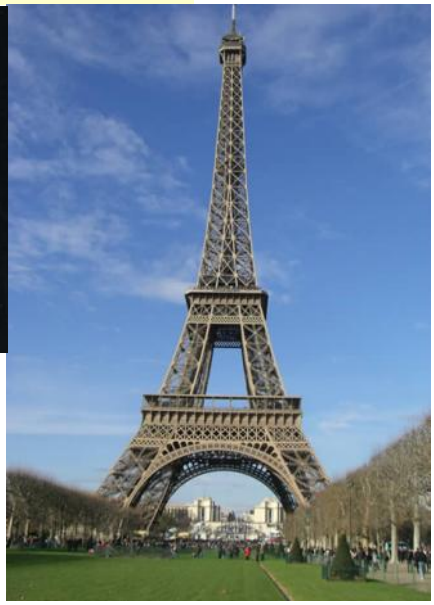
ASSOCIATION CHIRURGICALE POUR LE DÉVELOPPEMENT ET L'AMÉLIORATION
DES TECHNIQUES DE DÉPISTAGE ET DE TRAITEMENT DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

OCTOBRE 2012

BULLETIN DE LIAISON N° 33

Pr Jean-Philippe VERHOYE

Pr Daniel GUILMET



Le mot du Président

PRÉSIDENT
Pr Daniel GUILMET

VICE-PRÉSIDENTS
Dr Jean BACHET
Dr Hakim BENAMER
Dr Mathieu DEBAUCHEZ
Dr Gabriel GHORAYEB
Dr Emmanuel LANSAC
Dr Philippe de LENTDECKER
Pr Jean-Philippe VERHOYE

ADMINISTRATEURS
M. J. Philippe FOURLON
Mme Annie-France LOGEZ *
*(Trésorière)
M. Georges MALGOIRE **
**(Secrétaire Général)
Mme Christiane PROVOST

COMITÉ D' EXPERTS
Dr Claude DUBOIS (Conseiller du Président)
Dr Bertrand GOUDOT (Conseiller du Président)
M. Daniel GREVOUL (Reportages)
Mme Marie Loïc PENET (Secrétariat)
Mme Laurence WATINE (Communication)

SOMMAIRE

LE MOT DU PRÉSIDENT
PARTENARIAT CHU-Rennes/ADETEC
LA VIE DE L'ADETEC
LE DOSSIER CAVIAAR
NOS BOURSIERS
- Pierre DEMONDION
- Ahmed ELKALIOUBIE
- Julien GUIHAIRE
- Nicolas LEYMARIE
- Emmanuel NOLY
- Giovanni RUGGIERI
- Matthieu GLORION
ACTUALISATION DU SITE INTERNET

web

Mesdames, Messieurs, Chers amis.

Le mot du Président 2012

Nous arrivons à la fin de l'année et le bilan de notre action est très positif.

*Le fait le plus marquant est sans doute, l'entrée à notre Conseil d'Administration du Professeur **Jean-Philippe VERHOYE**, responsable de l'enseignement et de la recherche clinique du service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire du CHU de rennes.*
J'espère ainsi que nous pourrons augmenter le nombre de nos adhérents et donc accroître celui des bourses de recherche pour les étudiants qui préparent un Master.

*Nous espérons aussi financer l'étude **CAVIAAR, initiée par Emmanuel LANSAC**. Cette étude consiste à comparer les résultats des patients ayant subi une plastie sans prothèse à ceux ayant justifié d'un remplacement valvulaire par valvule mécanique.*
En effet les prothèses valvulaires mécaniques nécessitent un traitement anticoagulant à vie, source de complications.

*Les **boursiers** ayant bénéficié d'une allocation de recherche, cette année, sont les suivants : docteurs Pierre Demondion, Ahmed Elkalioubie, Mathieu Glorion, Julien Guihaire, Nicolas Leymarie, Pierre-Emmanuel Noly et Vito Ruggieri.*
Je vous rappelle que ces étudiants qui poursuivent un Master de recherche en fin d'études, n'ont aucun salaire de la Faculté et n'ont le droit d'exercer aucune activité médicale rémunérée.

Le bilan financier de notre association est actuellement satisfaisant, grâce aux dons et legs dont nous avons bénéficié en 2012.
*Je remercie beaucoup **Maître Georges Guignand** , récemment retraité, qui est intervenu pour nous aider à dénouer les fils parfois embrouillés de ces legs.*

*Je remercie enfin Daniel **Grevoul**, notre cinéaste programmateur, pour tout le travail accompli, en particulier, dans la restructuration de notre site internet.*

Je vous souhaite de très bonnes fêtes de fin d'année et je vous adresse tous mes vœux pour l'année 2013.

Professeur Daniel GUILMET

SIEGE SOCIAL : ADETEC 1 Place Marcel Legras 92150 SURESNES
TEL/FAX : 01.45.06.63.56 e-mail : assocadetec@aol.com

Partenariat CTCV Rennes-Adetec

Département de chirurgie thoracique, cardiaque et vasculaire du CHU de Rennes

Chers patients, chers donateurs, chers lecteurs,

Le Département de chirurgie thoracique, cardiaque et vasculaire du CHU de Rennes est honoré de vous annoncer, sous l'impulsion du Professeur Daniel Guilmet (Chirurgien cardiaque et aortique. Hôpital Foch à Suresnes), l'élection au sein du Conseil d'administration et du Comité scientifique de « l'Association chirurgicale pour le développement et l'amélioration des techniques de dépistage et de traitement des maladies cardio-vasculaires » (ADETEC) , de l'un des leurs : **Le Professeur Jean Philippe Verhoye**.

Nommé professeur agrégé en 2007 au CHU de Rennes, j'ai aujourd'hui 49 ans. Indiciblement soutenu par ma famille j'ai étudié et pratiqué la médecine générale à Amiens.
Avec l'internat, j'ai eu la chance d'intégrer cette équipe chirurgicale cardiovasculaire, dynamique et structurée de Rennes sous la direction du **Professeur Alain Leguerrier** à qui j'adresse mon plus profond respect. Ce maître a su non seulement nous enseigner une chirurgie pragmatique de qualité (si l'on en croit les différents classements réalisés depuis quelques années. Cf. « Le Point… ») mais il a le secret de confier à ses collaborateurs une délégation de conscience propice à l'épanouissement de chacun et déterminante pour l'excellence de tous.

Fort de ce parcours et de ces rencontres j'ai orienté ma pratique sur la prise en charge des pathologies de l'aorte dans son ensemble, de la racine à la bifurcation iliaque. Mon appétence pour la recherche fut nourrie par mon ami le **Professeur Elie Fadel**, sous la maitrise passionnée du **Professeur Philippe Dartevelle** et la direction scientifique et éducative du Professeur **Philippe Hervé** au centre Marie Lannelongue avec qui j'ai eu le privilège de partager une année.

Après un Master de génie bio médical à **l'université de Compiègne**, j'ai séjourné 18 mois à **l'université de Stanford** (Californie) pour obtenir à mon retour une thèse d'université et une habilitation à diriger les recherches au sein de l'unité **INSERM 1099 LTSI Rennes 1**.

La troisième et non la moindre des facettes d'un professeur de chirurgie est normalement et par essence la transmission du savoir et l'initiation à la Recherche.

Depuis plus de quarante ans et de façon visionnaire **Daniel Guilmet** n'a eu de cesse de solliciter cet enthousiasme. Magnifiquement secondé, il a su nous sensibiliser à la nécessité de soutenir l'évolution de nos pratiques ainsi qu' à l'incontournable implication de nos chirurgiens dans la recherche.

Souvent bénéficiaire des supports de **L'ADETEC** pour nos étudiants sur nos thèmes de recherche que sont : la simulation de la collatéralité coronarienne (**Dr Abouliatim** MD,PhD ; **Dr Harmouche** ; thèse en collaboration avec L'U 635 UTC de Compiègne) ; la segmentation tomodensitométrique de la racine aortique (**Dr Ruggieri** MD,PhD en collaboration avec l'INSERM U1099 LTSI Rennes1) et le remodelage du cœur droit (**Dr Guihaire** ; thèse en collaboration avec l'INSERM 100 centre Marie Lannelongue), je voudrais remercier l' ADETEC par mon engagement au sein de cette association reconnue d'utilité publique depuis 1978.

Notre département breton et notre équipe opèrent plus de 1400 patients du cœur, dont plus de vingt greffes cardiaques et 250 patients pour chirurgie de l'aorte. 1.000 patients sont pris en charge pour des pathologies des artères périphériques, et plus de 350 pour des lésions relevant de la chirurgie pulmonaire.

Nos patients sont tous très sensibles à nos efforts ainsi qu'à vos efforts à tous ; ils sont souvent demandeurs chacun à leur niveau de pouvoir manifester et matérialiser cette reconnaissance. Il nous apparait donc évident en connaissance de cause de les orienter et de les informer de l'existence et des objectifs de l'ADETEC.

Je voudrais conclure avec cette citation de Paul Valery aux Chirurgiens : « *ce que l'ignorant en quelque domaine ignore le plus, c'est nécessairement son ignorance même, puisqu'il n'a pas les moyens d'en mesurer l'étendue ni d'en sonder la profondeur.*

Le savant, lui, sait qu'il ignore et il sait bien ! »

Professeur Agrégé Jean Philippe Verhoye

LA VIE DE L'ADETEC

Par Georges MALGOIRE (Secrétaire Général)

Chers amis, bonjour,

C'est avec fierté que l'ADETEC vient de convenir avec le Professeur Jean-Philippe VERHOYE d'ouvrir les activités de notre association aux 1.400 opérés par an du service de chirurgie cardio-vasculaire du CHU de Rennes.

Ce partenariat devrait accroître la notoriété de l'ADETEC en permettant ainsi d'améliorer son nombre d'adhérents, donc ses capacités d'action.

Toutefois, un problème matériel va se poser rapidement, celui de l'organisation et des prises de décisions en assemblées générales.
En effet, la géo localisation des adhérents va ainsi évoluer progressivement. Durant plus de 35 ans, la fraction de ceux-ci domiciliés dans la région ouest de Paris était surreprésentée, car la majorité des adhérents avaient été opérés à l'hôpital Foch de Suresnes. A ce jour encore, près de 6 adhérents sur 10 sont domiciliés à Paris ou dans l'ouest parisien (Versailles notamment).

Mais désormais, avec le transfert du service de chirurgie cardiaque de l'hôpital Foch à l'Institut Mutualiste Montsouris, les nouveaux adhérents sont essentiellement domiciliés depuis Paris sud, jusqu'au Loiret et la Nièvre inclus.

Avec l'arrivée d'adhérents opérés à Rennes, cette répartition va encore se modifier. C'est la raison pour laquelle nos assemblées générales devront tenir compte de ce nouveau contexte.

En premier lieu, celles-ci seront organisées à Paris, probablement au sein de **l'Institut Mutualiste Montsouris**, plus facile d'accès. Par ailleurs, les votes en assemblée devront pouvoir être réalisés par correspondance (en attendant internet), ce qui nécessitera un renforcement de la documentation fournie aux adhérents.

Ainsi, une modification des statuts de notre association sera proposée aux adhérents lors de notre prochaine assemblée générale qui devrait se tenir, comme d'habitude, vers fin mars/début avril 2013.
Pensez à réserver cette date (qui vous sera prochainement précisée) dans vos agendas.
Merci d'avance ; nous comptons sur votre présence.

SITUATION FINANCIÈRE

Il est trop tôt dans l'année pour établir la situation financière de l'ADETEC. Toutefois quelques indices peuvent être soulignés:

- Un legs de près de 90.000 € nous a été attribué (et liquidé) par l'un de nos généreux donateurs. Nous avons une pensée très reconnaissante à son égard.
- Le nombre de nouveaux adhérents semble être en hausse significative par rapport aux deux années antérieures, preuve d'une meilleure coordination avec les services compétents de l'IMM. Soulignons à ce sujet que, tous les ans, nous comptons environ 150 départs d'adhérents (décès et démissions).
- Nos dépenses de gestion ont, comme à l'accoutumée, été maintenues à leur « minimum vital ».

AVANCEMENT DU PROJET CAVIAAR

Par le docteur Emmanuel LANSAC (chirurgien cardio-vasculaire à l'IMM)

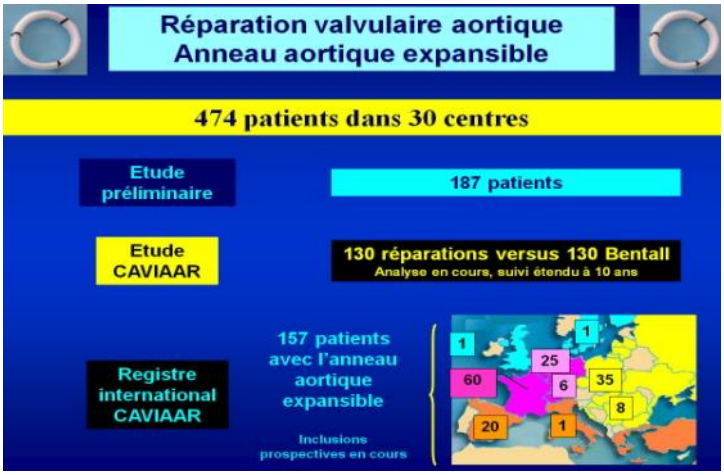
Evaluation de la réparation valvulaire aortique : Etat des lieux en 2012
Etude CAVIAAR suivi à 10 ans et registre international AVIATOR

En Mai 2012, l'étude clinique CAVIAAR, dont le centre investigateur principal est l'Institut Mutualiste Montsouris, est entrée dans sa cinquième année. Les premières évaluations des données opératoires seront disponibles au premier semestre 2013. Le financement initial de cette étude était de 3 ans, ce qui correspond à un suivi à court terme qui ne prend en compte ni les complications à long terme des valves mécaniques et du traitement anticoagulant, ni le risque de réopération au long cours. C'est pourquoi une prolongation du suivi à 10 ans vient d'être autorisée en septembre 2012 par le comité d'éthique et la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). La Délégation Régionale à la Recherche Clinique en assure la gestion technico-réglementaire, ainsi qu'un contrôle qualité des données et une analyse indépendante et objective des résultats, mais sans fournir de financement. Au delà de l'étude comparative CAVIAAR française, la cohorte internationale des patients opérés en utilisant l'anneau aortique expansible regroupe aujourd'hui près de 160 patients (figure).

Depuis Février 2012, sous l'égide la Société Internationale des Pathologies Valvulaires, les Drs Lansac (Paris, France), Schäfers (Homburg, Allemagne), et Takkenberg (Rotterdam, Netherlands) ont initié un groupe de travail constitué de chirurgiens et cardiologues, afin de mettre en place un registre international des patients opérés de la valve aortique pour une insuffisance aortique et/ou un anévrisme de l'aorte ascendante: le registre AVIATOR (AorticValve repair InternATiOnal Registry). Il offre une opportunité unique de réunir les données et de suivre à long terme une cohorte de patients homogènes, opérés soit d'un remplacement valvulaire prothétique, soit d'une réparation valvulaire.

Ces cohortes CAVIAAR et AVIATOR représentent un travail important de recueil de données, nécessitant au moins un déplacement annuel dans chacun des centres de chirurgie cardiaque français et étrangers participants. **Grâce au soutien financier de l'Adetec**, une technicienne de recherche clinique va être recrutée début décembre pour effectuer ces déplacements, convoquer les patients, et colliger leurs données cliniques et échographiques. En cette période de restriction budgétaire dans les hôpitaux, les budgets alloués à la recherche sont les premiers amputés. Or, la recherche est essentielle au progrès et à la médecine de demain. L'ADETEC par son indépendance et par son dynamisme joue un rôle essentiel de soutien à la recherche et nous vous en remercions du fond du cœur !

Figure : L'anneau aortique expansible en France et en Europe



BOURSIERS DE L'ADETEC

Au cours de l'année 2012, l'ADETEC aura pris à sa charge 7 versements de bourses au titre de conventions passées à la fin de l'année dernière ou plus récemment, avec de jeunes médecins qui se destinent à la chirurgie cardio-vasculaire.
Nous vous transmettons ci-après la synthèse des objectifs de chacune de ces recherches. Certes ces textes peuvent paraître parfois abscons aux non initiés, mais sachez que le comité scientifique de l'ADETEC s'est penché sur chacune de ces recherches qu'il a approuvées expressément avec enthousiasme, certain que celles-ci contribueront efficacement à accroître les connaissances scientifiques ainsi que les techniques chirurgicales.

Docteur Pierre DEMONDION

Service du Professeur Pascal LEPRINCE (Hôpital la Pitié Salpêtrière)
OBJET DE L'ÉTUDE : PULSECMO: l'ECMO pulsée
Le docteur Pierre DEMONDION a développé les objectifs de son étude dans le précédent bulletin (N° 32) auquel nous vous suggérons de vous reporter.
Rappelons que l'objectif du projet PULSECMO est de développer un nouveau système d'assistance circulatoire en cas de défaillance cardiaque sévère. Le but est d'améliorer les systèmes classiques d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) en les rendant pulsés.

Docteur Ahmed ELKALIOUBIE

Service du Professeur Brigitte JUDE (Université de LILLE 2),
OBJET DE L'ÉTUDE : **Modulation, par le syndrome métabolique, de la réponse au traitement de la sténose aortique.**
La sténose aortique (SAo) est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays industrialisés, évoluant d'un stade de sclérose de la valve à un stade de sténose.
Le syndrome métabolique est impliqué dans la physiopathologie de la Sao.
Celle-ci a longtemps été considérée comme un processus dégénératif, mais est actuellement perçue comme une pathologie proche de l'athérosclérose. En effet, elle présente des facteurs de risque traditionnels comme ceux de l'athérosclérose : âge, tabagisme, dyslipidémie.
De plus, des processus physiopathologiques communs sont présents : inflammation chronique, infiltration macrophagique, dépôts lipidiques et calcification active.
Le syndrome métabolique est retrouvé chez 40% des patients présentant une SAo.
La sclérose de la valve aortique est retrouvée chez 25% des personnes âgées de plus de 65 ans, alors que la SAo touche 2 à 6% de cette tranche d'âge.

Quelques études génomiques ont proposé un nombre réduit de gènes candidats à la physiopathologie de la SAo. Le seul traitement reconnu de la SAo, avec une efficacité clinique, est le remplacement valvulaire chirurgical.
D'autres interventions ont été implémentées dans des conditions spécifiques, comme l'implantation trans-cathéter d'une bioprothèse (TAVI).
Ces interventions ne sont pas encore répandues en raison de complications liées à la procédure, en particulier les lésions thromboemboliques précoces ou tardives (prévalence de 70% d'ischémie cérébrale silencieuse et 2 à 10% d'accident vasculaire cérébral).
D'autres complications concernent la fuite aortique péri-valvulaire, qui est de grade modéré à sévère dans 20 à 30% des cas. Ces fuites entrainent une insuffisance aortique d'évolution résolutive spontanée ou d'évolution progressive. Le syndrome métabolique est associé à une dysfonction endothéliale et une altération de l'hémostase sous la forme d'une augmentation de l'expression et de l'activité du facteur tissulaire et Willebrand (vWF), ainsi qu'une altération de la fibrinolyse et de l'activation plaquettaire.
Nous avons récemment montré que la calcification de la valve aortique, significativement plus importante chez des patients atteints de syndrome métabolique, pourrait être induite par l'activité du facteur tissulaire et la génération de thrombine.
De plus, la SAo est associée, proportionnellement à sa sévérité, à une augmentation de la protéolyse de vWF. Ces anomalies du vWF sont corrigées après remplacement valvulaire chirurgical et restauration d'un flux sanguin aortique normal.

Programme de travail

Rationnel et Objectifs

Nous émettons l'hypothèse que le syndrome métabolique, à travers ses effets sur l'hémostase, pourrait influencer de manière négative l'efficacité et l'évolution clinique post traitement endovasculaire ou chirurgical. En effet, le syndrome métabolique pourrait aggraver les phénomènes thromboemboliques induits par la restauration du flux sanguin transvalvulaire et l'écrasement des valves natives durant la procédure endovasculaire.

Notre objectif est d'évaluer la prévalence de l'insuffisance des bio-prothèses aortiques et des complications thromboemboliques cérébrales, après les interventions endovasculaires ou chirurgicales, précocement et tardivement, et en fonction de la présence ou non du syndrome métabolique. Nous mettrons au jour les mécanismes impliqués dans ces complications par analyse génomique des cusps des valves et des globules blancs circulants. Cette étude sera étayée par des modèles expérimentaux animaux de syndrome métabolique et de sclérose de la valve aortique.

Méthodologie

La première partie de ce travail concerne la mise en place d'une étude clinique multicentrique (Lille et Nantes, France ; Laval, Canada; Munster, Allemagne) incluant 400 patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique par voie chirurgicale ou endovasculaire, selon les recommandations actuelles.
La présence du syndrome métabolique sera définie par les critères du NCEP-ATPIII. Une évaluation cardiaque globale et du nouvel appareil valvulaire aortique sera réalisée par échographie. Un examen neurologique complet sera réalisé à 5 jours, 3 mois et à 1 an de la procédure, incluant des scores MMS/MoCA et une IRM encéphalique. Une collection des données cliniques sera effectuée (facteurs de risque cardiovasculaires, traitements en cours).
Des échantillons sanguins seront prélevés de manière concomitante à l'examen neurologique pour l'étude des voies hémostatiques et de bio marqueurs potentiels (adipokines, vWF, etc.).
Pour les patients opérés de la valve aortique, le résidu opératoire ainsi qu'un prélèvement de tissu adipeux seront utilisés afin d'étudier le rôle du tissu adipeux dans le développement de la SAo.

La seconde partie du projet s'intéressera à une analyse génomique. Chez les patients opérés, les cusps de la valve aortique seront récupérés et coupés en deux : une partie pour l'analyse histologique et l'autre moitié pour l'étude du profil génétique. Les cusps seront congelés immédiatement à -80°C. Un profil transcriptomique sera obtenu pour chaque valve en utilisant des kits commerciaux pan génomiques. Une comparaison de ces profils entre les patients avec ou sans syndrome métabolique permettra d'établir des gènes dont l'expression est modulée par le syndrome métabolique. Le profil transcriptomique des globules blancs circulants de ces patients sera également établi et comparé aux profils valvulaires.
Notre hypothèse est que ces profils seront largement superposables. L'analyse transcriptomique sera enfin réalisée sur les globules blancs de patients traités par voie endovasculaire. L'impact du profil transcriptomique des globules sur les complications précoces et tardives du TAVI sera évalué.

La troisième partie du projet sera centrée sur le modèle lapin de sclérose aortique, précédemment validé par notre laboratoire. Un régime riche en cholestérol permettra le développement d'une sclérose aortique valvulaire et d'un syndrome métabolique chez ces animaux. Nous évaluerons l'impact d'une lésion tissulaire valvulaire induite par dilatation répétée endovasculaire sur le dysfonctionnement conséquent de la valve aortique et sur la prévalence d'évènements ischémiques cérébraux. Ces phénomènes seront analysés par échographie cardiaque et IRM encéphalique.
Le modèle de Folts (modèle de thrombogenèse artérielle) permettra d'analyser l'impact du syndrome métabolique sur la thrombogénécité artérielle au moment de la restauration du flux transvalvulaire aortique, par des techniques d'hémostase bien établies (analyse des multimères de vWF, expression antigénique et activité).

Résultats attendus et perspectives

Le but de ce projet clinique et expérimental est de caractériser l'impact du syndrome métabolique sur l'efficacité clinique des stratégies thérapeutiques actuelles de la SAo, via la modulation de voies hémostatiques spécifiques (facteur tissulaire et vWF). Nous nous attendons à une prévalence accrue de complications thromboemboliques cérébrales chez les patients atteints de syndrome métabolique suite aux procédures thérapeutiques.
Nous voulons étudier l'impact du syndrome métabolique et du profil transcriptomique des globules blancs circulants sur l'évolution clinique des bio-prothèses valvulaires aortiques et leur fonctionnement. Cela permettrait de mettre en place des stratégies thérapeutiques ciblées afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

Docteur Ahmed ELKALIOUBIE

Docteur Julien GUIHAIRE

Projet de Recherche à l'étranger du Dr Julien Guihaire
(Centre Chirurgical Marie Lannelongue / Université de Hambourg)

La fonction du ventricule droit a longtemps été méconnue voire sous-estimée. Certains le considèrent comme la "face cachée" du cœur. Il ne s'agit pourtant pas d'une cavité inerte destinée à alimenter la circulation pulmonaire. Le ventricule droit joue un rôle central dans la physiologie cardio-vasculaire. Il peut ainsi être touché par un certain nombre de maladies. L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie rare et grave qui aboutit inéluctablement à l'insuffisance cardiaque par dysfonction du ventricule droit. Actuellement aucun traitement pharmacologique ne permet de réverser le cours de cette pathologie. En l'absence de transplantation bi-pulmonaire ou cardio-pulmonaire réservée à un trop faible nombre de patients, les malades souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire vont décéder d'insuffisance ventriculaire droite et de ses complications.

Nous sommes parvenus à reproduire cette maladie chez l'animal au sein du Laboratoire de Recherche Chirurgicale du Centre Chirurgical Marie Lannelongue (Pr Elie Fadel) au Plessis Robinson (92350). Ces travaux nous ont permis de redéfinir les principales étapes et les critères de sévérité de la dysfonction du ventricule droit dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Nous souhaitons aller plus loin en explorant une nouvelle piste thérapeutique pour ces malades : la greffe de cellules souches pluripotentes induites (CSPi).

Grâce à une collaboration débutée en octobre 2012 avec le Pr Sonja Schrepfer de l'Université de Hambourg en Allemagne, nous allons bénéficier de l'expertise d'une équipe spécialisée dans la purification et l'application des cellules souches dans l'insuffisance cardiaque. Notre projet de recherche expérimentale vise à appliquer pour la première fois la greffe de CSPi dans l'insuffisance cardiaque droite. L'objectif principal de cette étude est de démontrer l'efficacité de ce traitement dans cette pathologie pour laquelle aucun traitement spécifique n'a fait à ce jour la preuve de son efficacité à long terme. Par une étude préclinique chez l'animal nous voulons également étudier la tolérance et apporter les preuves de l'absence de toxicité de ce traitement sur le myocarde ventriculaire droit. Ce projet se déroulera pendant 1 an de novembre 2012 à octobre 2013 au sein du laboratoire *Transplantation and Stem Cells Immunobiology (TSI Lab)* dirigé par le Pr Sonja Schrepfer à Hambourg.

Nous allons appliquer les CSPi sur un modèle murin d'insuffisance cardiaque droite. La viabilité de la greffe sera appréciée in vivo grâce à une méthode innovante unique en Europe : l'imagerie en bioluminescence. Grâce à une manipulation génétique, les cellules souches greffées sur l'animal pourront être repérée de manière non invasive et répétée. La figure 1 illustre un exemple d'imagerie en bioluminescence après injection au pli de l'aine gauche de cellules marquées chez la souris.

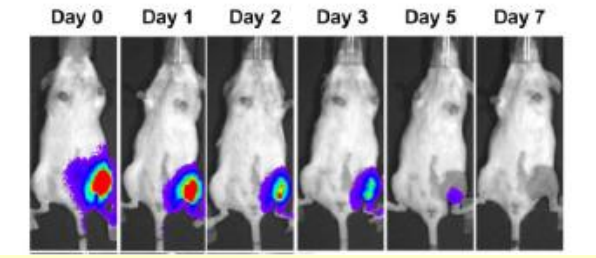


Figure 1. Imagerie en bioluminescence in vivo chez la souris.

Grâce à cette approche cellulaire régénérative nous avons pour but de pallier la perte de fonction d'un organe : le ventricule droit. Il s'agit d'une thérapeutique alternative à la transplantation d'organe dont le nombre de candidat est toujours plus nombreux tandis que le pool de donneurs d'organes n'augmente pas. L'objectif à moyen terme est d'ouvrir la voie à une nouvelle stratégie de prise en charge de l'insuffisance cardiaque droite : la médecine régénérative ou bio engineering.

Dr Julien GUIHAIRE

Docteur Nicolas LEYMARIE

Laboratoire de Recherche Chirurgicale du Centre Marie Lannelongue, dirigé par le Professeur Elie FADEL

OBJET DE L'ÉTUDE : Rôle des récepteurs cannabinoïdes 1 et 2 dans les lésions de rejet chronique d'allo transplantation cardiaque chez la souris.

Transplantation cardiaque et maladie coronaire du greffon

La transplantation cardiaque est le traitement de référence des patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale. L'efficacité des immunosuppresseurs permet actuellement une survie des patients de 80 à 90 % à un an de leur transplantation.

La survie à long terme des patients transplantés est malgré tout limitée par l'apparition inévitable de la « maladie coronaire du greffon » (MCG) correspondant à un rejet chronique d'origine immunologique du cœur transplanté.
Le diagnostic de la MCG est difficile car l'ischémie du cœur transplanté et donc désinnervé, ne se traduit ni par des douleurs thoraciques ni par des modifications électro cardiographiques typiques de l'ischémie myocardique. Et pour les patients atteints, il existe un risque important de mort subite ou de cardiomyopathie nécessitant une nouvelle transplantation.

La MCG est la première cause de décès des patients transplantés dans les 5 ans suivant la transplantation cardiaque et son incidence est estimée à 10 % par an. Les possibilités thérapeutiques de la MCG restent actuellement limitées et son évolution inexorable entraine la perte de près de 50 % des greffons cardiaques.

L'étude des mécanismes immunologiques à l'origine de la MCG et la découverte de nouvelles voies thérapeutiques est donc essentielle pour améliorer la survie des patients transplantés.

Modèle murin d'allo transplantation cardiaque hétérotopique

Le modèle animal utilisé pour étudier les phénomènes immunologiques liés à la transplantation cardiaque est la souris. Le cœur d'un donneur mâle est transplanté par microchirurgie sur les vaisseaux abdominaux d'une souris femelle receveuse (schéma 1).
La petite taille de la souris nécessite une technique opératoire rigoureuse qui doit être réalisée sous microscope. Mais l'utilisation de lignées de souris transgéniques, qui n'existent pas chez des animaux de plus grande taille, permet de caractériser précisément les mécanismes physiopathologiques du rejet chronique.

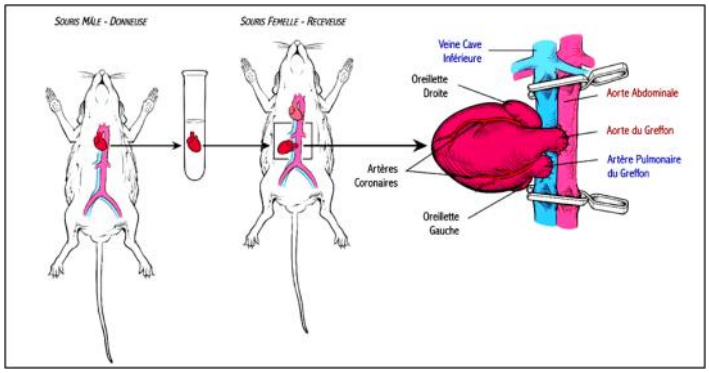
Voie des récepteurs cannabinoïdes et maladie coronaire du greffon

Le système cannabinoïde, notamment via ses récepteurs CB1 et CB2, joue un rôle important dans la régulation du système immunitaire. Ces récepteurs CB1 et CB2 sont présents dans de nombreux organes, en particulier dans le cœur et les vaisseaux. Les travaux de recherche réalisés au Centre Marie Lannelongue, en collaboration avec l'hôpital Paul Brousse, ont pour objectif d'étudier l'implication du système cannabinoïde dans les mécanismes immunologiques à l'origine de la MCG.
Nous évaluons également l'efficacité de nouveaux médicaments, un antagoniste du récepteur CB1 (SR141716A ou Rimonabant) et un agoniste du récepteur CB2, dans le traitement de la MCG. La régulation pharmacologique de système cannabinoïde pourrait ainsi limiter les phénomènes immunologiques et inflammatoires médiés par le système cannabinoïde et donc atténuer ou retarder l'apparition des lésions de rejet chronique. L'utilisation de la voie des cannabinoïdes comme nouvelle cible thérapeutique de la MCG pourrait donc

potentiellement avoir un impact majeur en santé publique en améliorant à long terme la survie des patients transplantés cardiaques.

Figure : Examen histologique d'un greffon atteint de rejet chronique, 1 mois après transplantation, montrant des lésions de fibrose myocardique (bleu).

Docteur Nicolas LEYMARIE



Docteur Emmanuel NOLY

Laboratoire de chirurgie expérimentale du Centre chirurgical de Marie Lannelongue, sous la direction du Professeur Elie FADEL

OBJET DE L'ÉTUDE : Etude du remodelage ventriculaire droit dans l'hypertension artérielle pulmonaire : comparaison d'un modèle par hyper débit à un modèle post-embolique chez le porc.

L'insuffisance cardiaque droite est définie par l'incapacité du ventricule droit à expulser le sang non oxygéné dans les poumons. Elle peut être la conséquence de nombreuses pathologies cardiaques (infarctus du myocarde, maladies valvulaires, insuffisance cardiaque gauche, cardiopathies congénitales…), pulmonaires (embolie pulmonaire, bronchopathie pulmonaire obstructive chronique…) ou systémiques. Elle signe toujours un tournant dans l'histoire de la maladie et elle est considérée comme un facteur de gravité.

L'insuffisance cardiaque droite est responsable de nombreux symptômes altérant la qualité de vie comme les œdèmes des membres inférieurs, l'essoufflement, la mauvaise tolérance à l'effort et elle peut entrainer la mort par trouble du rythme cardiaque. Dans les conditions physiologiques normales, la pression dans le réseau veineux, le ventricule droit et dans l'artère pulmonaire est basse (inférieure à 15 mmhg). Il existe de nombreuses pathologies qui entrainent une augmentation de ces pressions. On appelle cela l'hypertension artérielle pulmonaire qui est définie par une élévation de pression supérieure à 25 mmhg dans l'artère pulmonaire. La conséquence est une augmentation du travail fourni par le ventricule droit qui doit s'adapter à ces nouvelles conditions de pression élevée. Ce phénomène d'adaptation est limité. Lorsque l'augmentation de pression persiste, le ventricule droit va s'épuiser et ne sera plus en mesure d'éjecter le sang correctement. C'est l'insuffisance cardiaque droite chronique.

Bien que cette pathologie soit connue depuis longtemps, les mécanismes responsables de la défaillance chronique du ventricule droit ne sont pas encore bien connus. Lorsque le ventricule droit est soumis à une surcharge de travail comme l'hypertension artérielle pulmonaire, il ne développera une défaillance que dans certains cas.

Le but de notre travail au cours de cette année de recherche au laboratoire de Marie Lannelongue sera de créer deux modèles de cochons atteints d'hypertension artérielle pulmonaire d'étiologie différente et de comparer le comportement du ventricule droit dans chacun de ces modèles. Le premier est un modèle d'hypertension artériel post-embolique, c'est à dire par obstruction des vaisseaux pulmonaires par des thrombus envoyés directement dans l'artère pulmonaire. Ce modèle est déjà très utilisé au laboratoire. Le second est un modèle de shunt artériel gauche-droit, c'est à dire de passage de sang oxygéné à forte pression dans l'artère pulmonaire (par transposition de l'artère sous clavière gauche dans l'artère pulmonaire comme représenté sur le schéma 1). Les cochons sont opérés sous anesthésie générale, par thoracotomie gauche.

L'évaluation de la fonction du ventricule droit sera réalisée par échographie, par mesure des débits cardiaques et par l'évaluation de la capacité du ventricule droit à se contracter (courbes pression-volume). Les cochons seront gardés pendant 15 semaines à l'issue desquelles ils seront sacrifiés pour l'analyse du tissu cardiaque et pour la recherche de molécules expliquant la survenue de la défaillance. Les résultats obtenus sur les deux modèles seront comparés.

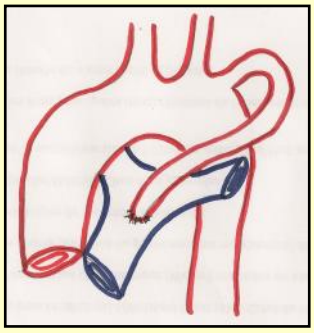


Schéma 1 : réalisation d'un shunt 'gauche-droit' par transposition de l'artère sous-clavière droite dans le tronc de l'artère pulmonaire. Le flux sanguin va être augmenté dans le lit vasculaire pulmonaire entrainant une hypertension artérielle pulmonaire par hyper débit.

L'étude s'achèvera en octobre 2012 et nous vous présenterons les résultats de ce travail d'ici la fin de l'année.

Je tiens à remercier vivement l'ADETEC pour la participation active à ce projet de recherche que nous mènerons avec un grand plaisir.

Docteur Emmanuel NOLY

Docteur Giovanni Vito RUGGIERI

Service de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
CHU Pontchaillou - RENNES, s/c du Professeur J.Ph VERHOYE

OBJET DE L'ÉTUDE : Analyse tomodensitométrique par segmentation de la dégénérescence d'une bioprothèse en position aortique.

Le docteur RUGGIERI nous a présenté le thème de son étude dans le bulletin précédent (N° 32) auquel nous vous suggérons de vous reporter.

Docteur Matthieu GLORION

Laboratoire de chirurgie expérimentale de Marie-Lannelongue, dirigé par le Professeur Elie FADEL

OBJET DE L'ÉTUDE : « l'évaluation de l'utilisation d'un transporteur d'oxygène dans un modèle porcin de perfusion ex-vivo longue durée de greffon pulmonaire »

La transplantation pulmonaire lancée dans les années 80 s'est avérée être une révolution dans le traitement de nombreuses atteintes pulmonaires gravissimes jusque là mortelles. Malgré les progrès en matière de préservation d'organes, l'ischémie reste l'un des facteurs limitant à l'amélioration des résultats qui restent marqués d'une lourde morbi-mortalité post opératoire.

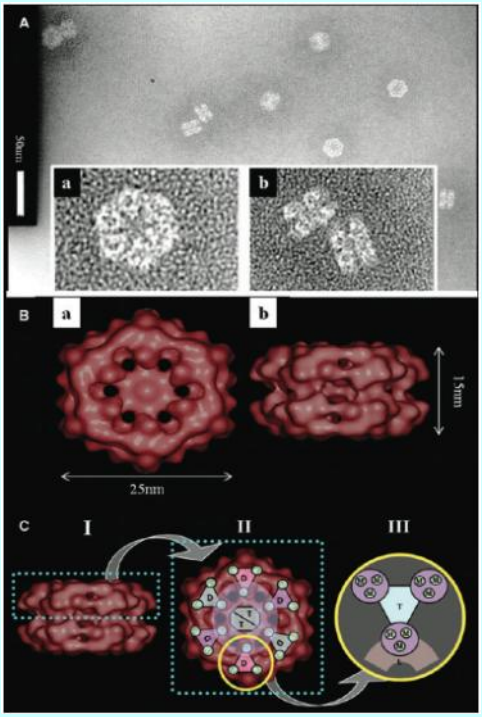
La défaillance primaire du greffon (DPG) en est la cause principale, elle survient dans 20 à 35% des cas. Elle se caractérise principalement par l'apparition dans les 72 premières heures d'un œdème lésionnel altérant fortement la fonction pulmonaire et les échange gazeux. Les DPG sévères sont associés à une mortalité de près de 50% dans les 30 premiers jours post opératoires. Par ailleurs, des données récentes montrent une corrélation entre la DPG et la mauvaise fonction des greffon à long terme. La DPG est d'étiologie multifactorielle, mais il semble que les lésions d'ischémie-reperfusion y jouent un rôle central.

Actuellement, la préservation pulmonaire est réalisée au moyen de solution dites « extracellulaire » (potassium élevé, sodium bas) comme le Pefadex® (vitrolife) ou le celsior®. Ces solutions sont perfusées dans l'artère pulmonaire et permettent de « laver » le poumon au moment du prélèvement. Leur rôle est d'assurer une préservation de l'organe qui sera maintenu dans le froid à 4°C.

La **molécule hémarina** est une hémoglobine extracellulaire d'un invertébré marin : Arenicola Marina. Cette macro-protéine de 3600 Kda est constituée de multiples complexes de chaines de globine protégeant chacune un hème.

Elles sont organisées en un volumineux complexe hexagonal bicouches extracellulaire et présentent une absence de caractères immuns. Cette molécule est capable de fixer de manière réversible jusqu'à 156 molécules d'O2 qu'elle peut relarguer sans effecteur allostérique, dans une gamme de température allant de 4°C à 37°C. Cette macro-protéine possède de plus une activité anti-oxydante.

L'ensemble de ces caractéristiques fait que cette molécule semble être très intéressante en préservation d'organe. Son étude récente en préservation rénale en adjonction au liquide de préservation a montré une meilleure reprise de fonction du greffon et une diminution des lésions histologiques de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire.



Notre étude cherche à évaluer l'utilisation en préservation pulmonaire de cette molécule afin de diminuer les lésions d'ischémie reperfusion.

Notre modèle d'étude est celui d'une allo transplantation mono pulmonaire gauche chez le porc large white, après une période d'ischémie froide à 4°C de 24h. Nous comparerons 4 groupes de 5 sujets. Un groupe avec une solution de préservation de référence, le perfadex, deux groupes avec des dosages différents de la molécule hémarina et un groupe témoin où nous ne ferons qu'une thoracotomie.

Nous réaliserons un prélèvement bi-poumon puis une greffe mono pulmonaire gauche après 24h de préservation statique. Nous ferons une étude histologique et moléculaire sur le poumon droit lors de la période d'ischémie ainsi qu'une étude physiologique, histologique et moléculaire sur le poumon gauche après transplantation et reperfusion pulmonaire.

Nous espérons ainsi montrer un intérêt de l'utilisation de la molécule Hémarina en préservation pulmonaire pour diminuer l'occurrence et la sévérité des lésions d'ischémie reperfusion.

Docteur Matthieu GLORION

Appel aux bonnes volontés

Vous souhaitez être encore plus utile à l'ADETEC et participer bénévolement à sa gestion, contactez-nous.

Tél : 01.45.06.63.56 ou assocadetec@aol.com

Merci d'avance

ÉVOLUTION DU SITE INTERNET DE L'ADETEC

Daniel GREVOUL

Au cours de l'année 2012, Daniel GREVOUL a bien voulu accepter le pilotage de l'actualisation du site internet de l'ADETEC :

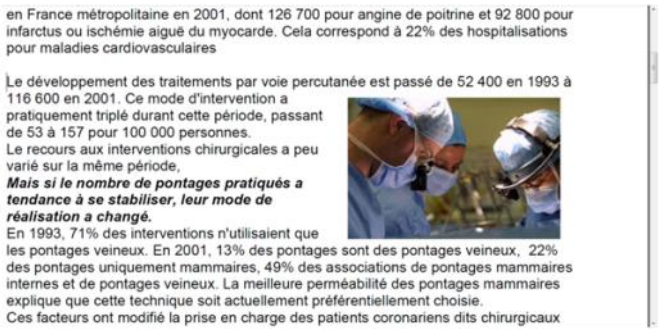
www.adetec.eu

Dans ce but, le docteur Emmanuel LANSAC a accepté de prendre à sa charge la surveillance de l'ensemble des données médicales du site.

Ils se sont immédiatement mis à la tâche, en liaison avec notre administrateur du site qui héberge nos données.

En ce qui concerne le fonctionnement de l'outil, il est en ce moment mis en œuvre plusieurs dispositions qui, toutes, **privilégient la sécurité et le secret des informations contenues dans notre fichier « adhérents ».** Il s'agit :

- d'accéder directement au site via un « flashcode » (P1)
- d'améliorer la qualité des photos et des vidéos,
- de faciliter leur accès en les intégrant dans les textes eux-mêmes (plutôt que les regrouper dans un onglet unique comme c'est le cas actuellement), ce qui permettra d'aboutir à la présentation suivante (voir exemple)
- de faciliter l'accès du site sur Smartphones
- de faciliter le dialogue avec l'ADETEC



en France métropolitaine en 2001, dont 126 700 pour angine de poitrine et 92 800 pour infarctus ou ischémie aiguë du myocarde. Cela correspond à 22% des hospitalisations pour maladies cardiovasculaires

Le développement des traitements par voie percutanée est passé de 52 400 en 1993 à 116 600 en 2001. Ce mode d'intervention a pratiquement triplé durant cette période, passant de 53 à 157 pour 100 000 personnes.
Le recours aux interventions chirurgicales a peu varié sur la même période,
Mais si le nombre de pontages pratiqués a tendance à se stabiliser, leur mode de réalisation a changé.
En 1993, 71% des interventions n'utilisaient que les pontages veineux. En 2001, 13% des pontages sont des pontages veineux, 22% des pontages uniquement mammaires, 49% des associations de pontages mammaires internes et de pontages veineux. La meilleure perméabilité des pontages mammaires explique que cette technique soit actuellement préférentiellement choisie.
Ces facteurs ont modifié la prise en charge des patients coronariens dits chirurgicaux

Exemple 1 : extrait d'une page du nouveau site

Par ailleurs, des liens seront mis en place avec, notamment, les outils du service de chirurgie cardiaque du CHU de Rennes.

Ultérieurement, nous pensons que le développement d'internet auprès de nos adhérents nous permettra de créer un dialogue permanent entre l'ADETEC et ses adhérents.
Par exemple, cela pourrait permettre le transfert de données (convocations et votes, comptes-rendus, bulletins, nouvelles médicales, voire reçus fiscaux, etc ..). Pour cela, nous avons besoin de connaître l'adresse internet du plus grand nombre possible d'adhérents. **Merci donc de nous les transmettre systématiquement avec vos bulletins de cotisation.**

AIDE MÉMOIRE

C'est grâce à vous, à vos cotisations, vos dons (ce supplément que vous rajoutez volontairement à vos cotisations) et vos donations sous forme de legs ou d'assurance-vie que l'ADETEC peut assurer son fonctionnement, votre information et, par dessus tout, le financement de ses diverses activités (bourses d'études, subventions destinées au financement de la recherche dans le domaine de la chirurgie cardio-vasculaire ou à des associations entrant dans le cadre de notre objet social, …).

Nous joignons systématiquement le bulletin de versement ci-dessous destiné à ceux à qui cet aide-mémoire peut être utile. Bien évidemment, s'il ne vous concerne pas car vous avez déjà acquitté votre cotisation 2012, merci de ne pas nous en tenir rigueur.

✂ -

COTISATION ou DON 2012

MERCI DE NOUS SIGNALER TOUT CHANGEMENT D'ADRESSE

M. / Mme ..... *Prénom* .....

Adresse : .....
..... *Tél :* .....
Code Postal : ..... *Commune* : .....
Courriel : .....

Soutient l'action de l'ADETEC et **renouvelle sa cotisation ou fait un don supplémentaire au titre de l'année 2012 (dont 66% sont fiscalement déductibles de l'Impôt sur le Revenu)** ☐

et fait parvenir le chèque joint de € .....

en qualité de membre actif (40 € recommandés) ☐

ou de membre bienfaiteur (150 € ou plus) ☐

Envoyer chèque et bulletin à l'adresse suivante :
ADETEC 1 Place Marcel Legras 92150 SURESNES
Tél : 01 45 06 63 56 Mail : assocadetec@aol.com