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

OCTOBRE 2013

BULLETIN DE LIAISON N° 35

Pour la recherche
contre les maladies
cardio-vasculaires

Pr Daniel GUILMET

Dr Jean BACHET

www.adetec-cœur.fr

BUREAU
Président d'Honneur : Pr Daniel GUILMET
Président : Docteur Jean BACHET
Secrétaire Général : M. Georges MALGOIRE
Trésorier : Mme Annie-France LOGEZ
Communication : Mme Christiane PROVOST

VICE-PRÉSIDENTS
Membres du COMITE SCIENTIFIQUE
Dr Hakim BENAMER
Dr Mathieu DEBAUCHEZ
Dr Gabriel GHORAYEB
Dr Emmanuel LANSAC
Dr Philippe de LENTDECKER
Pr Jean-Philippe VERHOYE

COMITÉ D' EXPERTS
Dr Claude DUBOIS (Conseiller du Président)
M. Jean-Philippe FOURLON (Finances)
Dr Bertrand GOUDOT (Conseiller du Président)
M. Daniel GREVOUL (Reportages et site internet)
M° Georges GUIGNAND (Dons et Legs)
Mme Marie Loïc PENET (Secrétariat)
Mme Laurence WATINE (Communication)

SOMMAIRE

PASSAGE DU RELAIS

Le Docteur Jean BACHET

LA VIE DE L'ADETEC EN 2013

INSTITUT DES MALADIES VALVULAIRES

NOS BOURSIERS
- Dr Ahmed ELKALIOUBIE
- Dr Marie AYMAMIE
- Dr Nicolas LEYMARIE
- Dr Julien GUIHAIRE
- Dr Benjamin SARFATI

Passage du relais

Mesdames, Messieurs , chers Amis,

J'ai créé l ' ADETEC en 1971 avec Alain SISTERON, chirurgien vasculaire lyonnais et Iradj GANDJBAKHCH.

Ainsi, nous avons pu aider, pendant 42 années, la recherche dans le domaine cardio-vasculaire, et ce, grâce aux cotisations et aux donations de tous les patients qui nous ont soutenus.

Aujourd'hui, j'ai décidé de transmettre mon titre de Président, tout en restant Président d'Honneur.

J'ai donc demandé au docteur Jean BACHET qui a été mon fidèle collaborateur à l'hôpital Foch pendant plus de 30 ans, d'accepter la Présidence de cette association à laquelle je reste très attaché.

Je suis certain qu'il apportera un nouveau souffle à l ' ADETEC.

Pour ma part, je continuerai à m'intéresser à son bon fonctionnement et je serai présent à toutes les réunions du bureau ainsi qu' aux Assemblées Générales.

A tous, j'adresse mes plus chaleureux remerciements et mon indéfectible amitié.

Daniel GUILMET

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

BIENVENUE AU Dr JEAN BACHET, NOTRE NOUVEAU PRESIDENT

Chers Adhérents, Chers amis,

Monsieur le Professeur Guilmet, Fondateur de l'ADETEC et Président de cette association depuis 42 ans a décidé de mettre un terme à cette fonction et m'a sollicité pour lui succéder dans cette charge.

Le conseil d'administration du 24 septembre dernier a approuvé son choix et m'a officiellement désigné comme nouveau Président de l'ADETEC, étant entendu que cette nomination doit être ratifiée par la prochaine Assemblée Générale.

Pour ceux d'entre vous qui ne me connaissent pas, je précise que mes liens avec Monsieur Guilmet sont très anciens puisque je fus interne dans son service de l'Hôpital Foch en 1974 et ensuite Chirurgien assistant puis titulaire dans le dit service de 1975 à fin 1999.
J'ai ensuite poursuivi ma carrière chirurgicale à l'Institut Mutualiste Montsouris jusqu'en 2008, date à laquelle, forcé par l'âge de la retraite mais désireux de poursuivre mon activité je suis parti exercer la chirurgie cardio-vasculaire à l'étranger pendant plus de cinq ans.

Mais les liens qui m'attachent à Monsieur Guilmet sont d'un ordre plus fort qu'une simple cohabitation dans le même service pendant 25 ans. Il fut en effet mon maitre au sens que l'on donnait autrefois à ce terme dans l'artisanat le plus noble et que l'on avait adopté en médecine. Je crois pouvoir dire, après tant d'années, qu'il nous a passé ses façons de faire et que, tout talent personnel mis à part, c'est , grâce à son enseignement et à l'aune de son exemple, que j'ai toujours conçu la chirurgie cardio-vasculaire.

Par ailleurs, pendant toute ma carrière, j'ai eu à cœur de développer une assez importante activité didactique et scientifique et de publier de nombreux articles dans les revues nationales et surtout internationales de notre spécialité.
Ceci m'a conduit à être associé à l'activité de sociétés savantes internationales et en particulier à celle de l'European Association for Cardio-Thoracic Surgery et de l'European Journal of Cardio-Thoracic Surgery dont je suis depuis l'an 2000 « Associate Editor » chargé de la chirurgie des gros vaisseaux, ce qui m'a permis (et me permet encore) de diffuser les idées et les techniques que nous développâmes, entre autres, à Foch avec, bien souvent, le soutien matériel de l'ADETEC.

Car, dès mon arrivée à Foch, je fus, avec mes collègues et amis, associé aux activités de l'ADETEC. L'Association est donc pour moi une vieille connaissance dont j'ai vécu les hauts et les bas, les tribulations et les succès.

Depuis un grand nombre d'années, grâce au dévouement , à la compétence et à la perspicacité d'un conseil d'administration entouré d'un Comité d'Experts talentueux, ainsi que d'un secrétaire général particulièrement efficace, mais grâce aussi à la générosité de tous ses adhérents, l'ADETEC fonctionne et fonctionne bien. Je ne peux que souhaiter que ce bon fonctionnement perdure et que l'ADETEC se développe encore, si possible, en s'associant à d'autres services chirurgicaux universitaires ou non, parisiens ou provinciaux .

Je n'ai pas besoin de dire que je suis très flatté par la nomination dont je suis l'objet bien que je ne sois pas certain de pouvoir assumer les charges et les devoirs que cette fonction implique avec la même constance, le même dévouement, la même sage autorité, que mon prédécesseur. Je m'y efforcerai.

Jean BACHET.

LA VIE DE L'ADETEC EN 2013

Par Georges MALGOIRE (Secrétaire Général)

Chers amis, bonjour,

Après avoir créé l'ADETEC en 1971 et après en avoir assuré avec efficacité et générosité la présidence durant 42 ans, le Professeur Daniel GUILMET passe le relais à son ami de toujours, le docteur Jean BACHET.

Que pouvons-nous lui dire d'autre que MERCI ?

- Merci d'avoir géré l'association avec autant de gentillesse envers tous, anciens confrères et anciens opérés.
- Merci pour le dynamisme des activités qu'il a animées au sein de son conseil d'administration, de son comité scientifique, de ses réseaux d'amis, tous entièrement bénévoles.
- Merci d'avoir réuni autour de lui plus de 2.500 adhérents inscrits et de généreux donateurs conscients de la qualité des services rendus et de l'utilité des buts poursuivis.
- Merci pour la santé de la situation financière de l'ADETEC qu'il laisse à son successeur.

Nous souhaitons au docteur Jean BACHET de poursuivre dans la même voie. Il sait qu'il peut compter sur nous tous, administrateurs, animateurs de l'association et sur vous tous, anciens opérés du cœur devenus de fidèles adhérents et donateurs de l'ADETEC.

L'année 2013 est loin d'être terminée, néanmoins les activités de l'ADETEC sont, grâce à vous tous, nombreuses et utiles.

Citons notamment :

- La mise en train de relations efficaces avec le CHU de Rennes. C'est ainsi que le Professeur VERRHOYE a organisé le congrès de la chirurgie de l'aorte qui se tiendra courant octobre durant trois journées à St Malo.
  Le Professeur GUILMET en assurera la présidence d'Honneur compte tenu de l'expérience qui est la sienne dans le délicat domaine de la chirurgie de la crosse aortique dont il a été l'un des précurseurs en France.
  Une soirée de gala est organisée au sein de l'Abbaye du Mont-St-Michel dont les bénéfices seront attribués à l'ADETEC.
- La collaboration avec le Centre de réadaptation cardiaque des Grands Prés (à Villeneuve St Denis) qui va permettre à l'ADETEC de se faire mieux connaître des récents opérés du cœur, en convalescence dans ce centre médical.
- Le financement par l'ADETEC d'une fraction notable du prix d'achat d'un appareil d'écographie 3 dimensions destiné à l'Institut des Maladies Valvulaires, équipement dont l'efficacité est tout à fait remarquable dans la chirurgie des valves.
- La poursuite du financement des recherches dans le cadre du projet CAVIAAR dont l'objet est de définir dans quel cas il peut être préférable de réparer ou de changer une valve cardiaque pour des patients en insuffisance valvulaire.
- La poursuite du financement de bourses d'études à de jeunes médecins qui se destinent à la chirurgie cardio-vasculaire. En 2013, nous allons encore pouvoir aider 6 ou 7 boursiers qui, dans le cadre du cursus normal de leurs études, doivent effectuer une année ou plus de stage non rémunéré au sein d'un laboratoire de recherche notoire.
- La poursuite des aides récurrentes que nous apportons tous les ans à la Maison de Parents afin d'aider cet organisme à financer les frais de fonctionnement de l'établissement hôtelier qui accueille des familles d'opérés.
- L'aide à l'association du syndrome de Marfan, maladie rare qui entraîne généralement une grave affection cardiaque.

COTISATIONS, DONS ET LEGS 2013

- Le montant total des cotisations de l'année devrait être voisin de celui réalisé au cours de l'année précédente, à savoir de l'ordre de 95.000 €, auxquels pourraient s'ajouter environ 15.000 € de dons divers, provenant en particulier de la soirée au Mont St Michel ainsi que du Centre de réadaptation cardiaque des Grands Prés.
- Par ailleurs, plusieurs legs sont en cours de liquidation, dont 2 nouveaux qui viennent de nous être attribués par de généreux donateurs. Nous avons une pensée reconnaissante à leur adresse.
  Toutefois, compte tenu des formalités de liquidation souvent complexes, nous pensons que le montant effectivement réalisable cette année ne devrait pas dépasser le chiffre de 150.000 €.
  Nous tenons à remercier M° Georges GUIGNAND pour l'aide bénévole qu'il nous apporte à la gestion de ces délicats dossiers.

SITUATION FINANCIERE

- Bien évidemment, nous sommes toujours très attentifs à gérer avec prudence tous les postes de dépenses de l'association. Rappelons à ce sujet que l'ensemble des dirigeants, administrateurs et experts associés sont tous bénévoles. Seule une secrétaire permanente est salariée.
- Ainsi, au cours de l'année 2013, les frais de gestion devraient demeurer au même niveau que précédemment (hors inflation des coûts).
- Compte tenu des legs que nous pensons pouvoir liquider au cours de l'année, il est probable que la Trésorerie Nette en fin d'année avoisinera le chiffre de 700.000 €, somme qui devrait nous permettre de poursuivre notre politique de subventions engagées au bénéfice du projet CAVIAAR (60.000 € par an), des boursiers et aides récurrentes (Maison de Parents, Marfan, ..), mais également d'engager d'autres projets sur lesquels se penche en permanence notre Comité scientifique en liaison avec les services compétents de l'Hôpital Foch à Suresnes, de l'IMM à Paris, du CHU de Rennes et désormais du Centre de réadaptation cardiaque des Grands Prés.
- Enfin, notons que nous entreprenons de multiplier les contacts avec d'autres centre chirurgicaux ou de réadaptation afin de pouvoir présenter l'ADETEC à un nombre toujours plus grand d'opérés du cœur.
- Sans omettre, bien entendu, le nouveau site internet de notre association : **« adetec-cœur.fr »,** que Daniel GREVOUL enrichit en permanence avec l'aide de chirurgiens de l'IMM et au travers duquel les internautes pourront dialoguer avec l'ADETEC.

L'INSTITUT DES MALADIES VALVULAIRES

(Exposé du docteur Marie-Christine MALERGUE lors de l'Assemblée Générale de l'ADETEC)

Bonjour à vous tous,

Je m'appelle Marie-Christine MALERGUE.

J'ai beaucoup travaillé en chirurgie cardiaque et dans cette maison avant qu'elle ne soit en ces lieux.
Ma spécialité, c'est l'imagerie cardio-vasculaire et c'est une grande chance pour moi de rejoindre ce groupe. J'ai une ambition magnifique qui est de créer un institut, en plus de notre institut de chirurgie traditionnelle qui est vraiment orienté vers les maladies valvulaires. Les valvulopathies sont des pathologies qui restent très fréquentes et il y a un engouement et des évolutions technologiques qui nous permettent désormais de traiter ces patients, en particulier des rétrécissements aortiques classiques. On vous a parlé de la possibilité de mettre des endoprothèses sans faire de sternotomies classiques et puis de réparer des valves. Emmanuel Lansac en est un grand témoin et acteur. Pour un chirurgien, on a envie de réparer des valves et pas de remplacer des valves par des prothèses.

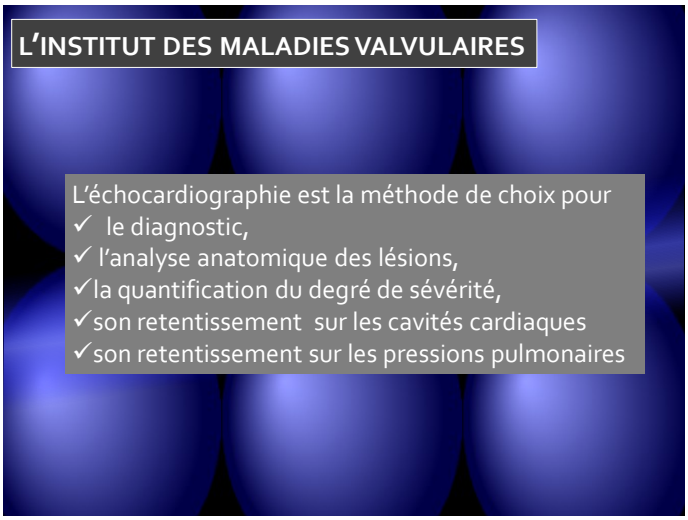
Pour tourner autour des valves, il nous faut un outil indispensable qui est l'échocardiographie. C'est une technique très disponible, qui n'est pas très onéreuse, qui est totalement inoffensive, que l'on peut répéter et transporter au pied du lit du malade, c'est quelque chose d'extrêmement routinier maintenant dans notre approche des patients, quels qu'ils soient.

Mais pour cela, il nous faut de très bonnes machines. Je vais essayer de vous convaincre de l'intérêt d'avoir acquis cette machine qui a l'avantage de donner une échographie en trois dimensions.

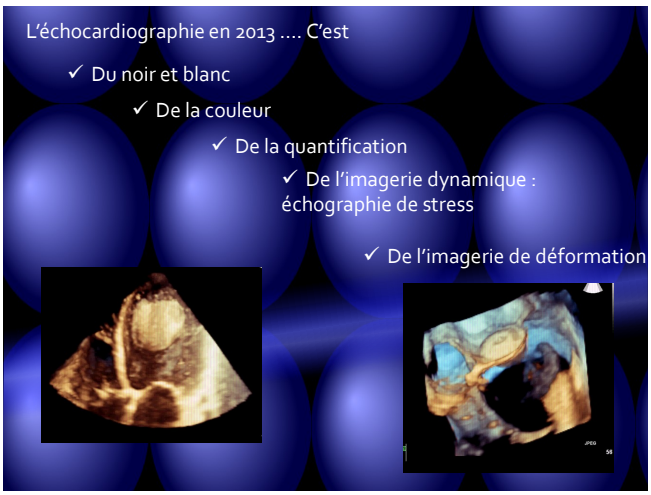
Il y a deux approches habituelles pour l'échocardiographie : soit une approche transthoracique, absolument pas invasive, où l'on pose simplement la sonde sur le thorax et, grâce à la physique des ultrasons on va récupérer un écho du cœur, en mouvement, en dynamique. Ce n'est pas une image figée, comme un scanner, c'est une image qui est vivante. Quand on ne voit pas tout ce que l'on veut, et bien on passe par voie trans-œsophagienne, c'est-à-dire qu'on met une sonde, comme un fibroscope dans l'œsophage sous anesthésie locale ou générale, qui va nous permettre de nous rapprocher du cœur, l'œsophage étant comme une autoroute qui passe derrière le cœur et qui nous met à proximité immédiate des structures qu'on ne verrait pas par voie transthoracique.

Cela nous permet de faire le diagnostic des valvulopathies, d'en faire une analyse anatomique, en mouvement, et ça c'est formidable, de quantifier le degré de sévérité. La valve est entourée d'un cœur et d'un muscle et cela nous permet d'évaluer le retentissement de cette valvulopathie sur l'ensemble des cavités cardiaques gauche et droite et sur les pressions pulmonaires.

Pourquoi une échographie tridimensionnelle ? Voilà un monument que vous reconnaissez bien, la Tour Eiffel, mais quand on le regarde par en-dessous on n'a aucune visibilité, on ne sait pas comment il est fait. Et quand on le regarde par au-dessus, c'est encore pire !



Et bien ce dont on a besoin pour la pyramide du cœur, c'est d'avoir une cinétique et une appréciation tridimensionnelle et dans sa totalité. Ce que l'on veut voir, c'est une tour Eiffel en noir et blanc, mais on veut aussi la voir en couleur ; c'est quoi la couleur en échographie ? C'est les flux, c'est le sang qui passe au travers des valves et des cavités, et en dynamique on va pouvoir évaluer les flux, est-ce qu'ils sont normaux, est-ce qu'ils sont fuyants, est-ce qu'il y a des rétrécissements au niveau des valves, et ça, c'est l'écho doppler tridimensionnel. Et puis on va pouvoir faire des mesures en temps réel et en tridimensionnel et ça, ce ne sera pas de l'à peu près.



Ici vous avez un ventricule gauche ; vous voyez au milieu du ventricule gauche une grosse masse : c'est un thrombus. On a pu découper à partir d'un « full volume », c'est-à-dire d'une acquisition complète du volume, on peut découper ce ventricule comme on souhaite et voir à l'intérieur ce qui se passe. Ici, vous avez une échographie trans-œsophagienne tridimensionnelle. Si vous voyez un trou au milieu d'une cloison, cela s'appelle une communication inter-auriculaire ; et puis vous avez ici la fermeture de cette communication avec une endoprothèse que l'on a pu glisser dans le cœur. On a pu traverser le septum,

oblitérer, prendre en sandwich ce defect et fermer de façon non invasive une communication inter-auriculaire. Associée à cette imagerie couleur, noir et blanc, tridimensionnelle, on a maintenant la possibilité d'analyser la déformation du tissu, et ça c'est très intéressant, parce qu'on peut voir et suivre un bout de myocarde et voir comment il se déforme dans le temps, et ça, ça va nous donner beaucoup d'informations, en particulier sur des valvulopathies sévères qui ne sont pas symptomatiques et ça va nous aider pour le choix de la chirurgie.

Voilà ce que va voir le chirurgien. Un chirurgien, quand on lui montre un écho trans-œsophagien tridimensionnel, et bien il est exactement chez lui. C'est-à-dire qu'il est dans la vue qu'il a quand il ouvre un thorax. C'est ce que l'on appelle une « vue chirurgicale », et il va être au-dessus de la valve. On va pouvoir lui décrire les différents segments anatomiques de cette valve mitrale, on va pouvoir discuter avec lui pour savoir si cette valve est réparable, ce qui est souvent le cas, et surtout quels sont les gestes spécifiques qu'il va faire pour améliorer cette valve sans la changer. Donc un apport essentiel pour la plastie mitrale.
Voilà un autre aspect de valve qui est complètement différent où il y a comme une espèce d'exubérance du tissu valvulaire ; et là on va pouvoir lui dire que non seulement le tissu est exubérant mais aussi de combien il l'est. Est-ce que c'est toute la valve ? Est-ce que ce n'est qu'une partie de la valve ? Et cela va être essentiel pour son modèle de chirurgie. Par contre, quand on lui montre une valve comme ça, on est au-dessus de la valve, c'est une vue de l'oreillette gauche, en face, « vue d'avion », et bien on a une valve qui est complètement calcifiée, qui ne s'ouvre pas, et là on sait qu'on ne pourra pas modifier la géométrie de cette valve et qu'on sera obligé de la changer. Donc un apport essentiel dans la décision thérapeutique.

Voilà également la valeur de l'échographie tridimensionnelle au bloc opératoire : le chirurgien a fait son acte ; on a discuté auparavant des lésions, il a appliqué, il a modifié, sans changer la valve, il l'a plastifié, et nous, au bloc, on va être capable au déclampage de voir si son geste est parfait ; s'il ne l'est pas totalement, et bien de lui préciser l'endroit où la valve fuit pour qu'on puisse adapter un geste complémentaire avant que le malade ne sorte du bloc opératoire. Une autre indication majeure, ce sont les prothèses valvulaires mitrales, et là, on a une visualisation qui est vraiment magique des valves : vous avez ici l'anneau de la valve, la prothèse, les points du chirurgien et, à l'intérieur, vous avez les deux petites ailettes qui s'ouvrent.

Ces deux prothèses qui sont actuellement les plus classiques, dites prothèses de St Jude et quand il y a un élément anormal qui s'insère sur l'anneau, comme un caillot par exemple, l'écho 3D va permettre de façon extrêmement simple de faire le diagnostic ; de même que des complications possibles que sont les désinsertions de prothèses et là on a un moyen de quantification que l'on n'avait absolument pas sur les imageries bidimensionnelles classiques. Donc un apport essentiel sur les dysfonctions de prothèses. L'échographie à l'effort, c'est un élément fondamental de l'évaluation valvulaire puisque ça va nous permettre dans la vie de tous les jours d'évaluer la tolérance à l'effort de ces valvulopathies, de révéler des patients qui se disent asymptomatiques mais qui, en définitive, dés qu'on leur demande un effort ne sont pas capables de le faire, et cette évaluation à l'effort, non seulement va nous donner des renseignements cliniques sur la vie de tous les jours du patient, mais va nous permettre de quantifier les modifications et de la valve et du ventricule en réponse à l'effort, et ça va naturellement nous aider au choix thérapeutique, c'est-à-dire éventuellement un remplacement valvulaire aortique chirurgical classique ou, comme vous le savez, la possibilité maintenant de mettre des endoprothèses.

C'est pour tout cela que je vous remercie infiniment.

Docteur Marie-Christine MALERGUE

Etude CAVIAAR et registre international AVIATOR

Par le docteur Emmanuel LANSAC

Evaluation de la réparation valvulaire aortique :
Etat des lieux en 2013

Depuis Juillet 2013, le registre international AVIATOR est ouvert, sous l'égide de la "Society of Heart Valve Disease"/ AVIATOR. Son objectif est de collecter les données pré-, per- et post-opératoires des patients opérés d'un anévrisme de l'aorte ascendante ou d'une insuffisance aortique afin d'avoir une large base de travail permettant d'évaluer les critères de réparation ou de remplacement des valves aortiques dystrophiques, ainsi que d'affiner les indications opératoires.

Les données sont collectées sur un cahier électronique sécurisé et anonymisé, mis en ligne pour les investigateurs. Ce recueil est transparent et ouvert à tous les investigateurs, sous réserve qu'ils s'engagent à partager leurs expériences, y compris les complications. Les patients sont informés de leur participation à ce travail de recherche scientifique et signent une autorisation.

Un rapport annuel d'activité, à la fois quantitative et qualitative, sera publié et présenté aux congrès de la société européenne de chirurgie cardio-thoracique (EACTS) et de la société de chirurgie valvulaire.

La technicienne de recherche clinique ((Loubna AYOUR) recrutée grâce au soutien financier de l'Adetec a commencé à colliger les données cliniques et échographiques des patients pour AVIATOR. En parallèle, elle assure la collecte de données des patients de CAVIAAR dont le suivi moyen approche les 4 ans (minimum : 2 ans-maximum 6 ans).

L'étude CAVIAAR est un travail de longue haleine, puisque les données opératoires des 260 patients (130 conservations, 130 Bentall) viennent juste d'être analysées. Les premiers résultats laissent à penser que malgré une intervention plus longue et plus complexe, la morbi-mortalité opératoire de la réparation valvulaire aortique est identique à celle du remplacement valvulaire dans l'intervention de Bentall. Nous espérons être en mesure de faire une présentation plus détaillée dès début 2014. Restent à évaluer la durabilité de la réparation valvulaire, avec une première évaluation prévue à 3 ans que nous sommes impatients de découvrir (échéance prévue : novembre 2014).

Merci à l'ADETEC pour son soutien essentiel.

LES RECHERCHES DE NOS BOURSIERS

Modulation, par le syndrome métabolique, de la réponse au traitement de la sténose aortique

Par le docteur El KALIOUBIE
(Université de Lille 2)

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.

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 comparés aux profils valvulaires. Notre hypothèse est que ces profils seront largement superposables. L'analyse transcriptomique sera enfin réalisé 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.

Techniques d'imagerie dans le diagnostic de péricardite constrictive

Par le docteur Marie AYMAMIE
(Stage à l'hôpital de Southampton)

L'objectif de mes recherches est de déterminer les éventuels facteurs prédictifs de la nature maligne ou non des lésions de péricardite chronique sur les données radiologiques préopératoires.

L'étude est rétrospective et consiste à ré-analyser les scanners et IRM pour les corréler aux compte-rendu opératoires afin d'identifier des éventuelles lésions macroscopiques particulières, et relier ces données à l'histologie définitive.

J'ai récupéré les données des 36 patients opérés de péricardectomies au Southampton General Hospital entre 2006 et 2012 : 4 histologies définitives manquent ainsi que 2 compte-rendu opératoires. Le radiologue avec qui je travaille, Dr Harden, a pu identifier une topographie radiologique particulière en cas de lésion maligne et tuberculeuse. Nous continuons de travailler à des mesures plus précises.

Transplantation cardiaque et maladie coronaire du greffon.

Par le docteur Nicolas LEYMARIE

(Stage à l'hôpital Marie Lannelongue)

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. La petite taille de la souris nécessite une technique opératoire rigoureuse qui doit être réalisée sous microscope.

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.

Insuffisance cardiaque droite dans l'hypertension artérielle pulmonaire

Par le docteur Julien GUIHAIRE

(Stage à l'Université de Standford)

Introduction

L'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) est une maladie grave dont le pronostic est lié à l'adaptation du cœur droit. En effet, si l'HTAP est initialement une maladie vasculaire pulmonaire, elle aboutit à l'insuffisance cardiaque et au décès prématuré des patients. Malgré des avancées pharmacologiques considérables au cours des vingt dernières années, aucun traitement ne permet d'inverser complètement le cours de la maladie. Les médicaments utilisés actuellement agissent sélectivement sur la circulation pulmonaire et permettent d'améliorer la qualité de vie des patients sans pour autant augmenter significativement leur espérance de vie.

Objectif

L'objectif de notre étude expérimentale sur l'animal était de tester une nouvelle piste thérapeutique afin d'optimiser le couplage entre le ventricule droit et la circulation pulmonaire. Nous avons appliqué une thérapie cellulaire innovante dans l'HTAP à base des macrophages régulateurs.

Méthodes

1) **Modèle animal d'insuffisance cardiaque droite due à l'HTAP**
L'HTAP était induite chez 16 rats par une injection sous-cutanée unique d'une molécule toxique pour la circulation pulmonaire, le semaxinib (SU5416, SUGEN Inc, Sigma-Aldrich, St Louis, USA). Parmi ces animaux, 8 ont reçu le traitement par macrophages régulateurs la veille de l'injection du semaxinib (groupe Prévention), et les 8 autres animaux n'ont reçu

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

aucun traitement (groupe HTAP). Enfin huit rats ont reçu une injection de diluant afin de constituer un groupe témoin.

2) **Génération des macrophages régulateurs**

Les macrophages régulateurs ont été générés ex vivo à partir de la moelle osseuse et de la rate d'une population de rats donneurs. Après une semaine de culture cellulaire (Figure 1A), les macrophages régulateurs atteignaient un degré de maturation permettant leur injection in vivo chez les rats malades, à raison d'un million de cellules par animal. L'injection s'effectuait sous anesthésie générale dans la veine cave inférieure après ouverture de l'abdomen.

Résultats

Les mesures des pressions pulmonaires ainsi que les changements de structure et de fonction du cœur droit ont été évalués à quatre semaines. Tous les animaux ayant reçus le traitement par macrophages régulateurs n'ont pas développé d'HTAP, tandis que les rats non traités ont développé une HTAP sévère compliquée d'insuffisance cardiaque droite. L'injection des macrophages a prévenu le remodelage des artères pulmonaires, évitant l'occlusion de ces vaisseaux qui aboutit habituellement à l'insuffisance cardiaque droite (Figure 1B, C et D).

Conclusion

Nous sommes parvenus à prévenir le développement de l'insuffisance cardiaque droite chez les animaux exposés à l'HTAP. Cette approche préventive préliminaire a permis d'établir un protocole de réversion de la maladie. Nous envisagerons dans un second temps l'application ce traitement immuno-modulateur innovant aux malades souffrant d'HTAP chronique.

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire d'immunologie de la transplantation et des cellules souches (www.tsi-lab.de) dirigé par le Professeur Sonja Schrepfer au sein du Centre de Recherche Cardio-vasculaire de l'Université de Hambourg en Allemagne. La bourse de recherche attribuée par l'ADETEC a contribué au financement de cette étude en permettant au Dr. Julien GUIHAIRE, chirurgien cardio-thoracique au Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, de passer un an en Allemagne. Ces travaux de recherche s'inscrivent dans le cadre d'une thèse de science auprès de l'Université Paris Sud. Nous tenons à remercier chaleureusement le Professeur Daniel Guilmet et l'ensemble des adhérents de l'ADETEC pour leur soutien.

Transplantation pulmonaire et bronchiolite oblitérante humaine.

Par le docteur Benjamin SARFATI

(Stage au CMC Marie-Lannelongue)

Je vous remercie vivement d'avoir bien voulu m'accorder une bourse pour ces travaux de recherche sur la physiopathologie et les nouvelles voies de traitement de la bronchiolite oblitérante chez le transplanté pulmonaire.

La première phase de ce projet nous a permis de mettre en place le prélèvement du poumon gauche chez le rat, ce qui ne pose plus aujourd'hui de problème technique. Nous pouvons à présent prélever le poumon gauche avec des longueurs de vaisseaux et de bronches suffisantes pour la greffe. De plus, nous effectuons une trachéotomie systématique afin de conserver une ventilation constante de l'organe, permettant ainsi une meilleure fiabilité.

Désormais, la difficulté réside dans la préparation et l'exposition des vaisseaux thoraciques du receveur. Nous travaillons sur l'installation et la dissection afin de pouvoir effectuer cette greffe dans les meilleures conditions.

Une fois ce problème résolu, nous pourrons réaliser les premières greffes.

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 tout d'abord 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, …), ainsi que son fonctionnement et votre information

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 2013, merci de ne pas nous en tenir rigueur.

COTISATION ou DON 2013

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 2013 (dont 66% sont fiscalement déductibles de l'Impôt sur le Revenu)** ☐

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

en qualité de membre actif (50 € recommandés) ☐

ou de membre bienfaiteur (200 € 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