charge des patients de plus en plus fragiles et de plus en plus âgés pour lesquels une circulation extra-corporelle avec hypothermie apparaissent un obstacle difficile à franchir.

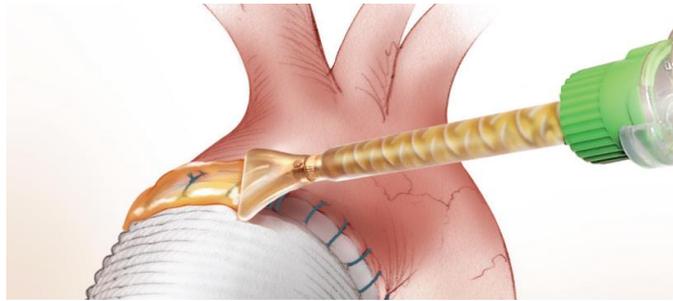
La mise en place de stents-grafts par voie interventionnelle est possible dans l'arche aortique si l'on prend la peine préalablement de dériver les axes à destinée cervico-encéphalique par une technique dite de « debranching ». Ainsi par une sternotomie peut-on implanter une prothèse en Y revascularisant, depuis l'aorte ascendante, les troncs supra-aortiques et libérer ainsi l'arche aortique en autorisant l'implantation d'un stent-graft.

Cette technique hybride permet, à des patients très âgés, de bénéficier d'un traitement complet des anévrismes de l'arche aortique.

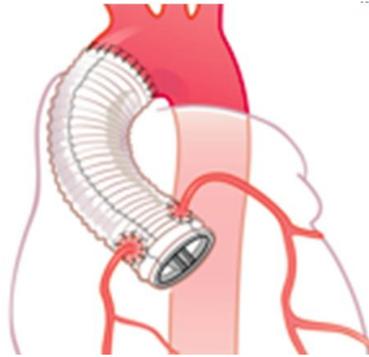
La création de banque d'organes a permis le stockage d'homogreffes humaines. Ces homogreffes d'arche aortique et de culot aortique permettent des reconstructions complexes chez des sujets infectés en constituant le meilleur matériel possible de substitution.

En conclusion, dans l'état actuel des choses, la chirurgie de l'aorte thoracique reste un geste complexe mais les possibilités de prothèses hybrides d'une part et de chirurgie hybride associant des « debranchings » à des stent-grafts de l'arche autorisent ces gestes sur des terrains âgés et fragilisés.

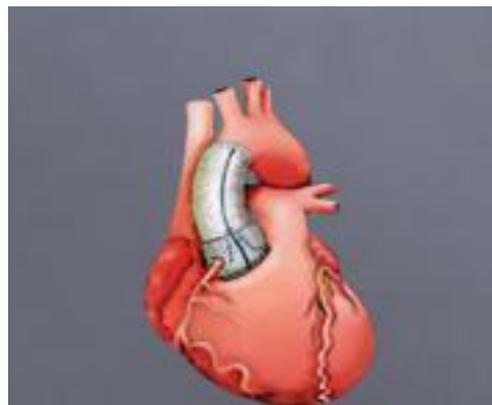
Depuis une trentaine d'années, l'avènement des colles, des stents-grafts, des prothèses hybrides, des chirurgies conservatrices de la valve aortique dans les reconstructions de la racine aortique, l'utilisation des homogreffes constituent des progrès importants pour nos patients.



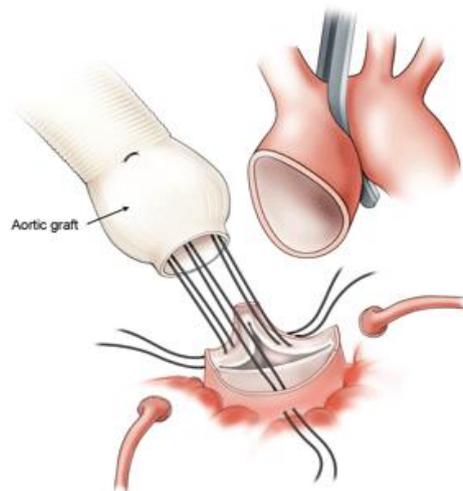
Encollage BIOGLUE



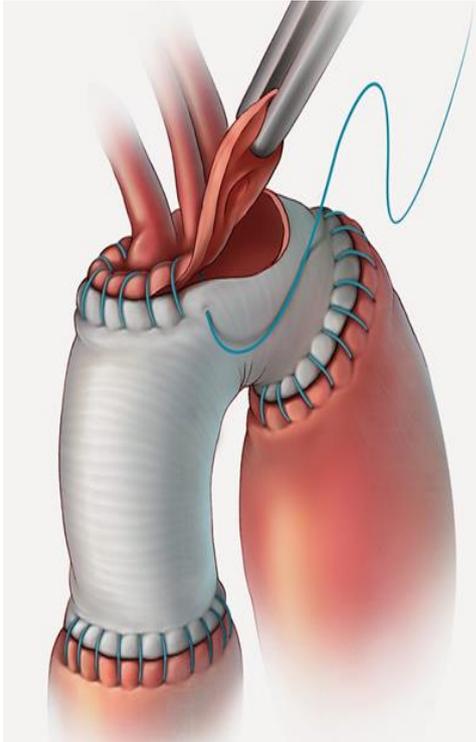
BENTALL : Reconstruction de l'aorte ascendante



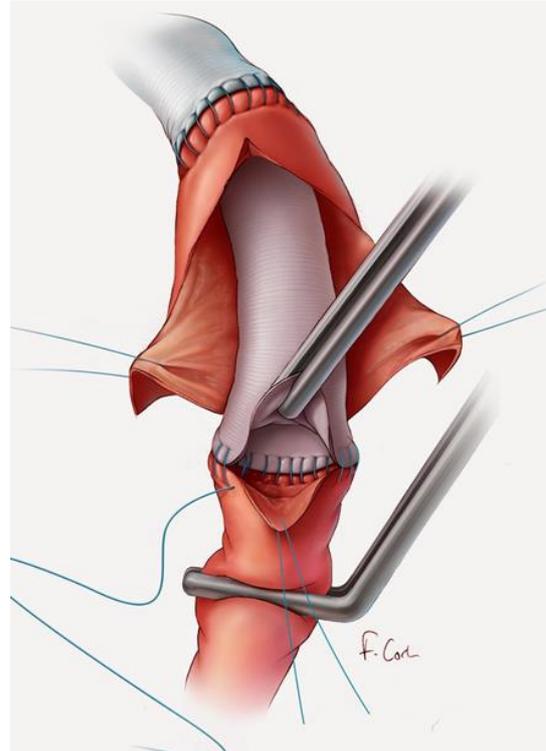
Prothèse anatomique de VALSALVA



Procédure de Tirone David : conservation valve native

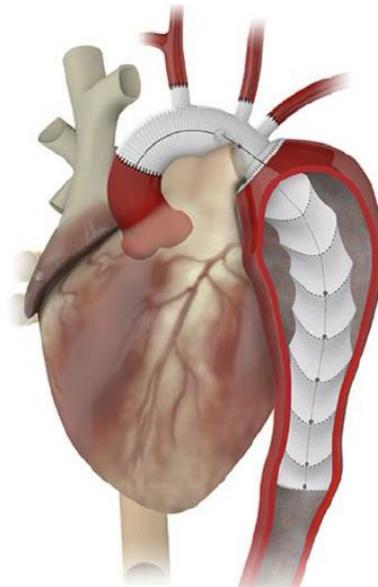
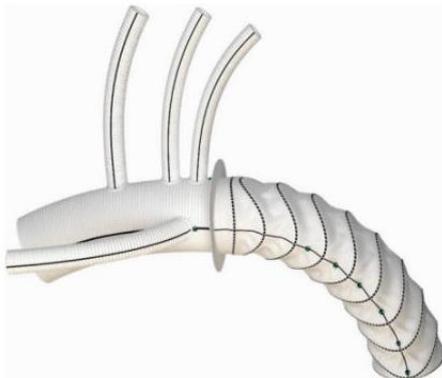


Temps 1 :
Sternotomie : Réparation de l'arche

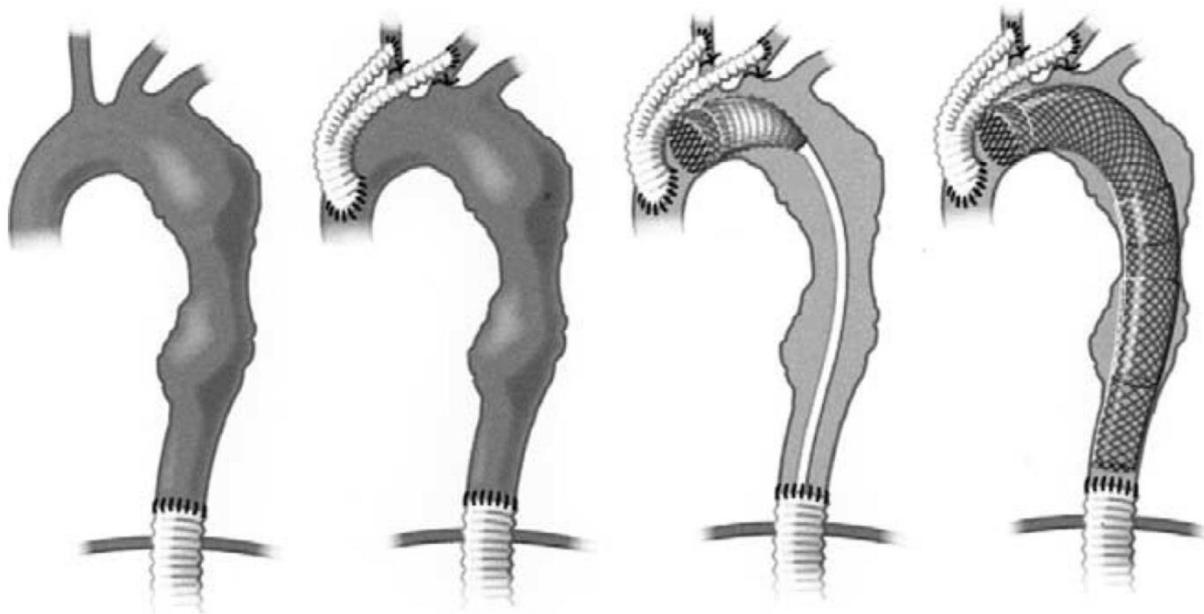


Temps 2 :
Thoracotomie : prolongation de la trompe

Technique de la trompe d'éléphant en 2 temps chirurgicaux



***Frozen elephant trunk technique/Technique hybride :
un seul abord : sternotomie puis stentgraft***



Technique de debranching (sans CEC)

5° - Le traitement des pathologies valvulaires

Pr. Bertrand Marcheix, *chirurgien cardio-vasculaire*

Les pathologies valvulaires sont les maladies atteignant les valves du cœur (sorte de clapet anti retour permettant la circulation du sang dans le cœur dans une seule direction). Il s'agit d'un ensemble très hétérogène de pathologies dont les causes sont multiples.

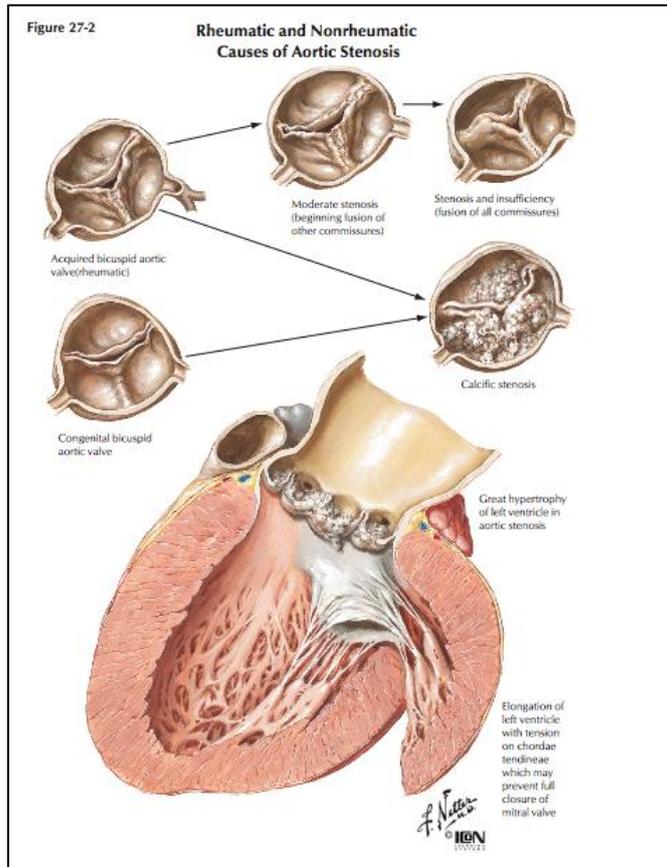
Les valves les plus fréquemment atteintes sont les valves aortiques et mitrales situées dans le cœur gauche.

La prise en charge de ces maladies a évolué à très grands pas au cours des 30 dernières années :

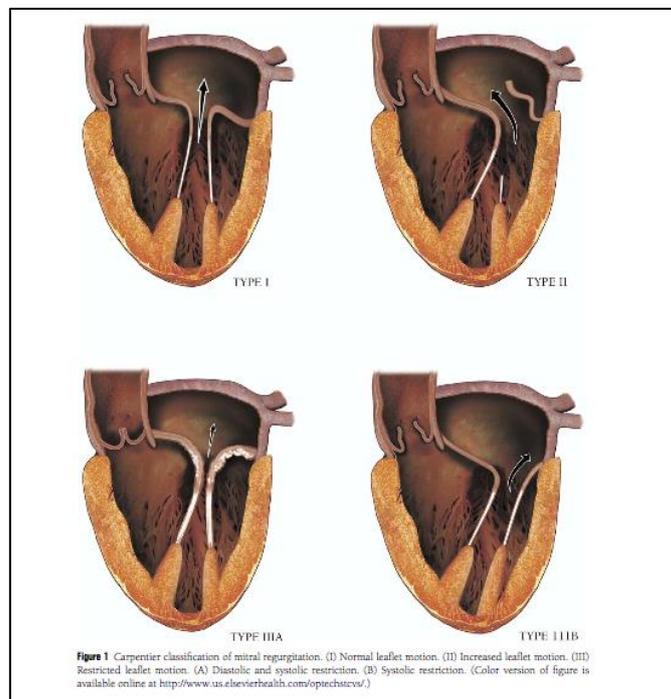
Une meilleure connaissance de ces maladies grâce à l'imagerie

Les progrès de l'imagerie cardiaque ont été déterminants permettant une meilleure connaissance de ces maladies valvulaires. Ces examens permettent de poser le diagnostic, de surveiller certains patients puis de les orienter vers une prise en charge adaptée.

Les maladies valvulaires les plus fréquemment opérées sont le rétrécissement valvulaire aortique et la fuite mitrale.



Rétrécissement valvulaire aortique



Fuite mitrale

Les progrès de la chirurgie : des pionniers à une chirurgie sûre et efficace

La chirurgie cardiaque est une discipline « jeune » puisqu'elle n'a vu le jour qu'au cours de la seconde moitié du 20^e siècle (1948 : première commissurotomie mitrale à cœur fermé par Bailey et Harken).

A Toulouse, le Professeur André Enjalbert faisait partie des pionniers français. De retour des Etats-Unis où il avait été envoyé par son Maître, le Professeur Joseph Duensing, il réalisa beaucoup de premières toulousaines dans le domaine de la chirurgie valvulaire : première commissurotomie mitrale à cœur fermé en 1952, première chirurgie sous circulation extra corporelle en 1955, première implantation d'une prothèse valvulaire mécanique de Starr en 1962 et ce, malgré des techniques de circulation extra-corporelle et de réanimation encore balbutiantes.



Prothèse de Starr



Pr. André Enjalbert

La première prothèse valvulaire biologique était implantée au début des années 1970, ces prothèses ayant été inventées à Paris par le Professeur Alain Carpentier. Les années 70 correspondaient à la période des Professeurs Pierre Puel et Henri Eschapaspe, puis des Professeurs Alain Céréne et Gilbert Fournial qui poursuivaient l'œuvre du Professeur André Enjalbert. Les techniques de reconstruction valvulaire, en particulier mitrale, décrites par le Professeur Alain Carpentier apparaissaient à Toulouse au milieu des années 1980.

Dans les années 70 et 80, on vit de très nombreux progrès qui se sont traduits par une amélioration progressive des résultats c'est-à-dire une réduction de la mortalité opératoire et de la fréquence de survenue des complications après les interventions.

C'est à la fin des années 1990 que l'ensemble des techniques aujourd'hui utilisées étaient connues. Les années 2000, par de nombreuses études scientifiques comparatives et par une littérature médicale riche, permettaient de rationaliser l'utilisation des différents outils à la disposition des chirurgiens et des réanimateurs se traduisant par un effondrement de la mortalité opératoire rendant la chirurgie valvulaire sûre et efficace.

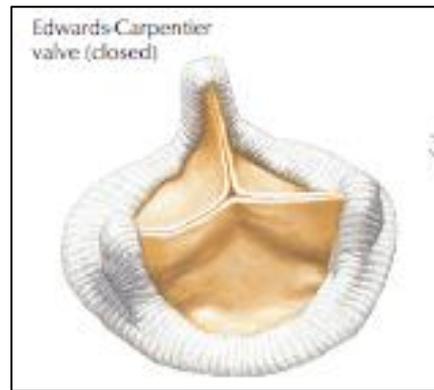
Aujourd'hui : une chirurgie mature, sûre et efficace

La réanimation, les techniques de circulation extra-corporelle, de protection cérébrale et du muscle cardiaque ont fait d'immense progrès.

Les prothèses implantées sont connues depuis 30 ans et leur fiabilité est démontrée.



Prothèse mécanique



Prothèse biologique

L'orientation de la prise en charge est aujourd'hui très codifiée avec des recommandations internationales régulièrement mises à jour. La chirurgie valvulaire représente près de 40% des interventions de chirurgie cardiaque.

Les causes des maladies valvulaires ne sont plus les mêmes qu'au début de la chirurgie cardiaque. Les interventions de remplacement de la valve aortique sont des interventions simples au risque bas ; les interventions de réparation de la valve mitrale doivent être réalisées dans l'immense majorité des cas des maladies de la valve mitrale.

Ces chirurgies sont les techniques de références, parfaitement connues et très bien maîtrisées. Les chirurgiens s'attachent aujourd'hui à rendre ces techniques de moins en moins invasives grâce à la chirurgie vidéo assistée.

L'apparition de techniques alternatives hybrides pour les patients les plus fragiles

La chirurgie conventionnelle peut toutefois, à juste titre, être trop lourde pour les patients fragiles en particulier pour les patients les plus âgés ou pour les patients présentant d'autres maladies que la maladie valvulaire.

En 2008, la première prothèse valvulaire aortique percutanée était implantée au CHU par une équipe médico-chirurgicale, c'est-à-dire faisant intervenir en même temps un cardiologue interventionnel et un chirurgien. Il s'agissait d'implanter une prothèse valvulaire à la place de la valve aortique défaillante en passant par l'intérieur des artères, soit à partir d'une artère du pli de l'aîne, soit à partir de la pointe du ventricule gauche ou de l'aorte. L'intervention était réalisée sans ouverture de la poitrine, sans arrêter le cœur.

Ces interventions ont montré leur intérêt pour les patients contre indiqués pour la chirurgie et/ou présentant un risque opératoire élevé. De nombreuses études complémentaires sont actuellement en cours.

En 2015, la première prothèse valvulaire mitrale était implantée au CHU.

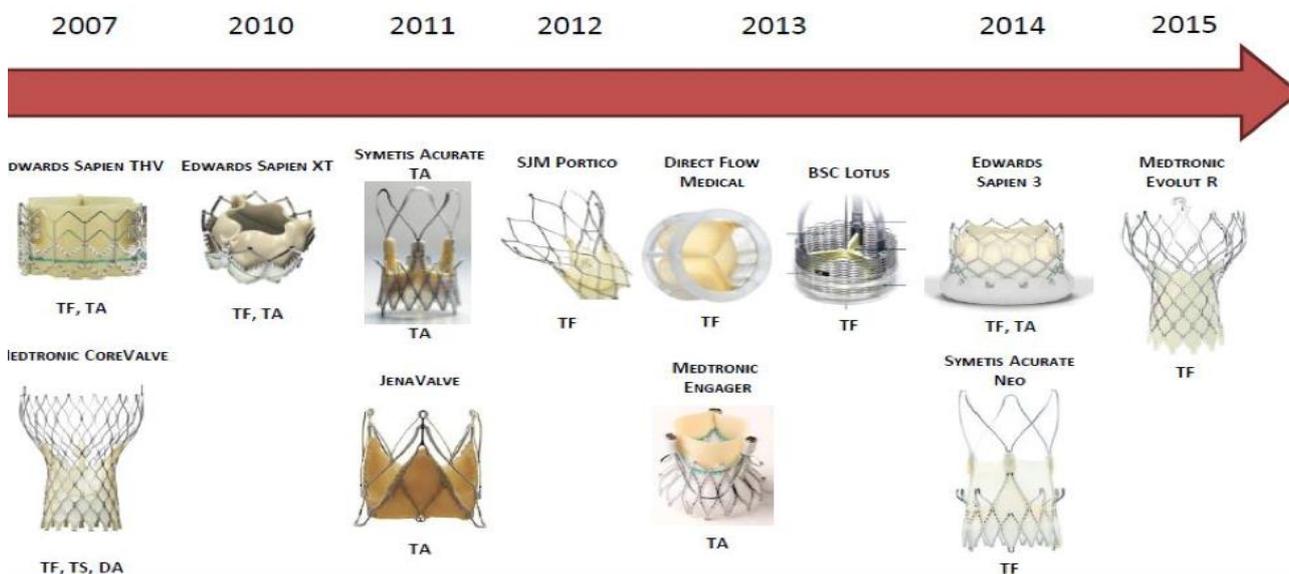
Et demain ?

Il s'agit de développer les techniques de vidéo chirurgie.

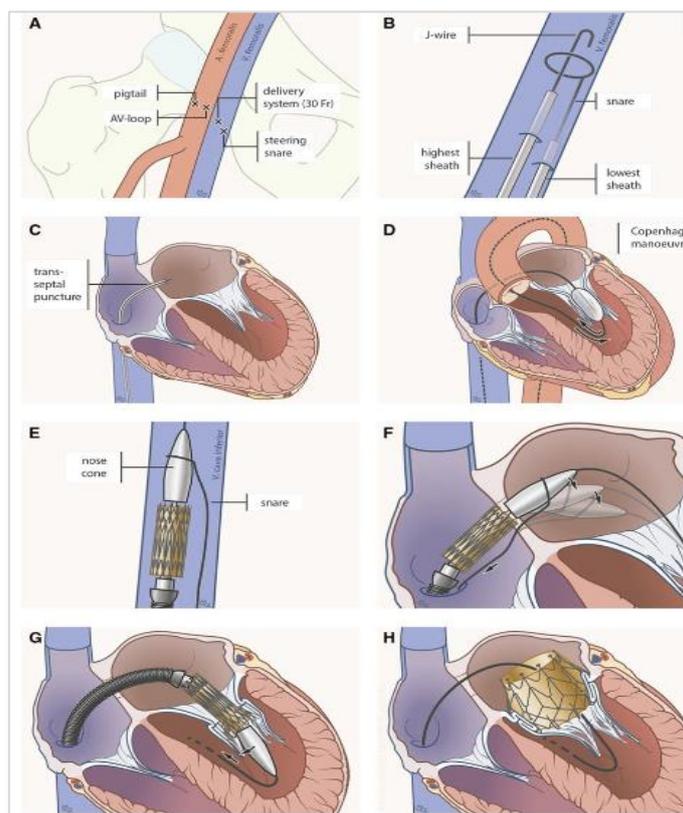


Il s'agit de comparer la chirurgie classique aux techniques par cathéter pour déterminer la place de chaque technique et quelle technique est la plus adaptée à quel patient.

Il s'agit d'améliorer encore les techniques d'intervention valvulaire par cathétérisme, nous en sommes déjà à la 4^e génération de prothèse et plus de 1 000 patients ont déjà été traités par ces prothèses percutanées.



Il s'agira enfin de développer des techniques comparables sur le versant mitral.



Bioprothèse mitrale percutanée

Ces développements à venir nécessitent une parfaite entente médico-chirurgicale et un plateau technique adapté. L'ouverture du nouveau bloc opératoire, dont une salle hybride, prévue à l'automne permettra de disposer des outils indispensables à la prochaine étape de développement des traitements des maladies valvulaires.



Salle hybride dédiée aux pathologies cardiovasculaires

6° - Le traitement endo-luminal de l'aorte thoracique

Pr. Hervé Rousseau, *radiologue interventionnel*

Dans une carrière d'un « interventionniste endovasculaire » peu d'outils restent toujours d'actualité après quelques années. Parmi ceux-ci, seule la dilatation par ballonnet et les stents ont su garder une place essentielle dans la panoplie des outils endovasculaires.

Depuis les premières implantations d'endoprothèses vasculaires au milieu des années 80, le matériel a fait des progrès considérables, permettant de prendre en charge de manière peu invasive un nombre croissant de pathologies vasculaires.

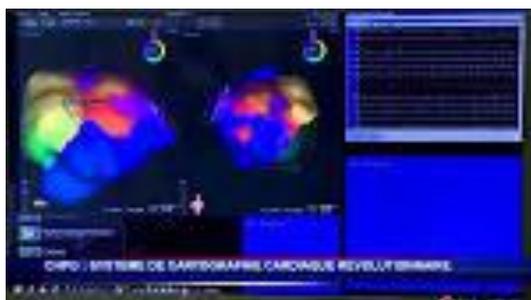
Initialement les prothèses métalliques se limitaient à des ressorts déployés par un ballonnet ou auto-expansibles. Une première période d'essais cliniques a permis de définir à la fois les indications, mais aussi les limites représentées essentiellement par les thromboses et les resténoses. Pour essayer de résoudre ces difficultés, des stents recouverts de molécules anti-thrombotiques ou anti-prolifératives ont largement été développés, suivis d'endoprothèses biodégradables qui permettent de faire disparaître tout corps étranger endovasculaire.

Parallèlement les indications se sont élargies, en particulier grâce au développement de stents recouverts de tissu, qui permettent de faire l'équivalent d'un pontage endovasculaire. Appliquées à l'aorte thoracique, les avantages sont évidents. Mis en place par voie fémorale, le plus souvent percutané, ils évitent une thoracotomie ou une CEC et leurs risques associés.

Les progrès les plus récents permettent de placer des prothèses à branches, adaptées à l'anatomie du patient et à la pathologie (figure 1).



Figure 1 :
Dissection de l'aorte thoracique traitée par une prothèse avec une branche pour la sous clavère gauche.
A 6 mois, totale exclusion de la dissection et perméabilité des troncs supra aortiques.



Du côté de la stimulation cardiaque, les pace-makers, appareils prenant le relais de cœurs trop lents, se sont sophistiqués à l'extrême et sont devenus de plus en plus petits. Les nouveaux systèmes n'ont même plus de sonde intra cardiaque et sont directement positionnés dans le cœur par voie de cathétérisme.



Les appareils de défibrillation, capables de générer un choc électrique interne pouvant éviter l'arrêt cardiaque, se sont démocratisés et leur implantation est devenue un acte quotidien. De nouveaux appareils purement sous cutanés, sans sonde intra-cardiaque sont même désormais disponibles, limitant toutes les complications inhérentes au matériel intra-cardiaque.



Enfin, le traitement de l'insuffisance cardiaque a bénéficié dans une large mesure de l'avancée d'un nouveau concept, celui de « resynchronisation cardiaque », les stimulateurs étant désormais capable de stimuler les deux ventricules droit et gauche chez les cœurs défailants avec désynchronisation électrique et mécanique.



8° - Le traitement médical de l'insuffisance cardiaque

Pr. Michel Galinier, *cardiologue, chef de service*

En 2016, quatre grands projets visant à améliorer la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, définie comme l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme, se poursuivent. En effet, l'insuffisance cardiaque reste à l'origine d'un handicap majeur dans la vie quotidienne du fait de la fatigue et de l'essoufflement qu'elle génère, de décompensations itératives sources d'hospitalisations récurrentes et d'une lourde mortalité. Affection prédominante chez le sujet âgé, son incidence continue de croître du fait du vieillissement de la population. Elle constitue ainsi la première cause d'hospitalisation après 60 ans. La gravité du pronostic, le coût élevé de la maladie, essentiellement lié aux hospitalisations, imposent une mobilisation de tous les acteurs de santé.

Le premier projet est issu des patients eux-mêmes, qui sont devenus, grâce à l'éducation thérapeutique, des acteurs de leur propre prise en charge, participant à leur surveillance clinique, conscients de l'importance du suivi hygiéno-diététique, comportant régime pauvre en sel et activité physique d'endurance, et médicamenteux. Ils ont ainsi créé en Midi-Pyrénées l'Association des Patients Insuffisants Cardiaques (ASPIC) pour favoriser la reconnaissance de cette maladie par les pouvoirs publics et l'implication des patients formés, dit experts, qui participent maintenant à l'éducation thérapeutique à côté des soignants. L'acronyme ASPIC, petite vipère des montagnes pyrénéennes, rappelle la sévérité de la maladie et la nécessité vitale de stimuler tous les acteurs de sa prise en charge. Cette association s'étend maintenant à tout le territoire national.

Le deuxième projet vient des tutelles qui ont compris l'enjeu de cette maladie, qui touche en France environ un million de nos concitoyens, qui est directement à l'origine de 210 490 hospitalisations annuelles avec une mortalité hospitalière de 8%, supérieure à celle de l'infarctus du myocarde, dont le coût est de 4.5 milliards d'euros par an. Afin d'éviter les réhospitalisations précoces, après décompensations, dont le taux est d'environ 25 % trente jours après la sortie, la Haute Autorité de Santé a publié en 2012 un guide décrivant le programme personnalisé de soins dont devrait bénéficier chaque patient après une hospitalisation et l'Assurance Maladie a mis au point le projet PRADO, où l'infirmière libérale de chaque patient participera au suivi qui se met en place en Haute-Garonne.

Le troisième projet vient des cardiologues de la Région Midi-Pyrénées, qui, conscients de longue date de l'importance du suivi éducatif dans cette maladie chronique, se sont réunis au sein de l'association APET-CardioMip pour offrir à chaque patient, au plus près de son domicile, un accès à une éducation thérapeutique formalisée. Conscients que malgré ces efforts, le suivi éducatif des patients n'était pas suffisant, ils ont décidé de participer, avec le soutien actif des médecins

généralistes impliqués en première ligne et avec l'aide d'un industriel, dont le système de télésurveillance a déjà démontré son efficacité en Allemagne, au plus grand essai jamais réalisé en France dans ce domaine. Le projet OSICAT, dont la période d'inclusion des 990 patients se terminera fin juin, devrait permettre de démontrer que la télésurveillance du poids et des symptômes au domicile, associée à un accompagnement éducatif par des infirmiers spécialisés, améliore le pronostic de cette maladie.

Le quatrième projet est celui de la poursuite des progrès dans la prise en charge de cette affection, qui ont permis en l'espace de 30 ans de diviser par plus de deux sa mortalité, mais dont le pronostic reste encore redoutable. Alors que le traitement médical de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée paraissait gravé dans le marbre, basé sur les diurétiques et les bloqueurs des systèmes neuro-hormonaux, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants et antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes, obéissant à de solides recommandations de type I et de niveau A, une nouvelle molécule associant un inhibiteur (sacubitril) de la néprilysine, enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques permettant une augmentation des taux endogènes de ces hormones diurétiques et vasodilatatrices, et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (valsartan), a démontré son efficacité, diminuant, par rapport au traitement de référence, l'énalapril, de 20 % les décès cardiovasculaires, de 16 % la mortalité totale et de 21 % les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans l'essai PARADIGM-HF.

Ces résultats remarquables font que, pour la première fois en cardiologie, ce produit (Entresto®) a été mis à dispositions du corps médical par anticipation grâce à l'article 48 avec une délivrance dans les pharmacies hospitalières. Il est maintenant testé dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, qui reste une maladie orpheline, toutes les tentatives thérapeutiques s'étant soldées par des échecs, au cours de l'essai PARAGON-HF dont le centre investigateur principal en France est le CHU de Toulouse. Pour les patients les plus graves, à côté de la transplantation cardiaque, l'espoir provient des nouvelles techniques d'assistance circulatoire soit mono-ventriculaire gauche, soit complète de type CARMAT.

9° - La transplantation cardiaque et l'assistance ventriculaire

Pr. Camille Dambrin, *chirurgien cardio-vasculaire*

Au cours des dix dernières années, et dans un contexte de pénurie persistante de greffons, la transplantation cardiaque a connu des modifications importantes dans ses indications essentiellement en raison de deux évolutions, une d'ordre logistique, l'autre d'ordre technique.

Au plan logistique, les critères d'attribution du greffon ont été modifiés avec la création des super-urgences (SU) qui permet à présent de réaliser des greffes chez des patients les plus sévères.

Au plan technique, nous avons observé l'avènement des systèmes d'assistance ventriculaire avec le développement des nouvelles pompes rotatives qui deviennent à présent un traitement à part entière de l'insuffisance cardiaque avancée, soit en attente de greffe, soit en traitement définitif. Ainsi une nouvelle population de patients, porteurs d'une assistance et en attente de greffe voit à présent le jour, population grandissante en France comme aux Etats-Unis.

Toutefois, grâce à la qualité de ses résultats à long terme, la transplantation cardiaque, quand elle est envisageable, reste le traitement ultime de référence de l'insuffisance cardiaque avancée.

Dans ce contexte, une prise en charge multi-disciplinaire est plus que jamais nécessaire afin d'estimer le niveau de sévérité de l'insuffisance cardiaque, l'absence de contre-indication et l'absence de thérapeutique alternative en amont de la greffe chez les potentiels candidats à la transplantation.

Données épidémiologiques

Depuis quelques années, le nombre de greffes cardiaques est stable autour de 2 300 greffes/an aux Etats-Unis et autour de 350 greffes par an en France. Les derniers rapports de l'Agence de la Biomédecine retrouvent cependant une légère augmentation du nombre de greffes effectuées depuis 2013, avec plus de 400 greffes cardiaques par an en France et 471 greffes en 2015. Les malades ont un âge moyen de 54 ans, et sont pour 76 % des hommes. Ils sont porteurs d'une cardiomyopathie dilatée dans 47% des cas, et ischémique dans 31% des cas. 5,6% sont porteurs d'une assistance de longue durée au moment de l'inscription sur liste, mais cette donnée est très variable selon les pays, avec plus de 30% des patients greffés sous assistance lourde aux Etats-Unis. La durée médiane d'attente est de 3,2 mois. Elle est plus courte pour les malades de groupe AB (1,6 mois) que pour les patients de groupe O (4,1 mois).

Critères d'attribution des greffons

En 2004, l'Agence de la Biomédecine a créé, en concertation avec les experts auprès de l'Agence, un critère de priorité à l'échelle nationale s'adressant à des malades dont la vie est menacée à court terme, dit critère de super-urgence. Cette règle de priorité s'inscrit en amont de la règle commune de répartition des greffons, basée sur la situation géographique successivement en local, régional, puis national. Deux types de super-urgences ont été initialement définis :

- la super-urgence de type 1 (SU1) : elle s'adresse à des patients qui présentent une indication formelle à l'assistance circulatoire mécanique de longue durée mais qui n'ont pas ce type d'assistance et dont l'état clinique reste compatible avec une greffe cardiaque.
- la super-urgence de type 2 (SU2) : elle concerne des patients sous assistance circulatoire de longue durée ayant présenté une complication liée au dispositif.
- la super-urgence de type 3 (SU3) : plus récemment, en juillet 2012, a été mis en place un nouveau critère de priorité à l'échelle nationale qui s'adresse à des malades sous assistance mécanique bi-ventriculaire stabilisés, ne présentant aucune complication. Un délai minimum de 90 jours est requis entre l'implantation de l'assistance et la greffe cardiaque.

Les propositions sont faites successivement aux patients en SU1, puis en SU2, puis en SU3. 35% des patients sont greffés en SU1, 10% en SU2.

Evaluation du pronostic de l'insuffisance cardiaque avancée

L'estimation du pronostic du patient en insuffisance cardiaque avancée est un élément déterminant dans la sélection des patients en vue d'une inscription sur liste de greffe. De nombreux paramètres de mauvais pronostic ont été identifiés, incluant le Stade NYHA III ou IV, une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, et une hyponatrémie. Cependant, l'utilisation d'un seul marqueur pour identifier un haut risque est souvent problématique, étant donné la complexité des mécanismes multiples qui entrent en jeu.

Patients à considérer en vue d'une greffe

Des recommandations ont été décrites par l'American Heart Association (ACC/AHA) en 2005, et en 2012 par la Société Européenne de Cardiologie (ESC).

Les recommandations de l'ACC/AHA incluent les indications suivantes :

- choc cardiogénique réfractaire.
- dépendance des inotropes intra-veineux.
- pic de VO₂ max. <10ml/kg/min. avec métabolisme anaérobie.
- symptômes sévères d'ischémie myocardique limitant l'activité quotidienne et ne pouvant être traités par des thérapeutiques conventionnelles.
- arythmie ventriculaire réfractaire aux traitements conventionnels.

Les recommandations de l'ESC sont les suivantes :

- une insuffisance cardiaque avancée avec des symptômes sévères, un mauvais pronostic, et l'absence de possibilité de traitement alternatif.
- un patient motivé, bien informé et stable au plan émotionnel.
- un patient compliant avec les nécessités de suivi post-opératoire.

Contre-indications

absolues

- l'élévation des résistances artérielles pulmonaires.
- les cancers.
- les maladies générales dont le pronostic peut amputer celui de la greffe.

relatives

- l'âge au-delà de 70 ans.
- le diabète.
- l'obésité.

Particularité des patients sous assistance ventriculaire

L'amélioration des résultats après implantation d'une assistance ventriculaire est telle que les résultats à 2 ans sont comparables avec ceux de la greffe cardiaque.

Quels patients ?

Certains de ces patients étaient au départ contre-indiqués à la greffe cardiaque pour des raisons diverses : altération de l'état général, défaillance viscérale associée, patients porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire compromettant le projet de greffe. Grâce à l'implantation de l'assistance ventriculaire, certains de ces patients sont stabilisés et peuvent bénéficier secondairement d'un projet de greffe.

D'autres étaient transplantables d'emblée, mais avaient une durée d'attente prévisionnelle trop longue (patients en surpoids, de groupe O, ou porteurs d'Ac anti HLA) ou présentaient des signes de dégradation clinique.

Les modalités d'inscription sur liste des patients sous assistance

En cas de complications liées au dispositif d'assistance, de type thrombo-embolique ou de type infectieuse, une inscription sur liste dérogatoire de super-urgence type 2 (SU2) est possible après avis d'expert. En dehors des critères d'urgence, l'inscription est faite sur liste normale de greffe cardiaque.

Survie post-greffe des patients sous assistance

Avec l'avènement des pompes rotatives, les complications aiguës sont moins fréquentes et les patients vont le plus souvent à la greffe dans un état stabilisé. La survie post-greffe est comparable à celle des patients greffés de première intention. Avec les assistances de dernières générations les résultats de la greffe cardiaque sont en effet tout à fait favorables.

L'hypertension artérielle pulmonaire

En cas d'hypertension artérielle pulmonaire, le projet de greffe est compromis en raison du risque de défaillance secondaire du greffon par insuffisance ventriculaire droite. L'implantation d'une assistance ventriculaire permet d'abaisser le niveau des pressions pulmonaires et de préparer le patient à la greffe.

Données de survie

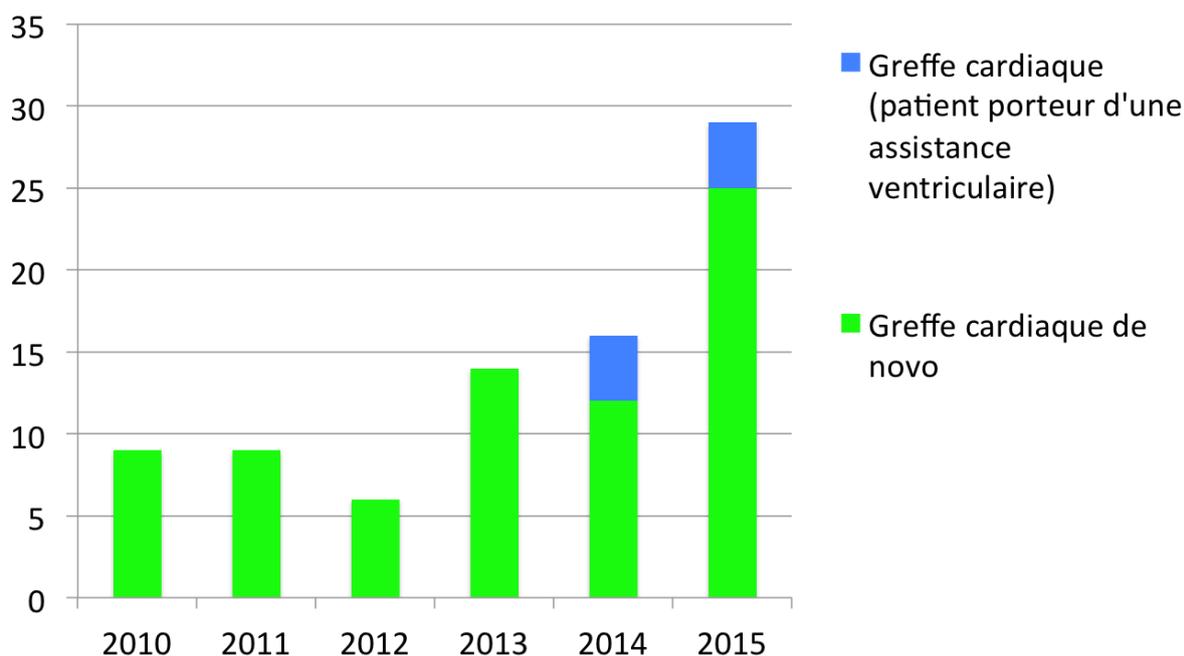
Le taux de survie après greffe cardiaque réalisée entre 1993 et 2010 est de 74% à 1 an, 65% à 5 ans, 53% à 10 ans. La survie est plus faible chez les patients de plus de 60 ans (66% à 1an), ainsi qu'après une retransplantation (69%).

Survie selon le critère de priorité : ce sont les patients greffés en SU2 qui ont la meilleure survie avec 80% à 1an pour seulement 69% en cas de SU1.

Le programme de la greffe cardiaque au CHU de Toulouse

A l'heure où le CHU de Toulouse fête les 30 ans d'ancienneté de la première greffe cardiaque, le programme des greffes cardiaque du CHU de Toulouse est en plein essor.

Nous observons depuis ces dernières années une forte augmentation du nombre de greffes cardiaques effectuées à Toulouse. Le nombre a atteint l'an dernier 29 greffes, ce qui situe le CHU de Toulouse au 3^e rang national après Paris et Lyon.



Evolution de la greffe cardiaque au CHU de Toulouse

Après l'avènement des turbines électro-magnétiques, et à présent l'arrivée sur le marché européen des nouvelles pompes rotatives de troisième génération, l'assistance ventriculaire poursuit son développement.

Cette thématique fait à présent partie intégrante du dispositif thérapeutique à la disposition des patients dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée, soit en attente d'une transplantation cardiaque, soit en traitement plus prolongé quand la greffe n'est pas réalisable.

Avec plus de 60 patients implantés d'une assistance, le CHU de Toulouse fait partie des centres leaders reconnus au plan national.

Des progrès ont été réalisés afin de favoriser encore l'autonomie du patient porteur d'une assistance.

Dans le contexte de pénurie persistante des greffons, la greffe cardiaque a connu au cours des dix dernières années de profondes modifications dans les pratiques, pour deux raisons essentielles. D'une part, la création des critères de priorité ou super-urgences nationales, et d'autre part l'avènement des pompes rotatives d'assistance ventriculaires.

Une prise en charge multi-disciplinaire est plus que jamais nécessaire afin d'évaluer la sévérité du pronostic de l'insuffisance cardiaque, la faisabilité et le rationnel d'un projet d'assistance ventriculaire éventuel en amont de la greffe, ainsi que les modalités d'inscription sur liste du patient en insuffisance cardiaque avancée.

IV - Et demain ?

1° - Le microbiote : nouvelle arme du cardiologue dans le traitement de l'hypertension artérielle et ses complications

Pr. Jacques Amar, cardiologue

Nous cohabitons avec des milliards de bactéries. Cette communauté bactérienne est dénommée microbiote. Ces micro-organismes peuplent nos intestins, revêtent notre peau, nos bronches, notre vessie et passent même pour certains d'entre eux ces frontières que nous considérons jusque-là comme étanches pour rentrer à l'intérieur de notre organisme.

L'avancée des technologies de séquençage du génome, de l'informatique et des mathématiques ont permis de progresser dans la connaissance de ces communautés complexes par leur nombre, leur diversité et surtout leur caractère hautement dynamique et adaptatif. Ces avancées ont permis à la communauté scientifique de commencer à décrypter les interactions entre ces microbiotes et nos cellules.

Microbiote et pathologie cardiométabolique

Les déterminants du microbiote intestinal chez l'homme

La spécificité du microbiote intestinal selon l'âge, la région du monde, le diabète ou la cirrhose a été montrée. La liste des maladies dans lesquelles des différences de microbiote ont été observées ne cesse de s'allonger ; comme par exemple : l'autisme et les maladies inflammatoires digestives. De plus, la nature du microbiote est corrélée avec le lien de parenté établissant ainsi une hérédité métagénomique.

Derrière la barrière intestinale : le rôle de la translocation bactérienne dans les maladies cardiovasculaires et métaboliques

Le rôle de la translocation des bactéries, c'est-à-dire du passage des bactéries ou de composants bactériens de la lumière intestinale vers nos tissus comme acteur clé des maladies cardiovasculaires a été proposé par notre équipe dès 2003 et confirmé ensuite.

Suite à une observation que nous avons rapportée en 2003 d'une association entre l'immunité antibactérienne dirigée contre un des constituants des bactéries, l'endotoxine, et la rigidité de l'aorte en population générale, nous avons en effet émis l'hypothèse qu'une translocation permanente de bactéries de l'intestin vers l'intérieur de l'organisme contribue à la régulation du système cardiovasculaire et notamment de la pression artérielle. Pour valider cette hypothèse, nous avons publié avec Rémy Burcelin, directeur de recherche au sein de l'équipe INSERM 1048 sur le rôle causal de l'endotoxine circulante dans la survenue d'un diabète chez la souris. Ces données ont établi un nouveau pont physiopathologique entre les maladies métaboliques et cardiovasculaires. Poursuivant dans la démarche, nous et d'autres avons décrit l'existence et le

rôle d'un microbiote tissulaire et de la translocation bactérienne dans la survenue des maladies cardio-métaboliques au sein de modèles expérimentaux mais aussi dans le cadre d'études épidémiologiques conduites dans de larges populations. L'ensemble de ces travaux font du microbiote et de la translocation bactérienne un acteur clé de notre santé notamment cardiovasculaire. De fait, l'intestin en tant que régulateur de la translocation bactérienne est apparu dans l'horizon cardiologique.

Comment orienter la relation hôte microbiote ?

L'hypothèse infectieuse des maladies cardiovasculaires n'est pas neuve. Dès 1868, les Français Gilbert et Lyon ont démontré la possibilité d'induire de l'athérosclérose chez le lapin par inoculation bactérienne. De nombreux résultats expérimentaux et épidémiologiques ont confirmé par la suite le lien entre bactéries et athérome. Ainsi la présence d'empreintes bactériennes dans les plaques d'athérome tapissant les artères de nos patients est établie de longue date. Cependant, les études dédiées conduites avec des antibiotiques ciblant un pathogène précis tels que *chlamydia* n'ont pas montré de réduction du risque d'accidents cardiovasculaires. Rétrospectivement, pour expliquer cet échec, il faut prendre en compte la résilience des microbiotes à l'action des antibiotiques. En effet, un peu comme un culbuto, une communauté bactérienne impactée par un antibiotique a tendance à revenir à son état d'équilibre dès que l'administration de l'antibiotique s'interrompt. Il faut donc envisager d'autres modalités thérapeutiques. A cet égard les essais d'intervention testant le régime méditerranéen riche en fibres et huile d'olive ont démontré une baisse de la pression artérielle, du risque d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral. De façon cohérente, une étude observationnelle de grande ampleur (un demi-million de personnes) conduite en Chine a montré l'effet bénéfique d'une consommation de fruits sur la santé cardiovasculaire et notamment la pression artérielle. Ainsi, une nutrition riche en fibres non digestibles est associée à une réduction du risque cardiovasculaire. Ce bénéfice est peut être tiré d'une modification du microbiote intestinal et de la régulation de la translocation bactérienne qu'il entraîne.

Fondé sur ces concepts, un programme de développement d'une molécule thérapeutique coordonné par le CHU de Toulouse est en cours, en partenariat avec une start-up régionale (Société VAIOMER).

Ce programme a été initié à partir des travaux de Christophe Heymes (INSERM 1048) sur l'impact d'une modulation de la translocation bactérienne sur le remodelage cardiaque lors d'un infarctus du myocarde.

Une start-up régionale

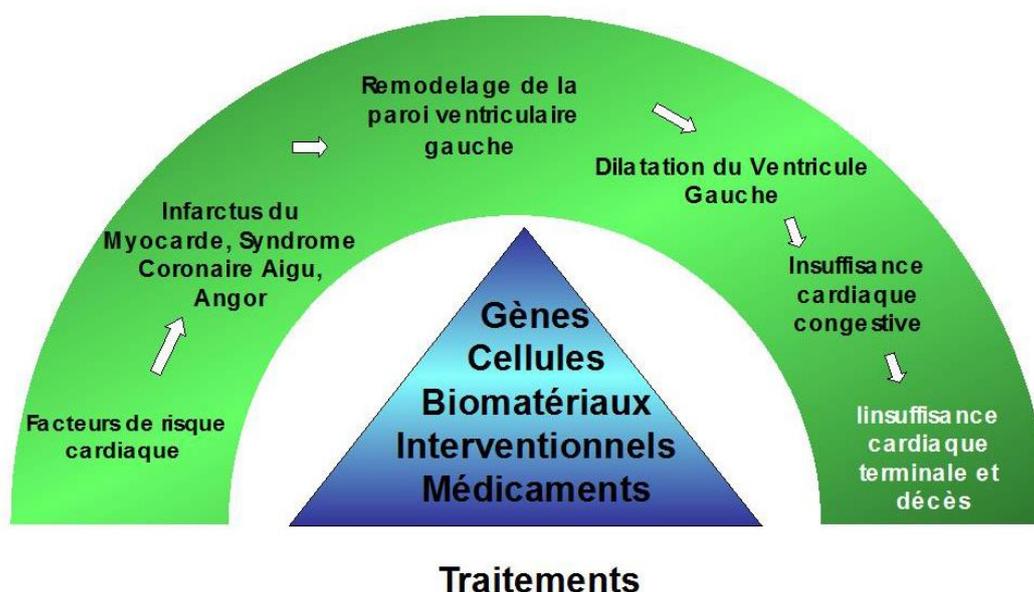
En effet, sur la base des découvertes faites au CHU de Toulouse et à l'INSERM 1048, une start-up a été créée en 2011 : la société VAIOMER dirigée par Mr Michaël Courtney. Cette société est spécialisée dans la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et de biomarqueurs basée sur l'étude du microbiote tissulaire. Dans un contexte de partenariat fort avec le CHU de Toulouse et l'INSERM, cette société a développé une expertise unique dans ce domaine à l'origine par exemple de la première description complète du microbiote sanguin chez l'homme.

En synthèse, la relation entre l'hôte et son microbiote influence la santé notamment cardiovasculaire. A l'interface entre l'hôte et son microbiote, l'intestin en tant qu'organe régulateur du microbiote et de sa translocation joue un rôle clé. Le décryptage de ce dialogue et son orientation seront à l'origine de stratégies diagnostiques et thérapeutiques innovantes. Le CHU de Toulouse est pionnier dans le domaine.

2° - La thérapie cellulaire, une alternative à la greffe cardiaque

Pr. Jérôme Roncalli, *cardiologue*

Dès le début des années 2000, la thérapie cellulaire est apparue comme une nouvelle possibilité thérapeutique pour la prise en charge des pathologies cardiovasculaires. Les pathologies coronaires (aiguës ou chroniques) représentent l'étiologie principale de la dysfonction ventriculaire gauche conduisant à l'insuffisance cardiaque ischémique, figure 1 ci-dessous.



La mortalité de l'infarctus du myocarde a été améliorée en partie grâce à une meilleure prise en charge de la phase aiguë avec l'angioplastie primaire et à l'évolution des techniques de revascularisation notamment par angioplastie avec mise en place d'endoprothèses coronaires.

Cependant, après un infarctus, le myocarde lésé est remplacé par un tissu nécrotique et les mesures thérapeutiques les plus avancées sont encore insuffisantes pour réparer ces zones et prévenir ainsi le remodelage ventriculaire gauche à l'origine de l'insuffisance cardiaque. Ainsi les concepts de réparation tissulaire et de régénération d'organe sont des voies d'investigation qui sont extrêmement intéressantes.

Du concept de réparation cardiaque avec la thérapie cellulaire aux premiers résultats

Différents types de cellules font l'objet d'études sur le plan fondamental et clinique dans le but de contribuer à la réparation du myocarde infarcté. Parmi les aspects les plus avancés, les cellules souches adultes (issues de la moelle osseuse, du tissu adipeux, du muscle squelettique...) ont été étudiées dans de nombreux travaux qui ont permis d'avancer et d'envisager des options thérapeutiques prometteuses.

Ces cellules sont évaluées dans le contexte du post-infarctus et de l'insuffisance cardiaque chronique d'origine ischémique. Leur utilisation dans des essais cliniques contrôlés est maintenant bien engagée. Chacun de ces types cellulaires présente des avantages et/ou des inconvénients et la question non encore résolue est bien celle du choix du type cellulaire à implanter pour la réparation myocardique. Ainsi, en fonction de la pathologie cardiovasculaire sous-jacente, la procédure de thérapie cellulaire peut avoir des objectifs très différents : soit favoriser des processus de type néovascularisation impliquant l'angiogénèse et la vasculogénèse, soit favoriser la régénération proprement dite du myocarde avec la myogénèse. Et le plus souvent, c'est la combinaison de ces deux fonctions qui est nécessaire à la réparation.

Dans le post-infarctus du myocarde récent

L'utilisation des traitements médicamenteux adjuvants à la revascularisation de l'artère responsable de l'infarctus réalisée en urgence permet de limiter la dégradation de la fonction des tissus cardiaques. Ils préviennent aussi la survenue d'insuffisance cardiaque au décours de l'infarctus, mais n'agissent pas directement sur la récupération de la zone nécrosée.

Globalement, les résultats encourageants, mais encore controversés, obtenus depuis une dizaine d'années maintenant avec les cellules de la moelle osseuse administrées par voie intracoronaire, ont permis d'envisager la réalisation d'une étude de phase 3 européenne avec les cellules mononucléées (étude BAMI) qui répondra à la question du bénéfice apporté par ces stratégies avec ces cellules non sélectionnées, en complément du traitement médical et interventionnel optimal. De manière plus innovante, la sélection d'une sous-population de cellules de la moelle osseuse, les cellules progénitrices endothéliales ou cellules CD34+ ayant un potentiel angiogénique et myogénique sont en cours d'évaluation en post-infarctus récent dans l'étude multicentrique EXCELLENT (CellProthera, Mulhouse France). L'objectif est d'améliorer la réparation cardiaque en sus du traitement conventionnel grâce à l'administration intramyocardique de ces cellules CD34+ vers la 3^{ème} semaine après un infarctus du myocarde sévère ayant occasionné une séquelle importante (moins de 45% de FE).

Cardiopathie ischémique chronique avec dysfonction ventriculaire

Les cardiopathies ischémiques avec dysfonction ventriculaire gauche sont un défi majeur des années à venir, en raison de leur incidence croissante due à l'amélioration du pronostic vital après infarctus du myocarde et au vieillissement de la population. Il s'ensuit un risque accru d'évolution vers l'insuffisance cardiaque par altération de la fonction contractile ventriculaire gauche, proportionnelle à l'importance de la perte de tissu cardiaque. La survenue d'une insuffisance cardiaque est reconnue comme facteur de mauvais pronostic, associé à une morbi-mortalité accrue. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur avec des conséquences médico-économiques, puisque les dépenses croissent avec le vieillissement de la population. Parmi les différents types de cellules disponibles pour la thérapie cellulaire, les cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse (CSM) apparaissent être particulièrement intéressantes du fait de leurs nombreuses possibilités d'action. Ce type cellulaire associe un potentiel de régénération avec une capacité de différenciation en plusieurs types cellulaires, et des capacités de sécrétion de facteurs bioactifs (facteurs de croissance, cytokines,...) à l'origine des mécanismes paracrines. Parmi les programmes de recherche encourageants les plus récents avec des administrations intramyocardiques percutanées de cellules mésenchymateuses autologues de la moelle osseuse (Figure 2), le programme MESAMI vise à développer un médicament de thérapie innovante (MTI). Le programme MESAMI est entré dans sa phase 2 grâce à un soutien financier institutionnel (PHRC National) avec les autorisations de l'ANSM.

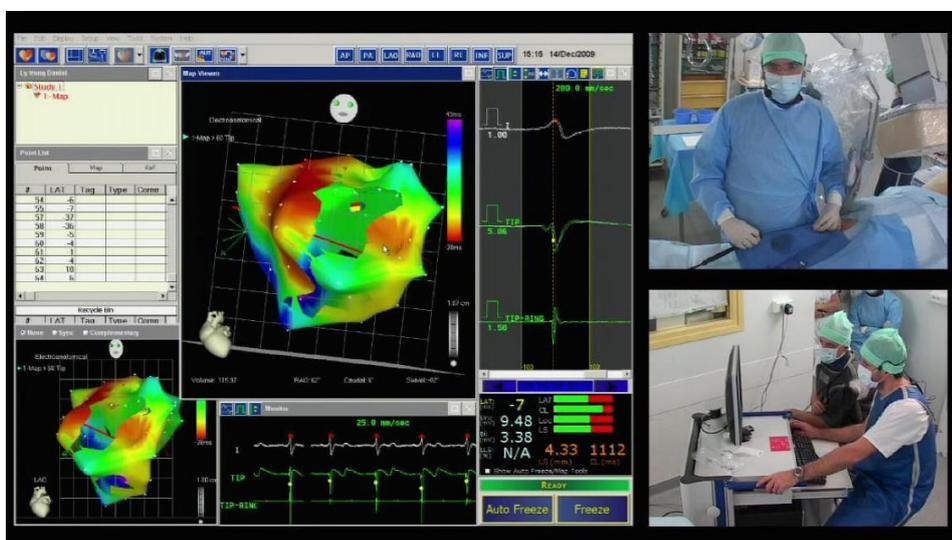


Figure 2 - Administration intramyocardique percutanée de cellules mésenchymateuses autologues de la moelle osseuse.

Cette étude multicentrique, randomisée, menée au sein de plusieurs Hôpitaux Universitaires français s'appuie sur l'expertise de production cellulaire de ce futur médicament de thérapie innovante au sein de l'établissement français du sang (EFS). Les enjeux et les attentes sont importants dans l'espoir d'aboutir à la mise à disposition d'un nouveau traitement issu de la recherche académique française, pour cette population de plus en plus nombreuse.

Bien que la complexité des mécanismes mis en jeu ne soit pas encore totalement élucidée, la thérapie cellulaire cardiaque est en pleine expansion et les attentes sont nombreuses. Cette nouvelle perspective thérapeutique permet d'entrevoir de nouveaux espoirs dans le traitement du post-infarctus, de la dysfonction ventriculaire gauche et de l'insuffisance cardiaque. Le bénéfice, même modeste, en complément des traitements conventionnels déjà validés, pourrait ainsi améliorer la survie et la qualité de vie de nos patients. L'efficacité de la greffe de cellules demande à être confirmée par des études cliniques à plus grande échelle. Des patients sont actuellement inclus dans les études cliniques de thérapie cellulaire cardiaque au CHU de Toulouse

3° - Le cœur artificiel Carmat au CHU de Toulouse

Pr. Camille Dambrin, *chirurgien cardio-vasculaire*

Après l'implantation du premier cœur artificiel Jarvik 7 en 1981 aux Etats-Unis, et trente années de développement et de recherche, le cœur artificiel Carmat offre à présent de nouvelles perspectives dans le traitement de l'insuffisance cardiaque bi-ventriculaire avancée.

Données techniques

Il s'agit d'un véritable cœur artificiel. En effet, ce dispositif vise à remplacer le cœur natif et à assurer sa fonction en cas d'insuffisance cardiaque avancée.

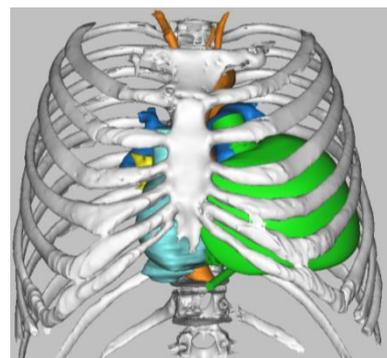
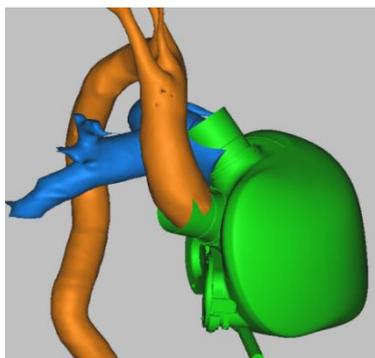
Les structures internes qui sont au contact du flux sanguin sont entièrement biocompatibles. Les valves sont de type biologique, et les membranes qui tapissent la paroi des deux ventricules sont faites de péricarde bovin traité. En ce sens il s'agit d'un dispositif très novateur.

D'autre part, son système électronique de contrôle totalement intégré fait de lui un système particulièrement sophistiqué.

Deux moteurs électro-hydrauliques assurent le fonctionnement du cœur et l'éjection du sang des ventricules gauche et droit qui fonctionnent en opposition de phase, avec une éjection alternativement du ventricule gauche, puis droit.

La partie implantée du dispositif pèse 980 grammes.

De par sa taille actuelle, il est nécessaire d'effectuer une étude pré-opératoire de compatibilité du patient au plan anatomique en réalisant un scanner pré-opératoire et une reconstruction en 3 dimensions du cœur à l'intérieur du thorax du patient (figures ci-dessous).



Données Cliniques

Après la phase I et l'étude de faisabilité sur 4 patients, réalisée à Paris et à Nantes, s'ouvre prochainement la phase II et l'étude Pivot, susceptible d'amener le cœur CARMAT au marquage CE.

Fort de l'expérience de la phase I, des modifications ont été effectuées sur le dispositif afin d'en sécuriser le fonctionnement et d'en améliorer la durabilité. Parallèlement, un nouveau logiciel a été intégré permettant une adaptation du débit cardiaque à l'effort.

L'objectif de la phase II est d'évaluer la sécurité et la performance du cœur artificiel Carmat. Dans le cadre de l'étude phase II, il est prévu d'effectuer une vingtaine d'implantations en France et en Europe au cours des deux prochaines années.

Grâce à son dynamisme et son expérience en matière de greffe cardiaque et d'assistance ventriculaire, l'équipe de chirurgie cardiaque du CHU de Toulouse a été sélectionnée et fait à présent partie des tous premiers centres investis dans ce programme ambitieux.

Le programme CARMAT au CHU de Toulouse

- **Mars 2015** : début du programme, constitution d'une équipe médico-chirurgicale dédiée (2 chirurgiens, 3 anesthésistes, 4 IBODE, 1 cardiologue, 1 perfusionniste)
- **Juin 2015** : déplacement à Paris de l'équipe dédiée sur le site de Carmat pour une formation théorique et pratique, avec implantation d'un Carmat en expérimental chez le veau.
- **Juillet 2015** : visite sur site des représentants de la Société Carmat afin de rencontrer les principaux acteurs du programme dans tous les domaines (administratif, logistique, pharmacie, génie bio-médical) ainsi qu'une visite des locaux (bloc opératoire, unité de réanimation, unités de soins en chirurgie et en cardiologie).
- **Juillet 2015** : équipe validée par la Société Carmat.
- **Décembre 2015** : nouvelle implantation en chirurgie expérimentale à Toulouse chez le veau.

Nouveaux critères d'implantation dans le cadre de l'étude de la phase II

Les patients doivent être âgés de 18 à 75 ans traités par inotropes intra-veineux ou ayant un débit cardiaque inférieur à 2,2 l/min/m² sans inotropes. Ils doivent également être éligibles à un dispositif d'assistance mécanique mais pour lesquels l'assistance ventriculaire par pompe ne peut être réalisée pour les raisons suivantes :

- une fonction ventriculaire droite défaillante.
- une arythmie ventriculaire réfractaire.
- une cardiopathie restrictive (cardiopathie hypertrophique ou amyloïde).



28 mars 1986

1^{re} pose mondiale d'un stent endocoronaire

31 mars 1986

1^{re} transplantation cardiaque



L'Institut Cardiomet a pour mission de promouvoir une démarche d'excellence en termes de recherche clinique et de parcours de soins dans le champ des maladies cardiovasculaires et métaboliques. Il est parrainé par Michel Plasson, chef d'orchestre honoraire de l'Orchestre National du Capitole et Thierry Dusautoir, rugbyman, capitaine du Stade Toulousain et ancien capitaine de l'équipe de France de rugby.