

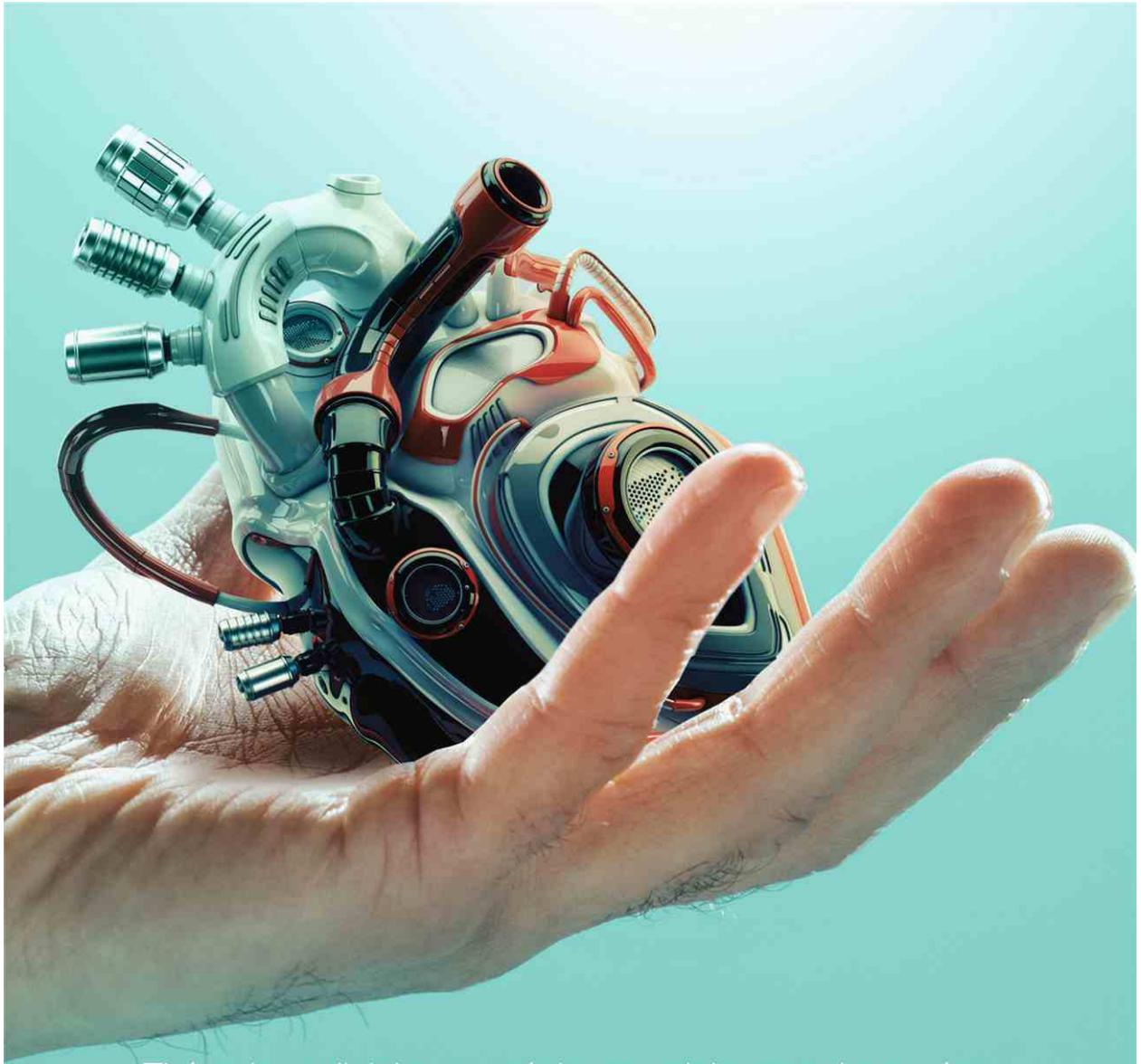


LES NOUVEAUX MIRACLES DE LA CHIRURGIE DU

CŒUR

SHUTTERSTOCK

54 | **sv** | SEPTEMBRE | 2015



Thérapies cellulaires ou géniques, minipacemakers, xéno-greffes et même cœur artificiel ne battant plus dans la poitrine mais pulsant le sang en continu... Cinquante ans après la première greffe du cœur, une deuxième révolution est en marche pour remédier au fléau des cardiopathies qui, à elles toutes, représentent la première cause de mortalité dans le monde ! Entre exploits et véritables miracles, voici les projets les plus convaincants qui, à terme, pourraient nous sauver la vie.

*DOSSIER COORDONNÉ PAR CAROLINE TOURBE
AVEC AUDE RAMBAUD, HÉLOÏSE RAMBERT ET MURIEL VALIN*



Fragile et fort à la fois. Avec ses 60 à 80 battements par minute, le cœur est notre organe vital entre tous, celui que le célèbre médecin Claude Bernard, au XIX^e siècle, désignait comme une *“simple pompe”*. Et il est vrai que le cœur est d’une grande simplicité... mais en apparence seulement. Car, derrière elle, se cache une horloge de haute précision, capable de propulser le sang et d’assurer en continu sa circulation en tout point de notre corps.

Il faut dire que le cœur est un muscle unique en son genre ! Régi par sa propre loi, celle du *“tout ou rien”*, il se contracte d’un bloc... ou pas du tout. A la différence des autres muscles, dont chaque cellule est stimulée par une terminaison nerveuse, le cœur, lui, est capable de générer de manière spontanée sa propre contraction. Ses cellules produisent elles-mêmes leur stimulation électrique, par une dépolariation liée au passage d’ions chargés de part et d’autre de leur paroi.

Néanmoins, le cœur n’est pas l’unique maître de son rythme. Ce n’est pas un organe solitaire, il est même directement connecté à notre deuxième centre vital : le cerveau. D’ailleurs, pendant des siècles, les hommes ont pensé que le cœur était le siège de nos émotions. Ces théories, depuis longtemps tombées en désuétude, traduisent cependant une

réalité physiologique : lorsque nous sommes troublés, effrayés, heureux, notre cœur s’emballe...

Mais, plus encore que les émotions, c’est la maladie qui vient rappeler la vulnérabilité du cœur. C’est simple, dans le monde, les maladies cardiovasculaires (voir Jargon, p.58) sont la première cause de mortalité. En France, elles sont à l’origine de plus de 150 000 décès par an (28 %). Et même si, dans l’Hexagone, cette mortalité a fortement diminué depuis les années 1980, grâce à des campagnes de prévention sur les modes de vie (alcool, tabac, sédentarité...), des signes inquiétants réapparaissent...

UNE NOUVELLE ÈRE S’OUVRE

Au moment d’écrire ces lignes, tombaient les derniers chiffres de l’OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques). Son rapport *“Pour une meilleure santé et qualité des soins”* relève que le surpoids et l’obésité chez les adultes progressent en France ; or, il s’agit là d’un facteur de risque important pour les maladies cardio-vasculaires.

Autre sujet d’inquiétude : l’addiction très marquée des Français au tabac. Avec 25,6 % de fumeurs chez les jeunes et 23,3 % chez les adultes, ils restent plus *“accros”* que la moyenne de l’OCDE (respectivement 19,5 % et 20,9 %). Surtout, alors que certaines

maladies cardiaques régressent chez les hommes, elles explosent chez les femmes (voir ci-contre).

Heureusement, tous les médecins et spécialistes que nous avons interrogés s’accordent sur un point : une nouvelle ère s’ouvre pour la médecine du cœur. Un peu comme lorsqu’en 1967, Christiaan Barnard a changé le cours de l’histoire avec la toute première greffe cardiaque, le XXI^e siècle annonce pareillement de grands progrès. Qu’il s’agisse de chirurgie de l’extrême – lorsqu’il n’y a plus d’autre solution que remplacer le cœur – ou de réparations toujours plus poussées pour lui rendre sa vigueur, nombre de bouleversements se préparent. Un peu partout sur la planète, et singulièrement en France, où les équipes se distinguent par leur audace, nous avons contacté des pionniers qui commencent à réaliser de véritables miracles – le mot n’est pas trop fort.

Evidemment, s’agissant du cœur artificiel, le monde a suivi l’expérience Carmat, très médiatisée au début de l’été. C’est oublier que d’autres projets sont aussi avancés. La concurrence s’avère stimulante, qui fait naître des solutions totalement surprenantes – jusqu’à imaginer un cœur remplissant son office... sans battre (voir p.60) !

Et ce n’est pas tout. Qu’il s’agisse de thérapie cellulaire, de thérapie génique ou encore de biotechnologies, voici qu’une multitude de stratégies se retrouvent en première ligne dans la médecine du cœur (pp.64 et 68). Avec l’espoir d’agir avant qu’il ne soit trop tard en régénérant un organe avant qu’il ne soit trop endommagé.

Egalement en plein boum, la miniaturisation des composants électroniques ou les progrès sur les batteries permettent à des rêves vieux de plusieurs décennies de devenir réalité. Comme ces minipacemakers, entièrement placés dans le cœur, ou ces prothèses toujours plus fiables permettant de pallier les manquements des valves cardiaques (pp.62 et 66).

Surtout, ces techniques repoussent toujours plus loin les frontières →

Les objets connectés contre l’épidémie

Loin des salles d’opération, les objets connectés ouvrent aussi de nouvelles perspectives pour la santé du cœur. Car ils permettent, à distance et en continu, de mesurer la fréquence cardiaque et de détecter des anomalies en amont, tandis qu’en aval, ils offrent un suivi – les données pouvant être transmises directement au médecin ou enregistrées dans un smartphone. Ces moniteurs cardiaques connectés (LifeTip, AliveCor, etc. sont déjà sur le marché) se présentent sous la forme d’un petit boîtier à clipper sur les sous-vêtements, ou d’électrodes à brancher sur son smartphone. Ils n’ont pas encore reçu d’agrément *“dispositif médical”*, et aucune étude n’en garantit à ce jour le *“service médical rendu”*. Mais le Conseil national de l’ordre des médecins a publié un Livre blanc de la santé connectée comprenant six recommandations (scientifiques et juridiques) pour en tirer le meilleur parti. R.I.



Maladies du cœur : la 1^{re} cause de mortalité

17,5

millions de morts par an sont imputables aux maladies cardio-vasculaires. Soit 31 % de la mortalité mondiale. Parmi ces décès, 7,4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un accident vasculaire cérébral.

SOURCE : OMS, 2014



En France, les disparités sont fortes selon les régions et selon le sexe

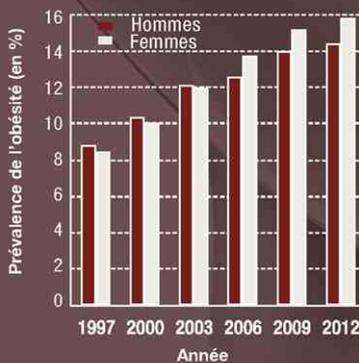


SOURCE : BEH, 2014

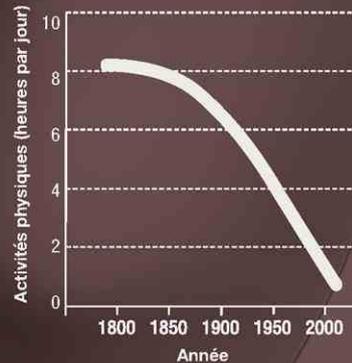
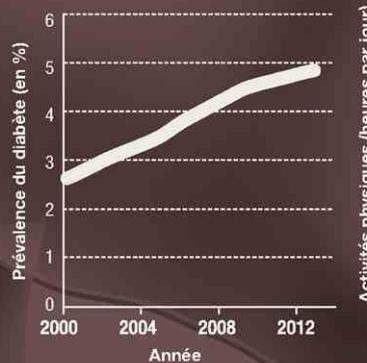


De 2002 à 2008, le nombre de femmes de moins de 65 ans hospitalisées pour cardiopathie ischémique a augmenté ; celui des hommes a baissé.

Les causes de maladies cardio-vasculaires suivent une mauvaise tendance en France



SOURCES : DREES - INVS 2015 - IRMES



M.KONTEITE - B. BELLANGER



► d'une discipline qui a connu un essor spectaculaire ces vingt dernières années: la cardiologie interventionnelle. Moins traumatisante que les opérations à cœur ouvert, elle permet de réparer le cœur sans l'ouvrir... Les médecins suivent un chemin naturel au travers des vaisseaux jusqu'au cœur, tout en visualisant leurs gestes sur des écrans. "D'ici quelques années, il est probable que le nombre de chirurgiens cardiaques diminuera car les grosses interventions deviendront l'exception, et on pourra de plus en plus réparer le cœur sans l'ouvrir. C'est le cardiologue interventionnel qui s'en chargera", avance même Philippe-Gabriel Steg, du service de cardiologie de l'hôpital Bichat (Paris).

Pas de doute, le cœur de la médecine bat en ce moment follement pour le nôtre. Des miracles sont en train d'être réalisés. Repoussant toujours plus la fatalité qui, à chaque instant, peut brutalement survenir.

M.V. avec C.T.

Jargon

Maladies cardio-vasculaires : ensemble des maladies qui touchent le cœur et les vaisseaux sanguins : coronariennes (infarctus, angine de poitrine), du muscle cardiaque (cardiomyopathie), des valves (endocardite, valvulopathie), des vaisseaux (anévrisme)...

Insuffisance cardiaque : incapacité du cœur à pomper assez de sang pour répondre aux besoins de l'organisme. Elle se traduit par un essoufflement, une fatigue excessive et le gonflement de certaines parties du corps (foie, veines, jambes). Les causes : cardiopathie ischémique, hypertension artérielle, maladie des valves cardiaques...

Cardiopathie ischémique (ou maladie coronarienne) : trouble lié à un apport insuffisant d'oxygène dans le muscle cardiaque, qui résulte d'un mauvais fonctionnement des artères, suite à un infarctus du myocarde, une angine de poitrine...

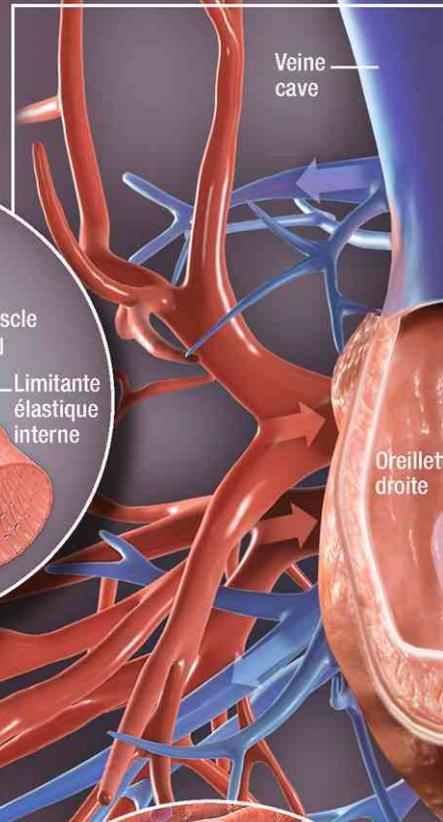
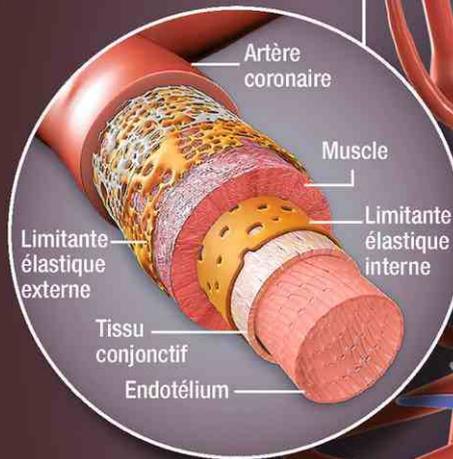
MICHEL SPOREBART

Une machine parfaite... avec 4 points faibles

A chaque battement, le sang pauvre en oxygène (en bleu), venant des organes, entre dans l'oreillette droite qui le renvoie dans le ventricule droit. Ce dernier l'éjecte alors vers les poumons où il se recharge en oxygène. L'oreillette et le ventricule gauches font de même, mais avec un sang riche en oxygène (en rouge), qui va des poumons vers les organes.

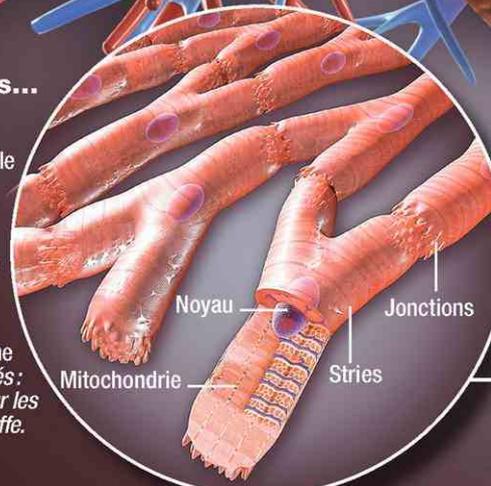
1. Des artères élastiques... mais menacées d'obstruction

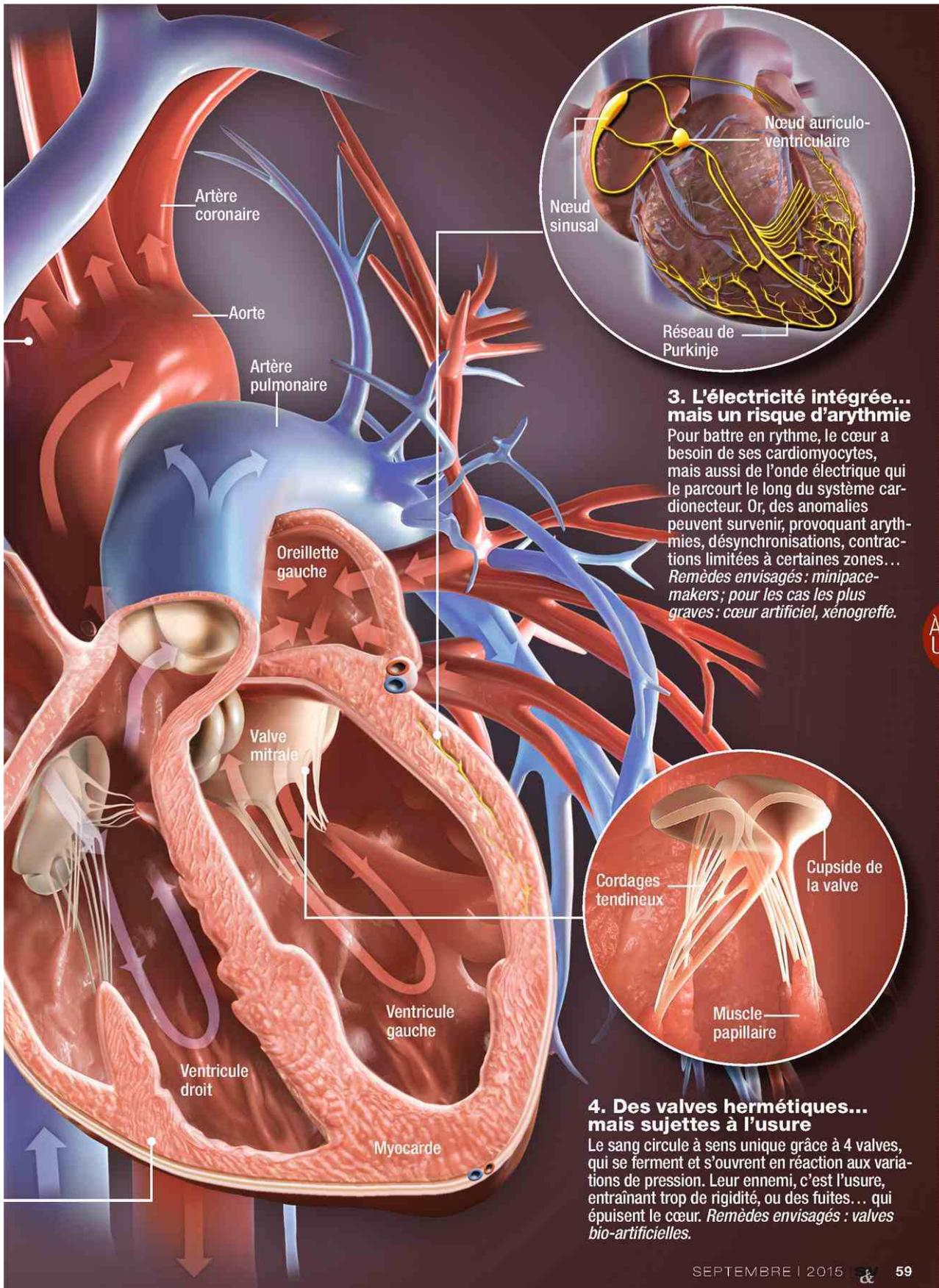
Le cœur est irrigué par les artères coronaires, résistantes et élastiques. Passives, elles risquent de s'épaissir au niveau de leur paroi ou de s'obstruer (plaques d'athérome, caillot). *Remèdes envisagés : stents ; pour les cas les plus graves : xéno greffe, cœur artificiel.*



2. Des cellules efficaces... mais incapables de se régénérer

Les formidables capacités du muscle cardiaque sont dues aux cardiomyocytes, des cellules dotées de grosses mitochondries et de membranes solidement attachées. Incapables cependant de se renouveler lorsqu'elles meurent (en cas d'infarctus, par exemple), elles laissent alors place à une zone qui ne bat plus. *Remèdes envisagés : thérapies cellulaires et géniques ; pour les cas graves : cœur artificiel, xéno greffe.*





3. L'électricité intégrée... mais un risque d'arythmie

Pour battre en rythme, le cœur a besoin de ses cardiomyocytes, mais aussi de l'onde électrique qui le parcourt le long du système cardionecteur. Or, des anomalies peuvent survenir, provoquant arythmies, désynchronisations, contractions limitées à certaines zones...
Remèdes envisagés : minipacemakers ; pour les cas les plus graves : cœur artificiel, xénogreffe.

4. Des valves hermétiques... mais sujettes à l'usure

Le sang circule à sens unique grâce à 4 valves, qui se ferment et s'ouvrent en réaction aux variations de pression. Leur ennemi, c'est l'usure, entraînant trop de rigidité, ou des fuites... qui épuisent le cœur.
Remèdes envisagés : valves bio-artificielles.



LE CŒUR ARTIFICIEL

Dépasser la nature avec un cœur qui ne bat plus, mais qui pulse en continu

Si le cœur est une pompe chargée de distribuer le sang à l'organisme, est-il pour autant le modèle idéal pour accomplir une fonction aussi vitale? Au lieu de copier la nature à 100%, ne serait-il pas plus simple de tout remettre à plat? C'est le choix, radical, de certains chercheurs qui planchent sur le cœur artificiel, comme Bud Frazier et Billy Cohn, du Texas Heart Institute.

A la différence du très médiatique cœur artificiel Carmat (ou celui de Syncardia), pompe biomimétique déjà testée sur trois patients (deux décédés à l'heure où nous publions), leur appareil repose sur un principe inédit: il éjecterait du sang de manière continue et non pulsatile. Autrement dit, leur cœur ne bat plus! Une révolution.

Notre organisme peut-il s'adapter à une absence totale de pulsation, particulièrement les vaisseaux, dont



CHRONOLOGIE

1967 Première greffe d'un cœur sain à la place d'un cœur malade, par Christiaan Barnard (Afrique du Sud).

1969 Implantation d'une première prothèse de cœur, par D. Cooley (Etats-Unis), avant une greffe trois jours plus tard.

2011 Première implantation d'un cœur artificiel qui ne bat pas (Etats-Unis).

2013 Première implantation d'un cœur artificiel pulsatile (Carmat, France).

2016 Nouvelles implantations prévues pour le cœur pulsatile et pour le cœur sans battement.

Le premier malade à avoir reçu, en mars 2011, ce cœur sans pulsations, a survécu cinq semaines.

les parois élastiques sont justement conçues pour réagir aux variations de débit? Les médecins ne le savent pas encore; pourtant, "cette idée de flux de sang continu, aussi incroyable qu'elle puisse paraître, est une piste vraiment intéressante et crédible", s'enthousiasme Erwan Flécher, chirurgien cardiologue au CHU de Rennes.

En quoi consisterait cette étrange machine? Les médecins se sont inspirés de "l'assistance ventriculaire gauche" (AVG), perfectionnée en 1998: une pompe à jet continu qui sert à court-circuiter le ventricule gauche quand ce dernier n'arrive plus à en-

ERWAN
FLÉCHER

Chirurgien
cardiologue
au CHU de
Rennes

Cette idée de flux de sang continu, aussi incroyable qu'elle puisse paraître, est une piste vraiment intéressante et crédible



< Ceci n'est pas une pompe mais une turbine conçue par le Texas Heart Institute pour remplacer le cœur.

voyer assez de sang oxygéné vers le corps; le dispositif implanté chez le patient éjecte alors à sa place un flux de sang en continu, sans battement. *“Au début, beaucoup de médecins étaient sceptiques car l'AVG ne fonctionnait pas du tout comme la nature, commente le chirurgien. Mais avec le recul, le système donne satisfaction et permet à des patients de rentrer chez eux et de vivre très correctement.”*

PETIT, LÉGER, SIMPLE ET DURABLE

C'est ainsi que Bud Frazier et Billy Cohn décident, il y a sept ans, d'étendre le concept en concevant un cœur artificiel total qui ne battrait plus du tout! Dans leur dispositif, dépourvu d'oreillettes et de ventricules qui se remplissent et se vident par à-coups, le sang pauvre en oxygène circule en continu du cœur vers les poumons, et le sang oxygéné de la même manière vers les organes... Ce flux est assuré par une turbine électrique présente dans chaque circuit (voir infographie, à droite), qui pousse le sang avec un débit constant. Un peu comme l'eau qui sort d'un robinet. Un champ magnétique permet aux différentes pièces (turbine, rotor, stator) de bouger sans être en contact: moins de

frottement, donc moins d'usure. Les autres avantages de cette prothèse: sa petite taille (les cœurs artificiels actuels sont trop gros pour les patients de petit gabarit), son poids léger, sa simplicité et sa durée de vie (jusqu'à dix ans!).

Est ensuite venu le temps des essais... Après plusieurs transplantations parfaitement réussies sur des veaux, Bud Frazier et Billy Cohn ont tenté, en mars 2011, une toute première greffe sur un patient qui se savait condamné. Il est décédé un mois et une semaine plus tard (le premier patient Carmat a vécu, lui, 75 jours). Il n'empêche, la tentative est historique.

Il a été le premier homme à avoir vécu sans cœur battant!

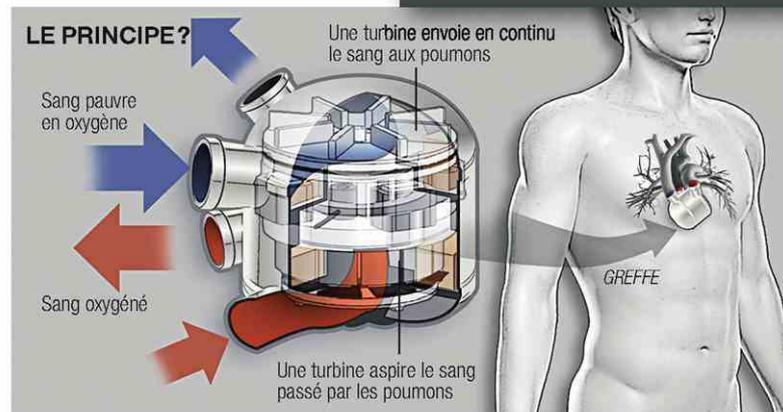
Depuis, le projet se poursuit dans la plus grande discrétion au sein de deux laboratoires: le Texas Heart Institute et la clinique de Cleveland (Etats-Unis), qui développe sa propre version. Pour l'instant, aucune de ces équipes ne souhaite communiquer. Rien d'étonnant dans ce milieu hyperconcurrentiel où la bataille médiatique et scientifique fait rage avec les tenants du biomimétisme cardiaque (Carmat).

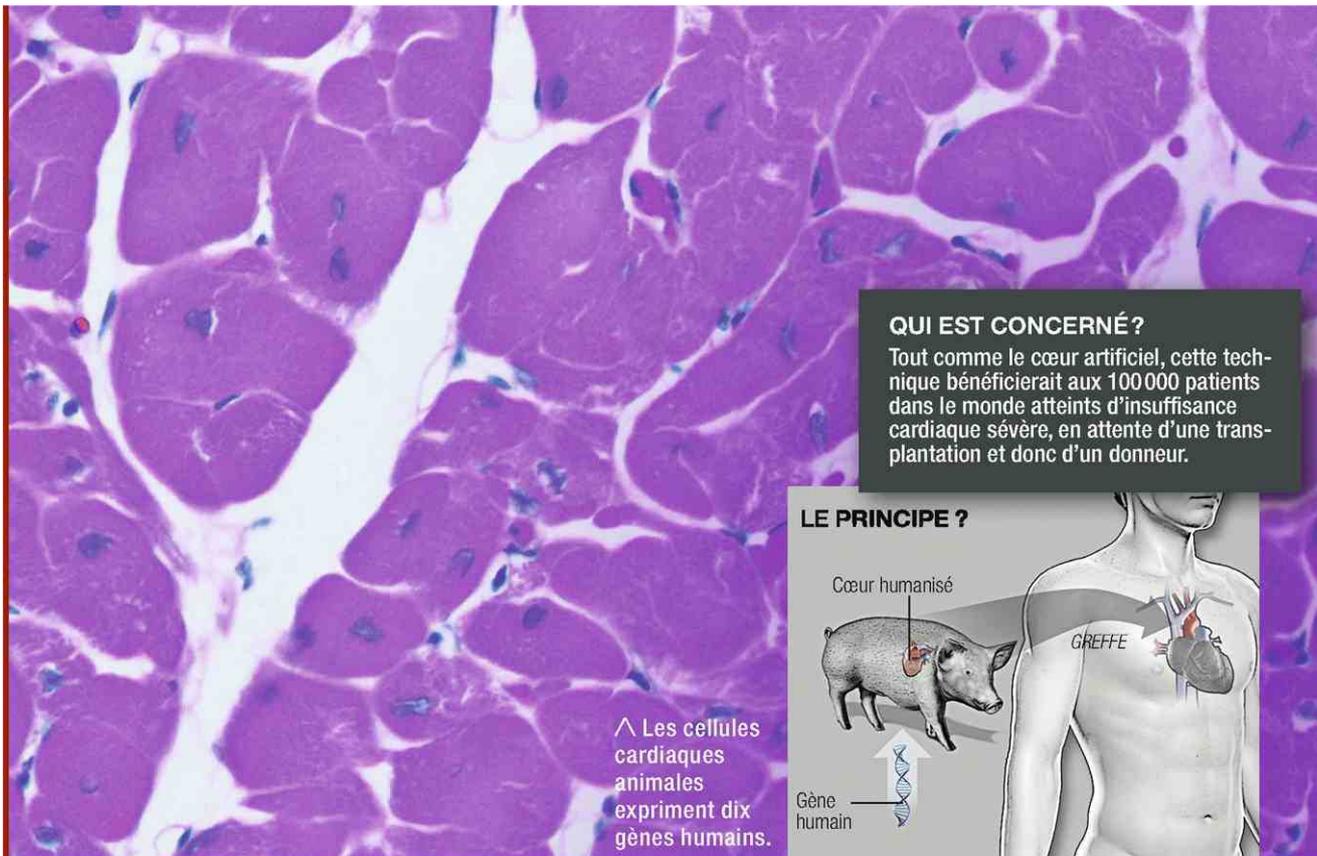
Une chose est sûre: cette piste va nécessiter de longues phases de développement car certains obstacles demeurent. Un exemple? *“La turbine utilisée pour pousser le sang peut fragiliser les globules rouges et aussi augmenter le risque d'hémorragie”*, explique Pascal Leprince, chirurgien au service de transplantation de La Pitié Salpêtrière, à Paris. Autre inconvénient: le flux continu a le défaut de ne pas adapter le débit aux besoins du malade, par exemple après un effort.

Malgré ces limites, il pourrait présenter une vraie alternative: *“Demain, le cœur artificiel fonctionnera sûrement sur ce mode, prédit Erwan Flécher. Je pense même que je le connaîtrai dans ma carrière de chirurgien cardiaque, d'ici dix ou vingt ans!”* **M.V.**

QUI EST CONCERNÉ?

Les 100 000 patients dans le monde atteints d'une insuffisance cardiaque sévère et pour qui la seule solution actuelle est une transplantation.

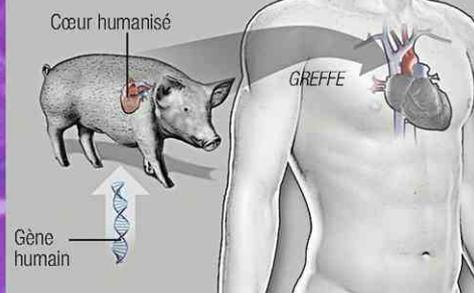




QUI EST CONCERNÉ ?

Tout comme le cœur artificiel, cette technique bénéficierait aux 100 000 patients dans le monde atteints d'insuffisance cardiaque sévère, en attente d'une transplantation et donc d'un donneur.

LE PRINCIPE ?



^ Les cellules cardiaques animales expriment dix gènes humains.

LE CŒUR RÉPARÉ SANS OUVRIR

Des stents enfin biodégradables et des valves sans suture ni cicatrice

Implanter des prothèses capables de remplacer ou renforcer une zone fragilisée du cœur sans ouvrir, c'est possible. Il suffit d'une minuscule incision au niveau de l'artère fémorale, dans l'aîne, ou même du poignet pour faire entrer des cathéters qui se faufilent jusqu'à l'organe vital. Cette quête d'une médecine sans cicatrices remonte aux années 1980, lorsque l'imagerie médicale a pu commencer à guider les gestes des médecins à l'intérieur du corps. Mais elle connaît une folle accélération ces dernières années grâce à l'arrivée de techniques et de matériaux inédits. Avec deux grandes bénéficiaires : les artères co-

ronaires et les valves cardiaques (voir "Le principe?" ci-contre). Pour elles, les stents sont sans nul doute des sauveurs !

RÉSORBÉS AU BOUT DE DEUX ANS !

Ces petits ressorts (de 2,5 à 4 mm) soutiennent et renforcent de l'intérieur les artères affaiblies lorsqu'il existe un risque d'obstruction. Mais ils ne se résument plus à de simples tuteurs en métal : une toute dernière génération de stents, en cours d'évaluation sur 20 000 patients dans le monde, est née... pour disparaître d'elle-même. Biodégradable, elle se résorbe totalement au bout de deux ans !

"Quand le stent a bien stabilisé la situation, que l'artère n'est plus menacée d'obstruction, il n'est pas toujours souhaitable qu'il reste en place", explique Didier Carrié, chef du service de cardiologie du CHU de Toulouse, qui teste ces nouveaux modèles. Et il vaut même mieux qu'il disparaisse, surtout si le patient est jeune. Etayés par de trop nombreux ressorts métalliques, les vaisseaux perdent de leur indispensable élasticité. Or "les maladies coronariennes peuvent se déclarer tôt, évoluer sur des décennies et donner lieu à la pose de 10 ou 15 stents!"

Le stent peut aussi permettre le passage d'une prothèse qui va remplacer



LE CŒUR ANIMAL "HUMANISÉ"

Une source inépuisable de xénogreffes sans rejet de l'organisme

Qui oserait prétendre vivre un jour avec le cœur d'un animal? Le fantasme est pourtant en train de devenir réalité. Tout repose sur ce chiffre: 945. C'est le nombre de jours pendant lesquels un babouin a vécu avec le cœur d'un cochon greffé dans son abdomen. Le primate ayant gardé son propre cœur, le défi était donc que le greffon ne soit pas rejeté par son système immunitaire. Ces trois ans de survie, un record obtenu par l'équipe de Muhammad Mohiuddin (Institut national de la santé, Etats-Unis), laissent entrevoir une application de la xénogreffe cardiaque (la transplantation du cœur d'une espèce à une autre), à l'humain, qui est aussi un primate.

Normalement, cette opération déclenche un rejet foudroyant. *"Plus les espèces sont éloignées sur l'échelle du temps, plus il y a d'incompatibilités entre donneur et receveur"*, rappelle le chercheur.

LE COCHON MIEUX QUE LES BABOUINS

Dès 1995, les scientifiques commencent donc à modifier génétiquement des cœurs de porc pour les rendre immunitairement plus proches de l'homme. Jusqu'à aboutir à un cœur contenant dix gènes humains!

Mais pourquoi s'acharner à "humaniser" un cœur de cochon quand celui d'un autre primate serait bien plus proche de nous? Parce que cette proximité est justement le problème.

Des virus intégrés dans leur génome pourraient devenir dangereux pour l'homme. Avec le porc, le risque existe mais il est moindre.

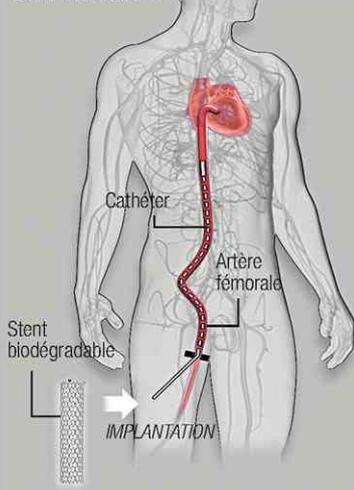
Reste à s'assurer que le cœur étranger permet bien à son hôte de survivre. C'est ce que font deux équipes, l'une à Rochester (Etats-Unis), l'autre à Munich. Elles ont commencé à remplacer intégralement des cœurs de primates par des cœurs de cochons mais, pour l'heure, la survie n'excède pas deux mois. Des échecs peu étonnants: *"C'est un passage obligé, exactement comme les toutes premières greffes de cœur humain se sont soldées par des échecs"*, indique Gilles Blancho, directeur de l'Institut de transplantation du CHU de Nantes. **H.R.**

les valves cardiaques aortiques. Avec l'âge, ces petits clapets qui s'ouvrent à chaque battement de cœur peuvent se calcifier et rétrécir, exposant à un risque de mort subite dans le pire des cas. Pour les patients les plus fragiles, non opérables, *"le stent va pouvoir se faufiler par les artères jusqu'au cœur et y déployer une bioprothèse de remplacement qui va écraser la valve native défaillante"*, indique Emmanuel Lansac, de l'Institut mutualiste Montsouris. Comme une sorte de parapluie qui s'ouvrirait automatiquement, la nouvelle valve va ainsi se positionner sans suture et sans cicatrice. Le remplacement des valves auriculo-ventriculaires par le même procédé est encore en cours d'évaluation. En matière de rustines, pas de doute, le cœur est vraiment entré dans le XXI^e siècle! **H.R.**

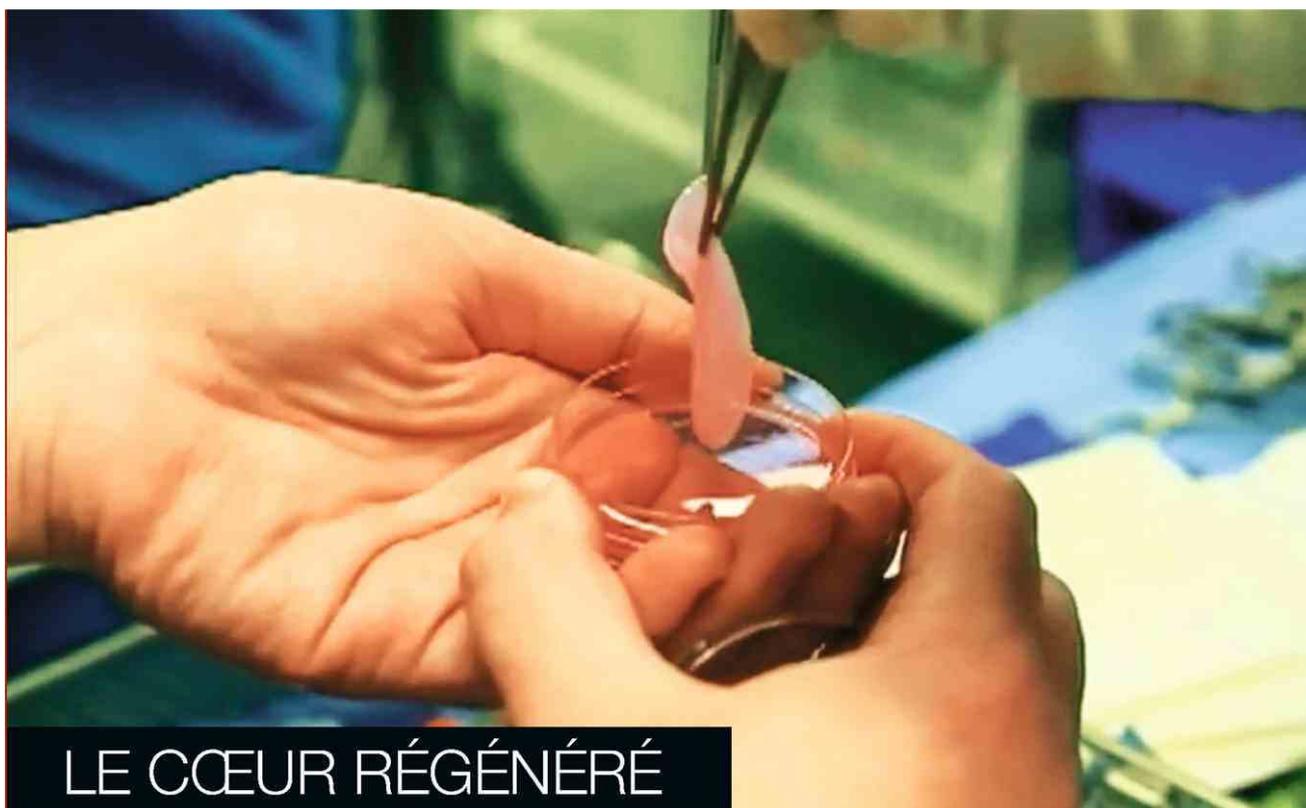
QUI EST CONCERNÉ ?

En France, 200 000 personnes reçoivent un stent chaque année. Les modèles biodégradables ne sont pour l'instant implantés que sur 5 % d'entre elles. Les valves percutanées bénéficient à 21 % des patients.

LE PRINCIPE ?



^ Le stent renforce les artères affaiblies et facilite la pose de prothèses.



LE CŒUR RÉGÉNÉRÉ

Les cellules souches réveillent le mythe de la

C'est une première mondiale. Fin 2014, le professeur Philippe Ménasché et son équipe de l'hôpital Georges-Pompidou (Paris) implantent dans le cœur de deux patients des patchs composés de cellules dérivées de cellules souches embryonnaires humaines, celles-là mêmes qui

sont à l'origine de tous les organes (sauf le placenta). L'espoir de cette thérapie cellulaire ? Voir un jour des cœurs usés et fatigués reprendre du service comme avant. Autrement dit, lutter contre l'insuffisance cardiaque en réparant le muscle et en relançant ses contractions grâce à l'apport de cellules toutes fraîches se spécialisant peu à peu en cellules cardiaques.

Verdict, neuf mois plus tard ? Philippe Ménasché reste prudent : *"Sur la sécurité, nous sommes plutôt rassurés. Mais l'efficacité est difficile à évaluer : nous avons posé le patch à l'occasion d'une opération lourde de pontage coronaire [remplacement d'une zone endommagée des artères du cœur] nécessitant l'ouverture thoracique."* Amélioration de l'état des patients il y a... mais impossible d'en conclure que cela est dû aux patchs cellulaires.

Car une fois posées, que sont devenues ces cellules plus tout à fait

souches mais pas encore cardiaques ? *"Il était peu probable qu'elles colonisent d'emblée la zone lésée pour créer du néo-tissu, admet le médecin. Confrontées à un environnement qui n'était pas le leur, elles ont dû mourir."* Oui, mais avant de disparaître, ces cellules ont peut-être *"agi comme des 'micro-usines' à médicaments, diffusant plein de molécules susceptibles de cibler certaines voies naturelles de réparation jusqu'ici endormies"*.

AINSI LE CŒUR PEUT S'AUTORÉPARER

En effet, tout vital qu'il soit, notre cœur ne sait pas se réparer tout seul ! Au contraire du foie, de la peau, voire des autres muscles qui se régénèrent en permanence. Le cœur est, au mieux, capable de recréer 1 % de ses cellules musculaires par an à l'âge de 20 ans... et ce pourcentage chute en vieillissant. Ainsi, après un infarctus, par exemple, plusieurs centaines de

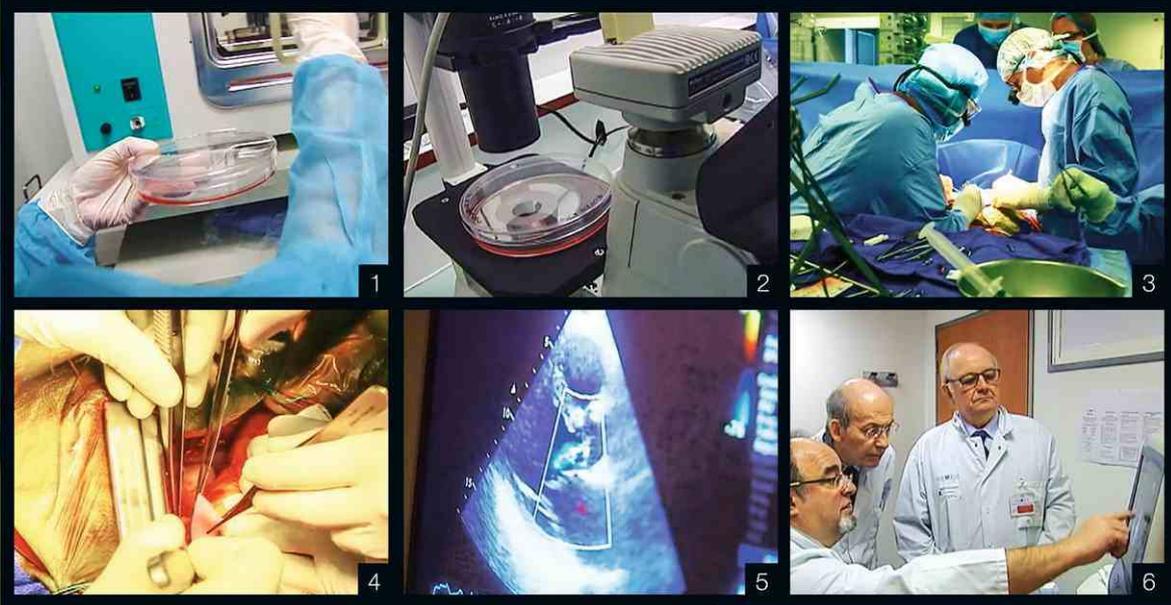
CHRONOLOGIE

1994 Première implantation de cellules fœtales de souris dans un cœur de souris (Etats-Unis).

1998 Les cellules souches embryonnaires humaines identifiées.

2000 Ph. Ménasché greffe les cellules souches musculaires d'une victime d'infarctus sur son cœur.

2014 Première implantation cardiaque à partir de cellules souches embryonnaires par Ph. Ménasché.



◁ 6 ÉTAPES POUR REDONNER AU CŒUR FORCE ET JEUNESSE
Des cellules souches embryonnaires humaines sont cultivées pour former un patch (1, 2). Lors d'un pontage coronaire (3), ce patch est implanté dans le cœur du patient (4). L'état de ce dernier s'est amélioré (5), mais il est trop tôt pour en tirer des conclusions, nuance le Pr Ménasché (6).

QUI EST CONCERNÉ ?

Les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque suite à un infarctus du myocarde, mais aussi de maladies congénitales et génétiques cardiaques. Soit environ, en France, 30 000 personnes.

régénération cardiaque

millions de cellules cardiaques musculaires (cardiomyocytes) peuvent mourir, laissant place à une zone de fibrose, où les tissus ne se régénèrent pas et qui ne bat plus. D'où la nécessité d'une "aide" extérieure.

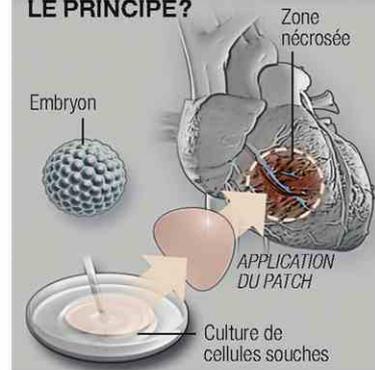
Mais certains jugent prématurés les essais de Philippe Ménasché avec les cellules souches embryonnaires. C'est le cas de Michel Pucéat. Ce chercheur de l'Inserm, qui travaillait au départ avec le médecin, pense qu'il faut utiliser des cellules plus engagées sur la voie de la différenciation en muscle cardiaque pour aboutir au graal de la médecine : le véritable remplacement du tissu lésé ! Lui continue donc à tester sa méthode sur l'animal avec des cellules souches embryonnaires plus avancées et il observe que lorsqu'elles sont implantées avec un patch "de plus en plus de cellules migrent à l'intérieur du muscle du myocarde et achèvent leur transformation en cel-

lules cardiaques. La régression de la fibrose est très significative".

En réalité, l'idée d'introduire de nouvelles cellules dans le cœur ne date pas d'hier. Des recherches ont cours, dans le monde, depuis vingt ans. Sauf qu'elles se concentrent sur des cellules de la moelle osseuse. Plus simples d'accès car prélevées directement dans l'os des patients, elles n'exposent pas non plus à un risque de rejet.

Jérôme Roncalli, cardiologue interventionnel au CHU de Toulouse, utilise justement des cellules mésenchymateuses de la moelle osseuse; il estime qu'elles pourraient suffire à stimuler du tissu cardiaque lésé. Et ici, nul besoin d'ouvrir la cage thoracique: le chercheur injecte les cellules dans les artères coronaires par un cathéter. Mais, là aussi, beaucoup de cellules meurent (85%)... Et seules quelques-unes vont se différencier. "A l'heure actuelle, nous ne pouvons évidem-

LE PRINCIPE ?



ment pas recréer un cœur entier. Mais nous pouvons améliorer la contractilité sur des zones 'à cheval' entre le tissu sain et celui où plus aucune cellule ne bat", indique Jérôme Roncalli.

Les enjeux autour de la thérapie cellulaire sont énormes et le domaine ultra-concurrentiel. Mais à la clé se profile la possibilité que le cœur se régénère de lui-même, avec un simple petit coup de pouce cellulaire. H.R.



LE CŒUR STIMULÉ

La miniaturisation révolutionne le pacemaker

La “pile” cardiaque telle que nous la connaissons depuis les années 1960 est peut-être en train de vivre ses dernières années ! Le fonctionnement du pacemaker est simple : l'appareil surveille les battements du cœur et, en cas de ralentissement dangereux, déclenche une stimulation électrique pour relancer les contractions.

Mais les trois millions de personnes équipées dans le monde le savent, les pacemakers utilisés jusqu'à présent sont assez encombrants. Le boîtier central mesure plus de 5 centimètres. Une fois implanté sous la peau au niveau pectoral, il faut le relier à deux longues électrodes qui traversent la paroi de la veine cave pour amener leur sonde dans l'une des cavités du cœur, ventricule droit ou oreillette gauche – ou les deux –, afin d'y délivrer les stimulations électriques salvatrices.

Surtout, “cette extériorisation peut entraîner des complications infec-

tieuses au niveau du boîtier et, plus encore, de la sonde, qui est le véritable maillon faible du dispositif : elle peut boucher les veines, se casser ou s'infecter”, explique Pierre Bordachar, de l'unité de stimulation et défibrillation cardiaque du CHU de Bordeaux. Le risque va de 1 à 4 % suivant les complications, plus ou moins graves. Le système, bien qu'éprouvé, est donc loin d'être pleinement satisfaisant.

DEUX CAPSULES EN PHASE DE TEST

Dès le début, les médecins ont d'ailleurs rêvé de mettre l'intégralité du pacemaker... à l'intérieur du cœur, sous la forme d'une simple petite capsule. Sans jamais y parvenir, faute de technologie adéquate. Et voilà que deux premiers appareils sont enfin en phase de test : le Micra, développé par Medtronic, et le Nanostim, mis au point par St. Jude Medical. Adieu boîtiers, fils et sondes !

“La miniaturisation est une véritable rupture technologique”, se félicite Pierre Bordachar, qui teste actuellement le Micra. Pour la première fois, la pose d'un pacemaker peut se faire sans ouvrir. À l'aide de longs cathéters, les cardiologues suivent un chemin naturel qui mène d'une petite incision de l'artère fémorale, située dans l'aîne, jusqu'à l'intérieur du cœur, le tout sous anesthésie locale. Une fois dans l'organe, il ne leur reste plus qu'à libérer l'appareil.

De taille (environ 3 cm) et de forme comparables, les deux ministimulateurs se posent uniquement à l'intérieur du ventricule droit. “Pour mettre une deuxième capsule dans l'oreillette, il faudrait que les deux puissent se parler, comme le font les deux sondes raccordées au même boîtier. Nous n'y arri-



vons pas encore, c'est trop énergivore”, déplore le cardiologue bordelais.

La différence entre les deux systèmes ? Le Micra “s'accroche” dans le cœur grâce à des petits crochets ; le Nanostim, lui, se visse. Concernant le Micra, comment les scientifiques prévoient-ils de retirer l'appareil croché dans le cœur en cas de problème, ou tout simplement en fin de vie de la pile, au bout d'une dizaine d'années ? “D'abord, estime Pierre Bordachar, la nécessité d'extraire ces mini-appareils sera bien moindre qu'avec les pacemakers à boîtier et à sondes.” Et quand il sera en fin de vie, le dispositif est pensé pour... être laissé dans le tissu cardiaque. “Il est même possible d'en mettre un deuxième, voire plus”, poursuit le médecin.

Le Nanostim, lui, a été conçu “pour pouvoir être dévissé grâce à un cathéter spécifique”, explique Pascal Defaye, responsable de l'unité de rythmo-

CHRONOLOGIE

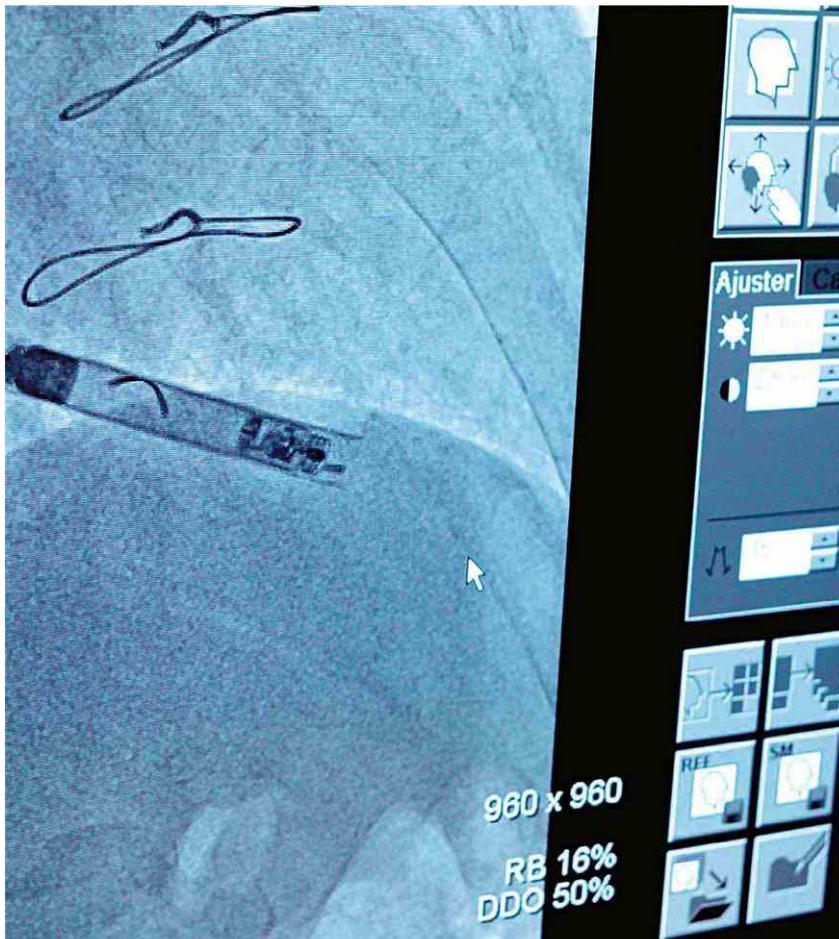
1958 Première implantation d'un stimulateur cardiaque, à l'institut Karolinska (Stockholm).

1962 Premier stimulateur avec sondes introduites dans le cœur (États-Unis).

1980 Sophistication des capteurs et simplification de leur programmation, ce qui permet d'adapter la stimulation à l'effort du patient.

2013 Première implantation humaine d'un minipacemaker en forme de capsule sans sonde par voie fémorale.

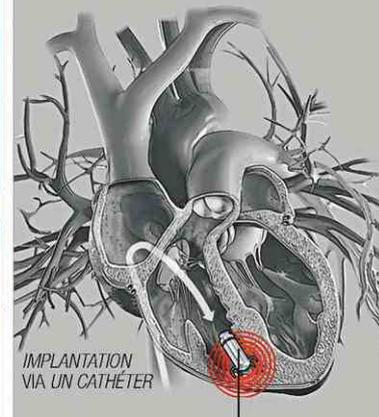
M. OLLIVIER/QUEST FRANCE/IMAXPPP - M. SAEMANN



QUI EST CONCERNÉ ?

Plus de 400 000 Français vivent avec un pacemaker et 50 000 nouveaux appareils sont implantés chaque année ; 10 à 20 % des patients appareillés sont potentiellement concernés par ces ministimulateurs.

LE PRINCIPE ?



IMPLANTATION VIA UN CATHÉTER

Le minipacemaker, totalement à l'intérieur du cœur, stimule ses contractions

Ci-dessus, un cathéter vient déposer la capsule dans le cœur ; ci-contre, le Nanostim (à gauche) viendrait remplacer le pacemaker actuel (à droite).

logie du CHU de Grenoble, qui pilote en France les essais cliniques du modèle de St. Jude Medical. "Nous avons un recul de deux ans chez l'animal. Mais chez l'homme, nous ne connaissons pas le degré de fibrose (destruction des tissus) à long terme. Et c'est précisément cela qui permettra de savoir si on pourra l'enlever facilement."

Avec les deux modèles, les équipes ont constaté un petit risque (moins de 1%) de perforation du ventricule à l'implantation, encore mal élucidé. Mais les médecins sont confiants. "Pour l'instant, il n'y a pas eu de complication rédhibitoire", déclare Pierre Bordachar. Et maintenant, qui sera le premier sur le marché? Ici comme ailleurs, la compétition fait rage. **H.R.**



La nécessité d'extraire ces ministimulateurs sera bien moindre qu'avec les systèmes existants à boîtier et sondes

PIERRE BORDACHAR

Unité de stimulation et défibrillation cardiaque du CHU de Bordeaux



LE CŒUR GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉ

Des super-gènes viennent doper le muscle cardiaque

Remodeller génétiquement les cellules du cœur pour en faire une sorte d'organe mutant, capable de s'autorégénérer ou de se contracter beaucoup plus efficacement : c'est le but de la thérapie génique, qui vise la mise au point d'un traitement pour les millions de personnes touchées par une insuffisance cardiaque ou un infarctus. Pour l'instant, 200 patients ont testé ce type de thérapie.

A priori, la méthode est classique : à l'aide d'un vecteur, généralement un virus inoffensif, les médecins introduisent un nouveau gène dans l'ADN des cellules musculaires cardiaques. Sauf qu'ici, il ne s'agit pas de contrer des gènes "malades", mais de fournir au cœur des "super-gènes" lui per-

mettant de surmonter ses défaillances – liées soit à des cellules musculaires qui se contractent mal, soit à la destruction d'une partie de ces cellules.

PRÉVENIR LA MORT CELLULAIRE

L'un des premiers essais sur l'homme a consisté à cibler un gène codant pour une enzyme cruciale dans la contraction et la relaxation cardiaque, et dont l'activité diminue en cas d'insuffisance cardiaque. La thérapie génique visait à relancer la production de cette enzyme. *"En 2011, les premiers résultats de l'étude américaine Cupid ont été très encourageants, avec une amélioration de la qualité de vie et une réduction du nombre d'hospitalisations de 50 %*, commente Jean-Sébastien Hulot, cardiopharmacologue à La Pitié-Salpêtrière, spécialiste de thérapie génique cardiaque. *Mais les derniers résultats sont plus mitigés...*" Rien d'étonnant : en territoire

inconnu, les premiers pas sont rarement couronnés de succès.

Une autre approche suscite beaucoup d'intérêt : booster l'ADN des cellules du muscle cardiaque pour les rendre plus résistantes et même les pousser à se régénérer (en temps normal, le cœur ne recrée que 1 % de ses cellules musculaires par an à l'âge de 20 ans, et ce pourcentage chute en vieillissant). La cible ? Des gènes liés à des molécules qui préviennent la mort cellulaire et contribuent à la régénération.

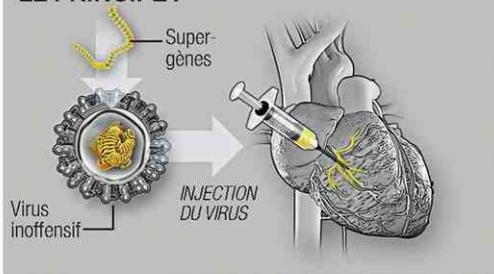
Un essai mené sur 93 Américains atteints d'insuffisance cardiaque sévère après un infarctus a montré une amélioration des capacités d'éjection du sang par le cœur. *"Encourageant, sachant que dans des essais aussi pionniers, la prudence impose d'administrer des doses extrêmement faibles"*, souligne Jean-Sébastien Hulot. Le cœur génétiquement modifié n'en est qu'à ses premiers battements. **M.V.**

SHUTTERSTOCK - M. KEMMANN

QUI EST CONCERNÉ ?

Les 25 millions d'insuffisants cardiaques dans le monde, dont 30 000 en France.

LE PRINCIPE ?



✓ Les injections dans le cœur se font au travers de minuscules incisions du thorax.

