

# Re.Med.

La Revue de la Recherche Médicale du CHRU de Nancy  
<http://recherche-innovation.chu-nancy.fr>

Numéro 4  
JANVIER 2017

## COEUR

CARDIOVASCULAIRE  
MUSCLE  
INFARCTUS  
CICATRICES  
VENTRICULES  
INSUFFISANCE  
CARDIOMYOPATHIES  
HYPERTENSION  
SIGNAUX

## VAISSEAUX

AORTE  
ARTÈRES

## BATTEMENT

RYTHMOLOGIE

## PALPITATIONS

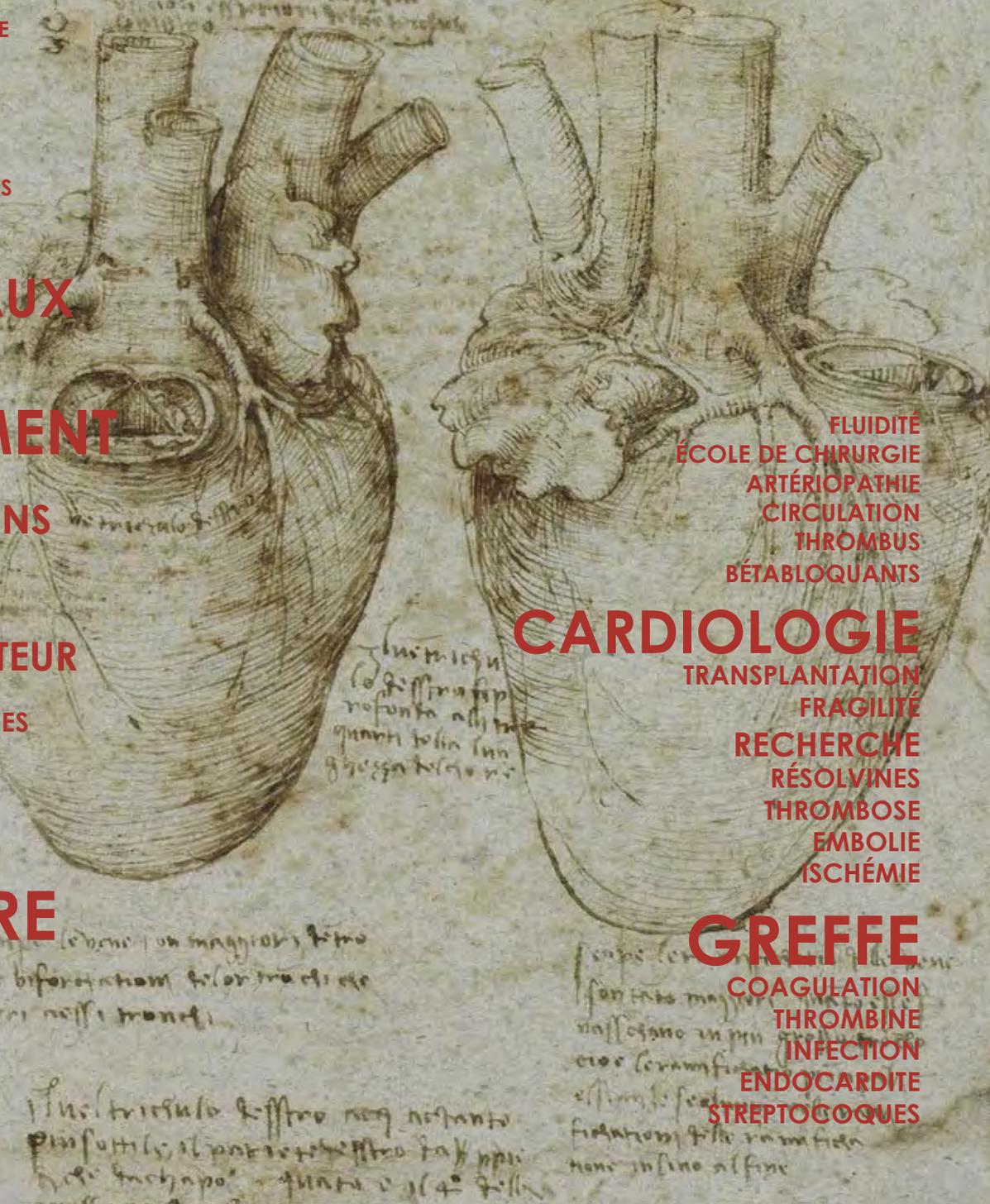
STENT  
STIMULATEUR  
PRÉVENTION

## DÉFIBRILLATEUR

TACHYCARDIE  
STAPHYLOCOQUES  
ANTIBIOTIQUES  
CHOC SEPTIQUE  
RÉANIMATION  
VIELLISSEMENT

## LUMIÈRE

ÂGE ARTÉRIEL  
INFLAMMATION  
IMPLANTATION  
VALVULOPATHIES  
ATHEROSCLÉROSE  
SANG



FLUIDITÉ  
ÉCOLE DE CHIRURGIE  
ARTÉRIOPATHIE  
CIRCULATION  
THROMBUS  
BÉTABLOQUANTS

## CARDIOLOGIE

TRANSPLANTATION  
FRAGILITÉ  
RECHERCHE  
RÉSOLVINES  
THROMBOSE  
EMBOLIE  
ISCHÉMIE

## GREFFE

COAGULATION  
THROMBINE  
INFECTION  
ENDOCARDITE  
STREPTOCOQUES

# sommaire

**p4**  
Recherche  
cardio-vasculaire :  
Le retour à la paillasse  
s'impose !

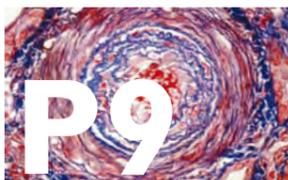
**p5**  
« Myo »  
corasón



**p7**  
Quand le cœur  
bat la chamade...

**p6** Hypertension artérielle : premier stade  
de l'insuffisance cardiaque

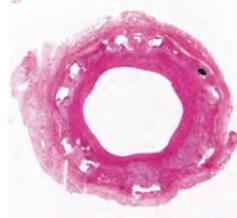
**p8**  
Tachycardie  
ventriculaire :  
« Et si... Nancy  
faisait Ecole ? »



**P9**  
De Nancy à Stockholm,  
sur la route  
des résolvines

La chirurgie vasculaire  
pour que la lumière soit !  
**P10 & 11**

**P12**  
Le stent :  
à choisir avec prudence !



**P13**  
La fragilité,  
un concept  
innovant

Contre la thromboembolie  
veineuse, la génération des  
thrombines **P14 & 15**

**P16 & 17**  
Le cœur  
en mal d'infection

**P18 & 19**  
Insuffisances  
circulatoires aigües :  
du progrès des  
médicaments à  
l'assistance mécanique

**P20 & 21**  
**CARTAGE,**  
une coalition  
scientifique au cœur du  
Grand Est

Un cœur, c'est bien,  
mais deux,  
c'est mieux !  
**P22 & 23**

Elles et ils  
ont la recherche  
en référence  
**P24**

## éditorial



Pr Faiez ZANNAD, cardiologue  
f.zannad@chru-nancy.fr

Pr Étienne ALIOT, cardiologue  
e.aliot@chru-nancy.fr

Début des années 90 en France : l'organisation et le financement de la recherche clinique ont été accélérés par la mise en place des Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) et la création des Centres d'Investigation Cliniques (CIC). Dès 1993, le CHRU de Nancy a porté son premier PHRC sur l'Épidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque en Lorraine (EPICAL). Dans la foulée, et à l'initiative du Pr Pierre Drouin, l'hôpital ouvrait, en 1995, son premier CIC, Plurithématique (CIC P), dédié à la recherche en cardiologie et aux maladies cardio-métaboliques.

L'engagement de Nancy dans la recherche clinique et l'innovation en cardiologie est donc historique et lui donne aujourd'hui ses références nationales et internationales. Hémodynamique, laboratoire de l'effort, insuffisance cardiaque, valvulopathies : toutes ces unités participent ou pilotent des études de recherche clinique. Aujourd'hui, la cardiologie est la première discipline source de publications scientifiques au CHRU de Nancy récemment saluée par l'attribution du Réseau Hospitalo-Universitaire FIGHT-HF.

Le laboratoire de rythmologie, validé « Centre de Compétence des maladies rythmiques rares » et le laboratoire d'imagerie (échocardiographie et IRM) participent aux développements technologiques (défibrillation implantable, resynchronisation, etc.). Plusieurs avancées majeures, dues aux recherches lorraines, ont changé les pratiques médicales, en particulier pour améliorer la santé des patients insuffisants cardiaques. Pour l'avenir, nous croyons à leur suivi via la télémédecine grâce à une méthode originale brevetée par la start up CardioRéal. Développer de nouveaux outils non invasifs, comme l'IRM, pour améliorer l'efficacité des traitements par cathéter des troubles du rythme complexes (fibrillation atriale, tachycardies ventriculaires) est aussi un axe de travail important, porté en collaboration avec l'INSERM. Grâce à un financement mixte, de fonds régionaux et européens (FEDER), en 2016, le laboratoire s'est enrichi d'un système robotisé hypersophistique permettant d'améliorer les soins, mais aussi de mener des travaux sur l'ablation des tachycardies ventriculaires. Nous sommes, en plus, un des rares centres en France, reconnus comme formateur par l'European Heart Rhythm Association.

La feuille de route des années à venir est tracée par des programmes d'excellence centrés sur l'insuffisance cardiaque : « HOMAGE », « FIBROTARGETS » et le réseau INI CRCT-FCRIN, avec de nouvelles approches de médecine personnalisée en cardiologie grâce, en particulier, à l'utilisation de nouveaux biomarqueurs. Ces programmes sont financés à hauteur de plusieurs dizaines de millions d'€ et associent le plus gros potentiel de chercheurs sur l'Université de Lorraine et le CHRU. Le Contrat de Plan Etat Région en Santé IT2MP (Innovations Technologiques, Modélisation, Médecine Personnalisée) est un partenaire incontournable qui permet d'intégrer à cette cardiologie de pointe de Nancy des savoir-faire scientifiques forts comme le numérique et les sciences humaines.

Ce numéro de Re.Med vous permettra, nous l'espérons, d'approcher de plus près et de mieux connaître ces femmes et ces hommes qui, à travers leurs recherches, travaillent à maintenir battant le cœur de nos patients.

## Re.Med.

La Revue de la **Recherche Médicale** du CHRU de Nancy  
<http://recherche-innovation.chru-nancy.fr>

**Directeur de la publication** : Bernard Dupont, directeur général du CHRU de Nancy  
**Responsable éditorial** : Pierre-Yves Marie, vice-président recherche du Directoire du CHRU de Nancy  
**Rédaction** : Laurence Verger, Communication recherche du CHRU de Nancy  
**Mise en page** : Communication du CHRU de Nancy - Janvier 2017  
**Crédit photos** : Inserm / Laurence Verger  
**Contact** : l.verger@chru-nancy.fr  
**Impression** : Hélio Service



# Recherche cardio-vasculaire : le retour à la paillasse s'impose !

**E**n 20 ans, la survie des insuffisants cardiaques a été multipliée par trois. Un résultat exceptionnel qui est dû, en grande partie, aux recherches menées dans le monde. À Nancy, les médecins chercheurs du CHRU et notamment au Centre d'Investigation Clinique y contribuent depuis longtemps avec une réussite aujourd'hui reconnue. Récemment, le développement par les équipes du CIC d'une classe thérapeutique qui, associée à deux autres, sauve encore plus de vies en est la preuve. Le CIC de Nancy a la particularité de disposer des ressources financières reversées au CHRU par le ministère de la Santé en proportion de la quantité et de la qualité de ses publications scientifiques. Pour son coordonnateur, Faiez Zannad, les succès remportés doivent beaucoup à la structuration du dispositif CIC mais aussi au travail commun entre spécialités voisines de la cardiologie, aux interactions entre recherche fondamentale et clinique et à l'ouverture sur les sciences de l'ingénieur traditionnellement fortes sur Nancy.

« Les progrès médicaux de ces dernières décennies s'appuient beaucoup sur la prévention, l'hygiène de vie, l'éducation en santé, auxquels s'ajoutent les découvertes de nouvelles molécules. Or, si l'on mesure les progrès récents au nombre de malades dont l'espérance de vie augmente, les progrès les plus impressionnants restent encore ceux réalisés par les médicaments. Il y a régulièrement des avancées : la thrombose et les maladies cardiovasculaires ne sont plus du tout traitées comme elles l'étaient il y a 20 ans. Croyez-le ou pas, mais il fut un temps où l'on prescrivait aux humains les mêmes anticoagulants que ceux donnés aux rats pour s'en débarrasser ! Aujourd'hui, fort heureusement, les molécules sont beaucoup plus intelligentes : les anticoagulants font moins saigner et, de fait, réduisent le besoin de contrôles hebdomadaires ou mensuels des patients.

Idem en diabétologie. Pendant des années les spécialistes ont utilisé des médicaments vieux de 20 à 30 ans qu'ils associaient à des régimes pour faire baisser la glycémie de leurs patients. Cela permettait de diminuer un peu les complications rétinienues, de réduire les risques d'amputation pour artérite, de ralentir modestement le déclin de la fonction rénale, mais cela ne prévenait pas les accidents vasculaires cérébraux ou l'infarctus du myocarde. Jusqu'au jour où quelqu'un s'est interrogé sur le bien fondé de faire baisser la glycémie pour prévenir les maladies cardiovasculaires... La réponse a été : ce n'est pas la bonne solution ! Nous nous sommes penché depuis sur la mise au point de nouveaux médicaments spécifiques dont deux vont être mis prochainement à la disposition des diabétologues pour prévenir l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux.



Faiez Zannad - f.zannad@chru-nancy.fr

La recherche cardiovasculaire obéit aussi à des tendances. Il y a eu la vogue de la thérapie cellulaire pour soigner les cellules défaillantes d'un organe par des cellules « fabriquées » à partir de cellules souches. Ensuite, il a été question de thérapie génique qui voit l'utilisation des gènes pour traiter une maladie. On a évoqué également la médecine régénérative, à partir de laquelle des tissus vivants fonctionnels sont créés pour remplacer des tissus ou des organes endommagés... Après quelques déceptions, les investisseurs qui s'étaient engagés dans ces domaines, à travers les Biotechs, se tournent actuellement vers les Medtechs qui concernent les dispositifs médicaux ou ce que l'on appelle aussi la santé digitale, la e-Santé. Le secteur est en pleine effervescence et à nouveau certains y investissent beaucoup. Ces engouements provoqués par des avancées technologiques vont parfois trop vite.

Soyons clairs : pour faire avancer la médecine et la prise en charge des patients, tout le monde doit retourner à la recherche clinique au lit du malade, mais aussi à la paillasse pour essayer de mieux comprendre et de mieux soigner ! »

**« Aujourd'hui, fort heureusement, les molécules sont beaucoup plus intelligentes. »**

Date de prise de vue : 20130529 | Mentions obligatoires : Inserm/Delapierre, Patrick | Titre : HOMAGE, combats l'insuffisance cardiaque | Légende : Paillasse stockées dans des vitrues, rassemblées dans des gabarits, le soir dans une cuve d'azote. Centre d'Investigation Clinique Plurithématique (CIC-P) Pierre Drouin, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux-Louis Mathieu, CHRU de Nancy.  
Date de prise de vue : 20130529 | Mentions obligatoires : Inserm/Delapierre, Patrick | Titre : HOMAGE, combats l'insuffisance cardiaque | Légende : Pr. Faiez Zannad, médecin coordonnateur du Centre d'Investigation Clinique Plurithématique (CIC-P) Pierre Drouin, Chercheur de l'unité Inserm, U 1116 et coordonnateur du projet HOMAGE (Heart, OMics in AGEing), Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux-Louis Mathieu, CHRU de Nancy.

# « Myo » corasón !

Si les pathologies cardiovasculaires étaient, il y a quelques années, la 1<sup>re</sup> cause de mortalité en France devant le cancer, la tendance s'est totalement inversée depuis 2004. Alors, l'insuffisance cardiaque sera-t-elle le vrai fléau du 21<sup>e</sup> siècle ? Pour nombre de spécialistes, oui, à cause du vieillissement de la population et d'une meilleure prise en charge des pathologies coronaires, de l'hypertension artérielle et des cardiopathies valvulaires. L'une des causes de l'insuffisance cardiaque, concerne les pathologies des tissus du cœur qui impactent sur son fonctionnement. Il s'agit des cardiomyopathies (en grec « myo » signifie muscle) dont certaines sont d'origine génétiques et d'autres environnementales. Explications avec Yves Juillière, cardiologue.

« Deux types de cardiomyopathies peuvent atteindre les parois des ventricules qui sont particulièrement importantes dans la fonction de contraction du cœur. Il s'agit de la cardiopathie dilatée, quand cette paroi s'affine, entraînant une dilatation du cœur mais aussi de la cardiopathie hypertrophique, quand la paroi épaisse. Dans les deux cas, la fonction cardiaque est réduite, endommageant le pompage du sang vers le reste de l'organisme et entraînant une insuffisance cardiaque.

Les recherches diagnostiques ont permis de cibler l'origine génétique des cardiomyopathies hypertrophiques chez les sujets relativement jeunes. La difficulté est que ces malades sont asymptomatiques : leur pathologie n'est découverte que le jour où il se passe quelque chose. Alors, seulement, les cardiologues peuvent s'intéresser aux familles avec d'autant plus de vigilance que la maladie peut sauter une génération. La prise de médicaments s'impose voire l'implantation d'un défibrillateur. En tout état de cause, le patient devra suivre une discipline de vie qui passera par l'interdiction de certaines pratiques sportives ou professionnelles jugées à risque.

Les cardiomyopathies dilatées peuvent être également d'origine génétique, mais aussi liées à des causes globales et environnementales. Ainsi, des maladies de muscles périphériques peuvent y contribuer ou la consommation de produits toxiques, au 1<sup>er</sup> rang desquels l'alcool, surtout en cas de susceptibilité personnelle. Pourtant, la car-

diopathie dilatée peut être réversible si les personnes reviennent à une consommation raisonnable : deux verres de vin par jour pour les hommes et un pour les femmes. Autre facteur favorisant : les psychotropes et certains produits chimiothérapeutiques utilisés pour les cancers dont, en particulier, celui du sein. La façon dont la toxicité de cette chimiothérapie apparaît reste mal connue et Nancy participe à des protocoles pour contribuer à faire avancer les connaissances.

Le CHRU contribue spécifiquement aux recherches menées sur les cardiomyopathies dilatées avec atteinte du ventricule droit via les examens échographiques. Le but étant de

**« Il est désormais admis qu'en matière d'insuffisance cardiaque, patientes et patients ne sont pas égaux. »**

voir comment évaluer le pronostic des patients pour mettre en place une stratégie de prise en charge pouvant aller de la pose d'une assistance ventriculaire jusqu'à la greffe. La plupart du temps, le muscle du ventricule droit, moins épais à l'origine, n'est atteint par la pathologie que lorsqu'elle a déjà touché le ventricule gauche, témoignant alors de la gravité de la maladie. Or, la prise en charge pour soigner le ventri-



Yves Juillière - yjuilliere@chru-nancy.fr

cule gauche peut ne pas s'appliquer au ventricule droit, il faut, au mieux, l'adapter... La précision du diagnostic est donc un point important.

Il est désormais admis qu'en matière d'insuffisance cardiaque, patientes et patients ne sont pas égaux. Globalement, le risque est moindre chez la femme. Probablement parce que les femmes développent la maladie à un âge plus avancé du fait que les hormones féminines semblent jouer un rôle contre l'atteinte cardiaque. Aussi parce que les femmes ont une susceptibilité différente de réponses aux médicaments, en clair elles réagissent mieux : comprendre pourquoi ouvre là aussi de nouvelles perspectives de recherche. »

# Hypertension artérielle : premier stade de l'insuffisance cardiaque

**P**our leurs recherches, les équipes de Nancy peuvent compter sur le précieux concours d'une cohorte de familles, la cohorte Stanislas, et ceci depuis une vingtaine d'années. Leur suivi par le Centre d'Investigation Clinique Plurithématique aide à comprendre les déterminants de l'hypertension artérielle. L'antériorité de la recherche lorraine sur cette pathologie est aujourd'hui reconnue de par le monde et aussi à travers l'attribution d'un Investissement d'Avenir pour la Recherche Hospitalo Universitaire, FIGHT-HF. Il vise à combattre l'insuffisance cardiaque par la mise au point de stratégies thérapeutiques et de dispositifs médicaux innovants et par des études génétiques dédiées. Rencontre avec son coordonnateur, Patrick Rossignol.

« Je coordonne depuis Nancy plusieurs réseaux qui activent simultanément de multiples pistes de recherche donnant à la Lorraine un rayonnement international. Le travail en réseau est une des clefs de l'efficacité du travail collectif pour la recherche.

Nous avons remporté le RHU FIGHT-HF, il y a un an et désormais il est entériné par la signature de l'accord de consortium entre ses 18 partenaires. Des recherches sont déjà engagées. L'étude HOMAGE pour recruter des sujets hypertendus et à risque de développer une insuffisance cardiaque, et des études en biologie fondamentale, pour mieux mettre en évidence les mécanismes d'apparition de la pathologie. Nous créons aussi des

sang auto prélevée sur le bout du doigt. Autre volet très important du RHU : le jugement des patients sur ces études cliniques, à travers des questions du type « Est-ce que je respire mieux ? Est-ce que je suis moins fatigué ? Est-ce que je me sens mieux ? » Ceci pour mesurer l'amélioration de la qualité de leur vie en parallèle avec l'augmentation de leur espérance de vie. C'est : « Le mieux possible, le plus long-temps possible ».

Côté hypertension artérielle résistante, je suis co-investigateur principal (avec le Pr Michel Azizi de l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris) d'un essai thérapeutique de barostimulation carotidienne promu par le CHRU de Nancy. Il s'agit de tester l'efficacité



Patrick Rossignol - p.rossignol@chru-nancy.fr

tient. Le recrutement de volontaires est encore possible à Nancy, Paris, Bordeaux, Lille, Rennes Toulouse, Grenoble, Tours, Poitiers, Lyon, Marseille,... À l'issue de l'étude, fin 2018, l'Assurance Maladie évaluera l'efficacité médico économique du traitement et proposera, le cas échéant, son remboursement.

En tant que néphrologue, je sais à quel point le rein est un organe clé dans la régulation de la tension artérielle. Non seulement il commande l'élimination de l'eau et du sel du corps humain, mais il produit les hormones permettant de réguler cette élimination, en interaction étroite avec les signaux transmis par le cœur, les vaisseaux sanguins et les nerfs qui les relient. Chez les hypertendus, il y a des interactions cœur /

reins, et chez les insuffisants cardiaques, le cœur malade entraîne la souffrance du rein et vice-versa. L'objectif du réseau INI-CRCT, qui rassemble plusieurs autres réseaux, coordonnés depuis Nancy, c'est de trouver des médicaments à la fois bons pour le cœur et bons pour les reins tout en étant bien tolérés par les patients. Si possible sur une base personnalisée : le bon traitement à la bonne personne et au bon moment ! Créé en 2014, il a été évalué excellent par le Comité international qui l'avait homologué. Il a joué un rôle important dans l'obtention du RHU FIGHT-HF car il a attesté de la bonne conduite des études cliniques engagées, garantissant en particulier, le recrutement de volontaires en nombre suffisant. »

**« Chez les hypertendus, il y a des interactions cœur / reins, et chez les insuffisants cardiaques, le cœur malade entraîne la souffrance du rein et vice-versa. »**

algorithmes pour interpréter l'ensemble des données issues de ces études. Côté innovation, une « boucle de télémédecine » va être expérimentée pour évaluer un dispositif qui permettra de suivre les insuffisants cardiaques à distance, via l'analyse d'une goutte de

d'un dispositif médical, un stimulateur du baro réflexe carotidien. Une étude nationale financée par le Ministère de la Santé qui fédère 15 centres d'excellence en hypertension artérielle. L'un des intérêts de la technique, c'est que l'appareil est adaptable aux besoins du pa-

## Quand le cœur bat la chamade...

**L**e battement du cœur est vital. Toute perturbation ponctuelle ou chronique de son rythme est signe de pathologies qui relèvent de la rythmologie, une spécialité en pointe de la cardiologie nancéenne. Les arythmies cardiaques possibles sont multiples : la tachycardie (accélération), la bradycardie (ralentissement), et la fibrillation atriale (trouble le plus complexe mais fréquent). Elles se traduisent par des palpitations, de l'essoufflement, des douleurs thoraciques, des vertiges, voire des pertes de connaissance. La solution passe parfois par la pose de stimulateurs cardiaques ou de défibrillateurs qui vont aider le myocarde à retrouver le bon tempo. La recherche porte sur la prévention primaire de ces pathologies et sur la miniaturisation des équipements. Explications avec le spécialiste Nicolas Sadoul.



Nicolas Sadoul - n.sadoul@chru-nancy.fr

« Neuf fois sur dix, les troubles du rythme ventriculaire sont dus à une maladie du muscle cardiaque. Soit primitive, comme une cardiopathie dilatée ou hypertrophique, soit liée à une séquelle d'infarctus. Dans ce cas, la cicatrice peut perturber la transmission électrique qui commande la contraction du muscle, diminuant ainsi sa qualité. Les maladies plus rares sont liées à des anomalies dans le ventricule droit ou dans les canaux au niveau du cœur (maladies héréditaires telles que le syndrome de Brugada).

En stimulation cardiaque, la recherche actuelle concerne surtout la miniaturisation des stimulateurs cardiaques. Les plus récents ont la taille d'une capsule de 8 mm sur 24 avec une autonomie de batterie d'une dizaine d'année. Deux de ce type ont déjà été implantés à Nancy. Sur le défibrillateur, il y a aussi pas mal d'études. Son rôle n'est pas tant de stimuler le cœur lorsqu'il ne bat pas assez vite (rôle du pacemaker) mais surtout de le ralentir lorsqu'il s'emballe, comme pour les tachycardies et les fibrillations ventriculaires qui sont souvent fatales. Il existe aussi le défibrillateur automatique, implanté directement dans le corps humain. Lorsqu'il est conventionnel, il est équipé d'une ou plusieurs sondes le reliant au myocarde.

Aujourd'hui, un modèle existe également en implantation entièrement sous cutanée, sans sonde. Le défibrillateur implanté sur un patient qui risque de présenter des troubles graves du rythme ventriculaire à cause de pathologies pré existantes, est dit de prévention primaire. Celui posé sur un patient qui a déjà été victime de troubles graves, est dit de prévention secondaire.

**« Nous posons de plus en plus de défibrillateurs. »**

La recherche actuelle est très orientée sur la prévention primaire avec un objectif essentiel : évaluer son efficacité. À Nancy, nous avons initié la constitution d'un registre national, « DAI-PP », qui rassemble aujourd'hui les données de 5000 patients, répartis dans 8 grands centres français. Il a déjà donné lieu à une dizaine de publications de haut niveau et d'autres devraient suivre. Nous venons également d'ouvrir un autre registre sur les cardiopathies hypertrophiques avec les mêmes centres contributeurs. Nous avons colligé 270 cas de défibrillateurs utilisés dans ces cardiopathies rares et nous espérons en tirer des conclusions intéressantes sur leur efficacité et sur leurs effets délétères car, comme tout traitement agressif, l'équipement a aussi ses complications.

Nous posons de plus en plus de défibrillateurs. À tel point d'ailleurs que, chez le patient atteint d'une dysfonction ventriculaire gauche sévère, même si l'appareil est gros et l'intervention relativement agressive, cela fait partie du traitement de base. En effet, malgré l'efficacité croissante des médicaments,

la mort subite par arythmie ventriculaire grave reste encore une issue fréquente et imprévisible. Donc, aujourd'hui, toute atteinte sévère de la qualité de la contraction du cœur entraîne le plus souvent la pose préventive d'un défibrillateur. Tant mieux ! J'estime que ce n'est pas encore assez par rapport au bénéfice qu'ils apportent aux patients. Ce que la recherche s'évertue à trouver maintenant, c'est une définition plus précise du profil des patients qui pourront en bénéficier. »

# Tachycardie ventriculaire : « Et si... Nancy faisait École ? »



Christian de Chillou - c.dechillou@chru-nancy.fr

Et si... » Deux mots modestes qui portent en eux toutes les possibilités ouvertes par la recherche. À Nancy, Christian de Chillou, spécialiste en rythmologie, s'intéresse, depuis de nombreuses années, à la tachycardie ventriculaire, cette pathologie du rythme cardiaque qui, dans 90 % des cas, a pour origine une maladie du myocarde, comme un infarctus par exemple. Il a posé comme hypothèse, avec les équipes du Centre d'Investigation Clinique Innovation Technologique, que l'IRM cardiaque permettrait d'automatiser la visualisation en 3D des circuits de tachycardie cardiaque pour améliorer l'efficacité de leur ablation. La recherche est en cours afin de mettre au point une nouvelle technique de prise en charge de la pathologie, sans défibrillateur, chez un certain nombre de patients. Rencontre.

« Le plus important, c'est de soigner le malade en lui assurant qu'il a une probabilité extrêmement faible de refaire une tachycardie ventriculaire. »

« En cas d'infarctus du myocarde, toute une zone du cœur ne se contracte plus. Il n'y reste que des fibres myocardiques autour desquelles se développe de la fibrose cicatricielle. À cet endroit, la conduction électrique plus lente crée un circuit 'en boucle' qui correspond à une tachycardie ventriculaire avec le risque d'un arrêt cardio circulatoire pouvant être fatal. Depuis une quinzaine

d'années, il est admis que la prise en charge de ces patients passe par l'implantation d'un défibrillateur. Mais, ce dispositif n'empêche pas les tachycardies ventriculaires de récidiver. D'où le développement d'autres traitements, comme l'ablation qui a pour but de détruire, en le cautérisant, le circuit électrique responsable des tachycardies ventriculaires. Sur le plan technique, c'est assez complexe, en particulier pour évaluer l'efficacité de l'intervention. En effet, lorsque nous créons une brûlure myocardique, nous maîtrisons mal son volume. Or, une ligne de brûlure d'un circuit de tachycardie doit être étanche, c'est-à-dire qu'elle ne doit plus pouvoir être traversée par un courant électrique. Pour nous en assurer, peu après l'intervention, nous déclenchons artificiellement une tachycardie : si elle réapparaît, c'est que la cautérisation est incomplète et qu'il est nécessaire de réaliser une intervention complémentaire.

Pour améliorer cela, nous nous appuyons sur l'imagerie IRM en particulier, qui permet de reconstruire en 3D les cavités cardiaques et les circuits de tachycardie. C'est une aide à la décision et à la stratification du risque. Nous avons beaucoup progressé sur ce point avec le CIC IT de Nancy et la publication scientifique ne saurait tarder. Nous élargissons cette technique pour l'automatiser et permettre aux spécialistes, grâce au logiciel que nous mettons au point, de voir tous les circuits de tachycardie. De façon simple, cela permettra de trouver chez les patients, la zone à problème pour optimiser le positionnement de la ligne de brûlure, en créant un barrage de conduction étanche empêchant tout circuit de tachycardie de se redévelopper. Le plus important, c'est de soigner le malade en lui assurant qu'il a une probabilité extrêmement faible de refaire une tachycardie ventriculaire.

Je suis très optimiste sur cette innovation. L'objectif, c'est de diminuer le nombre d'implantation de défibrillateurs au profit de cette intervention. Aujourd'hui, nous n'en sommes pas encore au stade où, une fois l'ablation faite, le patient n'a plus besoin de défibrillateur. Quoique nous ayons publié à Nancy, il y a trois ans, une étude, sur une cinquantaine de patients, qui montrait que la moitié ayant été traitée par ablation allait aussi bien, voire même un peu mieux, que ceux qui avaient été implantés avec des défibrillateurs. C'est l'un des 3 articles de la littérature sur le sujet qui montrent que l'on pourrait se passer d'un défibrillateur chez un certain nombre de patients, notamment ceux qui ont une fraction d'éjection conservée et qui ont présenté une tachycardie ventriculaire sans syncope. Et si cette population de patients pouvait bénéficier d'une technique d'ablation donnant la certitude que tous les circuits de tachycardie sont bien supprimés ? C'est cette nouvelle alternative médicale que nous développons et dont nous espérons démontrer l'efficacité au cours des prochaines années. »

# De Nancy à Stockholm, sur la route des résolvines

La rencontre entre Magnus Back et le CHRU de Nancy ne doit rien au hasard. Ce cardiologue suédois a postulé, il y a deux ans, à l'appel d'offre international lancé par l'hôpital et l'Université de Lorraine pour recruter des chercheurs de haut niveau en contrat d'interface. Depuis, il partage son temps entre Stockholm et Nancy pour étudier les maladies cardiovasculaires. Une bipolarité bénéfique puisqu'elle lui permet d'avoir des approches différentes sur la façon d'aborder la recherche et d'ouvrir des nouvelles voies d'exploration. Ainsi, à contre-courant des travaux classiques, il cherche à maîtriser la fin des épisodes d'inflammation pour prévenir les maladies cardiovasculaires. Explications.

« Dans le cadre du vieillissement cardiovasculaire, ma recherche s'intéresse à l'athérosclérose, aux valvulopathies, et à l'obstruction des artères ou des valves par des dépôts de graisse et de calcaire. Ces plaques font perdre au vaisseau sanguin son élasticité, le rétrécissent et ralentissent, voire bloquent, la circulation du sang. C'est une pathologie lente et silencieuse, mais qui peut débiter très jeune, entraînant des risques d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde.

Je m'intéresse au phénomène qui provoque la croissance de ces plaques. À la base, il y a une inflammation locale dans les artères ou dans la valve aortique. Toute inflammation entraîne une activation du système immunitaire et un afflux de leucocytes, autrement dit les globules blancs. À leur tour, ils produisent différents médiateurs pro inflammatoires, dont certains dérivés des acides gras, qui, en activant les cellules inflammatoires et celles de la paroi vasculaire, entraînent l'accroissement de la taille des plaques d'athérosclérose les rendant instables et friables au risque de rompre et de boucher les artères.

Dans une inflammation ponctuelle, une fois terminée, les médiateurs reçoivent des « signaux d'arrêt », transmis par certains acides gras, pour leur indiquer de stopper le processus. Moi, ce qui m'intéresse, c'est de comprendre ce qui se passe avec l'inflammation chronique qui n'a pas d'origine infectieuse. Par exemple, dans les maladies cardiovasculaires, les signaux transmis par les médiateurs sont défaillants et de fait, l'inflammation ne s'arrête jamais. Parmi ces acides gras, il y a les Oméga 3. Une des explications possibles, serait la présence, dans leur métabolisme, des résolvines : ce sont des molécules lipidiques qui ont un rôle dans l'arrêt de l'inflammation. Si nous arrivions à mettre en évidence ce rôle, cela pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques. Nous savons déjà que les maladies cardiovasculaires sont très liées à l'alimentation dans laquelle se trouvent des Oméga 3. L'alimentation des Inuits en particulier à base de poissons, a montré leur rôle protecteur sur le système cardio vasculaire. Comment est-ce possible ? Par nos travaux de recherche, nous souhaiterions isoler, dans les nombreux médiateurs lipidiques, uniquement ceux qui pourraient être retenus comme cibles thérapeutiques.

Ensuite, il s'agirait de les rendre efficaces, associés à un anti-inflammatoire, pour stimuler la fin d'une éventuelle inflammation chronique. Ce médicament empêche l'emballement du système immunitaire en cas d'inflammation ponctuelle. Il le désactive en quelque sorte. Mais, son utilisation ne peut pas être prolongé



Magnus Back - magnus.back@ki.se

car le corps devient vulnérable et les risques d'infections sont multipliés.

Nous sommes donc confrontés à un défi double : préserver le processus d'inflammation dans sa forme aiguë pour qu'il joue son rôle en cas de besoin, mais aussi pouvoir le stopper lorsque l'inflammation devient chronique en vue d'éviter les maladies cardiovasculaires. C'est un programme vraiment innovant car pour la première fois, les chercheurs regardent différemment l'inflammation : l'enjeu c'est de s'intéresser au processus actif de son extinction et non seulement à celui de son déclenchement ! »

« Si nous arrivions à mettre en évidence leur rôle, cela pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques. »

# La chirurgie vasculaire pour que la lumière soit !

**Q**uand les spécialistes parlent des vaisseaux sanguins, ils évoquent inmanquablement « la lumière »... En terme médical, elle désigne l'espace de l'artère, de la veine et des capillaires où circule le sang. Un calibre que rien ne doit diminuer sous peine de problèmes. À Nancy, Sergueï Malikov et Nicla Settembre, chirurgiens vasculaires au CHRU, ont la délicate mission de tout faire pour préserver cette lumière fondamentale. Ils opèrent les obstructions des vaisseaux et les anévrismes en diverses circonstances dont l'urgence. Un véritable challenge lorsque l'on sait que le réseau vasculaire humain s'étend sur environ 150 000 kilomètres ! Interview à deux voix autour de cette chirurgie de précision devenue, en 1984, une spécialité en France et qui a bénéficié, depuis, d'énormes progrès.

**Sergueï Malikov :** « La chirurgie vasculaire touche l'ensemble des régions corporelles et concerne principalement deux maladies de circulation qui touchent les vaisseaux. D'abord les occlusions qui les bouchent et entraînent un déficit sanguin complet ou partiel des organes. Ensuite, les anévrismes qui entraînent une fragilité de la paroi du vaisseau sanguin ou la formation d'une poche qui, sous la pression du sang, peut se rompre ou former des caillots. Il y a, d'un côté, la chirurgie conventionnelle pour restaurer les vaisseaux et, de l'autre côté, le passage par la lumière des vaisseaux qui nous donne les voies d'accès dans lesquelles nous passons les dispositifs pour traiter soit les occlusions, soit les anévrismes.

La recherche clinique, nous a permis d'améliorer les moyens d'accéder aux vaisseaux, avec un minimum d'agression pour les patients grâce à la miniaturisation des équipements que nous utilisons pour traiter les pathologies. C'est, aussi, grâce à la chirurgie robotique qui utilise des caméras introduites à l'intérieur des cavités, comme, par exemple, celles utilisées pour restaurer l'aorte (artère principale) ou les artères rénales, ...

## Une miniaturisation qui concerne aussi les actes chirurgicaux ?

**Nicla Settembre :** C'est vrai, et en chirurgie mini invasive, nous poursuivons l'étude RaMini menée avec Caen, Dijon, et Strasbourg. Elle consiste à évaluer les bénéfices fonctionnels, respiratoires et sur la prévention de la douleur, de deux techniques utilisées dans la restauration de l'aorte : la mini-lombotomie et la mini-laparotomie caractérisées par des mini-incisions assurant aux patients une meilleure récupération fonctionnelle par rapport à la chirurgie conventionnelle.

Par ailleurs, je viens de passer un an à Helsinki (Finlande) dans un des services de chirurgie vasculaire les plus renommés au monde où j'ai travaillé sur l'artériopathie des membres inférieurs et les angiomes. Nous nous sommes penchés sur la meilleure façon de prendre en charge les patients lors d'une revascularisation du pied. C'est encore en phase expérimentale mais c'est très important car l'artériopathie, en particulier des membres inférieurs, reste une des plus grandes causes de mortalité chez les patients âgés.

**S. Malikov :** La réparation des vaisseaux sanguins, qui date du début du 20<sup>e</sup> siècle, a représenté un énorme progrès de la chirurgie. De fait, on a pu ensuite transplanter des organes, des tissus, et cela a donné naissance à beaucoup de spécialités : chirurgie plastique, chirurgie cardiaque, chirurgie vasculaire, transplantologie... Dans l'histoire de la médecine, il y a très peu d'avancées aussi nettes, aussi visibles. Les derniers progrès concernent la réduction de l'agressivité de ces chirurgies que nous pouvons pratiquer désormais sur des patients plus fragiles en prenant moins de risques.

## D'autres chirurgies ont progressé comme celle de la zone pelvienne masculine.

### Des améliorations sont-elles encore attendues ?

**S. Malikov :** Un changement de mentalité profond nous a permis en effet de progresser. En matière de qualité de vie aujourd'hui, les patients veulent non seulement survivre et garder une autonomie, mais aussi conserver leurs richesses émotionnelles plus longtemps. La vie sexuelle en fait partie. Ce qui explique qu'en chirurgie vasculaire la demande augmente face à l'impuissance. Deux choses peuvent la provoquer : soit une pathologie, soit des complications suite à une intervention chirurgicale. Il faut donc que nous améliorions nos techniques lorsque nous réparons les vaisseaux situés juste à côté des nerfs que nous risquons d'abimer. Grâce aux nouvelles technologies nous découvrons des problématiques qui n'étaient pas visibles il y a quelques années. Nous y travaillons avec l'équipe d'urologie, les sexologues et les psychologues. Nous avons déjà publié et peut-être, déposerons-nous un nouveau projet d'étude nationale (PHRC).

interview



Sergueï Malikov  
s.malikov@chru-nancy.fr

Nicla Settembre  
n.settembre@chru-nancy.fr

« L'artériopathie, en particulier des membres inférieurs, reste une des plus grandes causes de mortalité chez les patients âgés. »

« Nous attendons beaucoup des imprimantes 3D pour fabriquer des prothèses adaptées à l'anatomie exacte du patient. »

## La chirurgie vasculaire bénéficie aussi des progrès de l'imagerie ?

**S. Malikov :** Oui, car le développement de toutes les techniques d'imagerie vasculaire en IRM ou scanner nous donne accès au bloc opératoire à des images des vaisseaux sanguins de plus en plus nettes et précises avec de plus en plus de détails. À Nancy, nous disposons d'une salle hybride où nous pouvons, au moment de l'intervention, fusionner l'imagerie et la chirurgie, ce qui nous permet d'être plus performants en naviguant en trois dimensions dans la lumière des vaisseaux. Comme nous avons été parmi les premiers en France à bénéficier de cet équipement, les patients profitent aujourd'hui de notre expérience.

**N. Settembre :** Actuellement ce qui nous pose problème c'est la pathologie aortique. C'est une des chirurgies les plus lourdes pour les patients. Nous sommes en train de réfléchir sur la pathologie thoracique et thoraco-abdominale, qui garde malheureusement un taux d'échec important, afin de pouvoir, là aussi, utiliser des techniques de moins en moins invasives. Le but ultime étant de trouver les moyens d'une chirurgie encore plus personnalisée, avec des dispositifs de chirurgie endovasculaire adaptés à la morphologie du patient. Il n'y a pas aujourd'hui de prothèse vasculaire idéale pour tous : souvent nous implantons des dispositifs en fonction des mesures réalisées en imagerie dans les bilans préopératoires, mais en cas d'urgence, nous devons nous adapter à partir des dispositifs existants.

## Sur quoi porteront les progrès des prochaines années ?

**S. Malikov :** Nous attendons beaucoup des imprimantes 3D pour fabriquer des prothèses adaptées à l'anatomie exacte du patient. Les progrès techniques dépendent désormais des technologies numériques. Certaines entreprises japonaises, américaines et britanniques produisent déjà des prothèses vasculaires à partir d'imprimante 3D, mais ce n'est pas encore le cas en France.

Pour autant, nous arrivons aujourd'hui en Europe à maintenir une circulation sanguine « normale » beaucoup plus longtemps qu'avant, en particulier, avec des prises en charge médicamenteuses plus efficaces comme les statines pour le cholestérol ou les antiplaquettaires qui empêchent la formation de thrombus. De même, nous avons fait baisser le nombre des amputations. Aujourd'hui, nous soignons des patients de plus en plus âgés. C'est une des particularités de nos métiers : nous prenons en charge les personnes depuis leur naissance jusqu'au 4<sup>e</sup> âge.

La chirurgie vasculaire est une des technologies médicales modernes qui profitent aussi des progrès enregistrés dans d'autres domaines : numérisation, imagerie, bio-ingénierie des matériaux, etc... Savez-vous qu'il y a deux secteurs un peu antinomiques qui progressent beaucoup à notre époque : les technologies militaires et les technologies de la santé... ? »

Date de prise de vue : 19970101 | Mentions obligatoires : Inserm/Dermi, Didier | Titre : Rétinopathie diabétique | Légende : Réseaux de fins vaisseaux sanguins artériels qui irriguent la rétine. Cette image révèle l'existence de micro-anévrismes, de toutes petites dilatactions de la paroi des capillaires, qui constituent le tout premier signe d'une rétinopathie diabétique, l'une des complications du diabète, qui peut compromettre la vision. Ces vaisseaux peuvent être observés par un ophtalmologiste lors de l'examen de fond d'œil.

# Le stent : à choisir avec prudence

La cardiologie interventionnelle comprend le traitement non-chirurgical des affections coronaires et structurelles cardiaques. Les maladies coronaires sont soit stables, comme l'angine d'effort, soit instables, comme le syndrome coronarien aiguë – par exemple, l'infarctus du myocarde. Les alternatives thérapeutiques de la coronaropathie stable sont le pontage coronaire, l'angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) ou les médicaments. La coronaropathie instable nécessite une ACTP en urgence au ballonnet avec, ou sans, pose de stent : ce dispositif est sujet de développements technologiques et objet d'évaluations cliniques dans le monde entier. Rencontre avec Edoardo Camenzind qui a contribué à l'une des plus importantes études cliniques sur le sujet.

« 1986 : le stent, ce « tuteur vasculaire » est une véritable avancée pour la cardiologie interventionnelle. Ce treillis métallique - comparable à un petit ressort - est déployé sous guidance radioscopique dans le vaisseau et maintient ouvert sa lumière en assurant la circulation du sang. Chez un certain nombre de patients, on a constaté qu'après environ 6 mois, une cicatrisation exubérante se développe à l'intérieur du stent entraînant à nouveau un rétrécissement (resténose) de la lumière. Cela a été pendant des années le « talon d'Achille » de la technique. Il a été proposé d'irradier l'artère, avant déploiement du stent, ou, d'irradier la resténose, afin d'éviter des récidives : une technologie puissante risquant de nécroser les tissus, de favoriser l'apparition locale d'inflammation et de thromboses. La technique a été abandonnée. Dans le même temps, des groupes travaillaient à une approche médicamenteuse locale, par administration d'agents pharmaceutiques en solution, via des cathéters spécifiques, au niveau du site dilaté. J'avais à l'époque pu mettre en évidence les limites pharmacocinétiques de cette technique.

2002 : une révolution ! L'apparition des stents médicalisés ou actifs (Drug Eluting Stent : DES), porteurs d'un médicament à leur surface pour inhiber la cicatrisation vasculaire. On a cru que « LA » solution était trouvée. Toutefois a été constatée la persistance d'une inflammation locale qui, en cas d'arrêt du traitement antiagrégant, peut favoriser la formation d'un thrombus dans le stent et induire un infarctus. Depuis, les avis divergent sur la question de la durée du traitement antiagrégant après pose d'un DES : les sociétés sa-

vantes conseillent entre 6 et 12 mois ; une étude récente recommande de le continuer au-delà de 2 ans... De façon pragmatique, il est admis que l'état du patient et les caractéristiques du DES utilisé déterminent la durée du traitement.

La faculté d'un DES d'inhiber la resténose (sa « puissance ») n'est pas uniquement liée au type de médicament et à son dosage, mais aussi au type de solvant utilisé. J'ai conduit une des études cliniques les plus conséquentes menée dans ce secteur concernant deux types de DES aux caractéristiques très différentes : l'un très puissant et le deuxième distinctement plus faible. Les résultats à 3 et 5 ans de cette étude, incluant près de 9000 patients, ont été présentés au Congrès Européen de Cardiologie en 2012 et 2015. Ils ont démontré que le stent plus faible avait des effets à long terme plus prédictibles avec des taux de thrombose, d'infarctus et de décès plus faibles. Opter pour un stent très puissant veut dire mieux inhiber la resténose, mais augmenter le risque tardif de thrombose. Une éventualité qui peut être atténuée par un traitement prolongé aux antiagrégants mais l'inconvénient est alors d'augmenter le risque d'hémorragie. Dans le contexte clinique actuel, avec souvent des patients âgés, ayant ou pas des antécédents médicaux, un stent nu, non médicalisé et de petite longueur, est fréquemment mon premier choix : il cicatrise très rapidement et permet de limiter la durée du traitement antiagrégant.



Edoardo Camenzind  
Edoardo@Camenzind-cardio.net

Du chemin reste à faire, non seulement dans la technologie des stents, mais aussi dans la méthodologie clinique d'évaluation des systèmes médicaux à long terme. C'est, en particulier, le rôle des institutions académiques de piloter - aussi en collaboration avec l'industrie et d'autres institutions - des études cliniques visant une prise en charge optimale des patients. Il faut savoir stimuler l'innovation tout en restant critique et modeste afin d'en apprécier correctement les réussites mais aussi d'en percevoir précocement les inconvénients. »

« Du chemin reste à faire, non seulement dans la technologie des stents, mais aussi dans la méthodologie clinique d'évaluation des systèmes médicaux à long terme. »

Date de prise de vue : 2010 | 124 | Mentions obligatoires : Inserm/Paritex Laron | Titre : Biogénéralité vasculaire | Légende : Artère avec une endoprothèse le cas d'un infarctus du myocarde.

# La fragilité, un concept innovant

Récemment apparue dans les critères d'évaluation du vieillissement, la fragilité englobe entre autres une vulnérabilité aux maladies chroniques, en particulier les maladies vasculaires cardiaques et cérébrales, et une baisse des fonctions physiques et cognitives. Période critique où l'état fonctionnel global de la personne est très souvent altéré et où la sensibilité aux médicaments et aux interventions augmente, elle est fréquemment source de perte d'autonomie. C'est sur le concept du dépistage fiable et précoce de la fragilité que le responsable de la gériatrie du CHRU de Nancy, Athanase Bénétos, oriente une partie de sa recherche. Détails sur les travaux menés.



Athanase Bénétos - a.benethos@chru-nancy.fr

« Conceptuellement la fragilité est, chez une personne vieillissante autonome, la difficulté de récupération, après un événement stressant tel que le décès d'un proche, une chute, une infection pulmonaire, une hospitalisation... Nous savons déjà que dans ce contexte de stress, le taux de personnes fragiles est de moins de 6% pour les 70 ans et passe à plus de 50% pour les personnes de 85 ans. Afin d'aider cette population, il faut réussir à cerner les causes de ses difficultés de récupération.

Actuellement, avec mon équipe, nous sommes engagés dans deux recherches sur cette thématique : l'une est effectuée avec l'aide de la CARMI, CAisse Régionale des MIneurs de la Moselle Est, et soutenue par l'Agence Régionale de Santé de Lorraine, aujourd'hui Grand Est. Pendant deux ans, 600 personnes de plus de 70 ans ont répondu à un questionnaire mené par une infirmière ou une assistante sociale. Un quart d'entre elles se sont révélées fragiles voire très fragiles. Leur participation leur a permis de bénéficier d'un bilan exhaustif de leur état fonctionnel qui a abouti à des mesures préventives concrètes.

L'autre étude, FrailSafe, est d'envergure européenne et plus complexe (10 centres participants issus de 6 pays différents). Elle associe aux tests médicaux et aux questionnaires, l'utilisation au domicile des volontaires d'objets connectés (tablette, teeshirt, téléphone portable, etc...), lesquels permettront de collecter des informations multiples (respiration, force musculaire, vitesse de déplacement, activités cognitives, activité cardiaque, etc). L'objectif est de démontrer l'intérêt de ces informations dans le dépistage précoce de la fragilité et dans le maintien de l'autonomie.

« Le taux de personnes fragiles est de moins de 6% pour les 70 ans et passe à plus de 50% pour les personnes de 85 ans. »

L'évaluation des différents niveaux de fragilité permet aussi de préciser le rapport bénéfice / risque des traitements (qu'ils soient médicaux ou chirurgicaux), en particulier ceux des maladies cardiovasculaires très fréquentes dans cette population. Il a été montré que les personnes de 85 ou plus, traitées pour une hypertension, répondaient d'autant mieux au traitement qu'elles étaient robustes (critère de robustesse : une vitesse de marche rapide). Or, dans une précédente étude que j'avais coordonnée, l'étude PARTAGE\*, il a été montré que chez des hypertendus fragilisés, lorsque la Pression Artérielle Systémique, qui est communément appelée la tension artérielle, est en-dessous de 130 mm de mercure, le traitement peut entraîner sa baisse excessive et surtout une surmortalité. De même, d'autres études ont révélé un déclin cognitif plus rapide. Il est donc nécessaire de développer des travaux de recherche clinique et épidémiologique afin de savoir quels sont les déterminants de la fragilité les plus prédictifs, ce qui permettra de hiérarchiser des stratégies thérapeutiques et d'améliorer les prises en charge des patients. »

\* L'étude PARTAGE (Pression ARTérielle des personnes AGÉes de plus de 80 ans vivant en EHPAD) est la première étude nationale qui évalue l'impact de la pression et de la rigidité artérielles sur la mortalité et le déclin fonctionnel de ces personnes âgées fragiles.

# Contre la maladie thromboembolique veineuse, la génération de thrombine

« Qui n'a jamais soigné de thrombose veineuse, n'a jamais pratiqué de médecine ! » une affirmation des spécialistes qui donne raison à la réalité. La maladie thromboembolique veineuse, qui va de la phlébite à l'embolie pulmonaire, est une des premières maladies cardiovasculaires dans le monde : deux personnes sur mille sont touchées et leur nombre ne cesse de croître. C'est donc un enjeu de santé publique. Le but ultime des chercheurs, à l'heure actuelle, est de parvenir à éviter le premier accident, en détectant le plus tôt possible les personnes à risque. Le point avec Denis Wahl et Stéphane Zuily sur la génération de thrombine et sur les anticorps antiphospholipides, des nouveaux venus dans le savoir médical encyclopédique.

interview

14



Denis Wahl  
d.wahl@chru-nancy.fr

Stéphane Zuily  
s.zuily@chru-nancy.fr

**Stéphane Zuily** : « Comment anticiper un premier accident puis éviter le deuxième ? Le patient doit-il être traité ad vitam aeternam par anti coagulant qui l'exposera au risque hémorragique ? Voilà nos questions. Aujourd'hui,

former des caillots). Mais, tout un pan de la recherche n'est pas encore accessible à la pratique clinique parce que trop peu développé. En particulier, le test de coagulation appelé « la génération de thrombine » qui met en évidence le taux

**« Nous évaluons l'hypercoagulabilité du sang (sa capacité à de production de cet enzyme. S'il est élevé, les patients sont**

phospholipides. Or, il n'est pas étonnant, de trouver ces anticorps chez un patient souffrant d'une simple maladie thromboembolique veineuse !

**S. Zuily** : Au niveau Européen, des nouveaux tests d'anticorps antiphospholipides s'attachent à mettre en évidence les plus pathogènes. Les études menées avec les français, les Anglais et les Hollandais progressent : une des cibles principales est la  $\beta$ 2-glycoprotéine I car les antiphospholipides qui se fixent sur ce domaine I sont considérés comme les plus pathogènes. Pour la première fois, il a été établi, que les patients porteurs de ces anticorps précis étaient plus à risques. Une société américaine est en train de mettre le test au point pour le commercialiser d'ici deux ans.

**La mise au point de médicaments progresse aussi ?**

**D. Wahl** : Ils ont effectivement beaucoup évolué. Depuis 50 ans, des antithrombotiques classiques - dit « anti vitamine K », dont le chef de file est la

Warfarine - étaient utilisés pour diminuer la fabrication des facteurs de la coagulation mais ces traitements nécessitaient une surveillance régulière par prise de sang. Depuis 2 à 3 ans sont apparues de nouvelles molécules, anti coagulantes, en comprimés, ne nécessitant plus de surveillance et possédant une meilleure rapidité d'action. Certaines reconnaissent une seule protéine de la coagulation qu'elles vont bloquer comme la thrombine par exemple. Cela a beaucoup changé la prise en charge des malades. Avant, en phase aigüe de thrombose, le patient avait un traitement, en intraveineuse ou en piqure sous cutanée, pendant quelques jours en attendant que le traitement par antivitamines K fasse effet. Aujourd'hui, c'est fini. Dès le diagnostic, le traitement oral peut débiter et il n'y a plus besoin d'injections ni de prises de sang.

En France, nous avons une expérience conséquente de cette pratique. À Nancy, nous avons publié une synthèse d'articles sur certains profils de patients, atteints de thrombose liés à ces anticorps antiphospholipides et il semblerait que ces nouveaux traitements ne leur soient pas adaptés. Une autre voie existe pour des études afin de savoir si ces nouveaux anticoagulants sont aussi efficaces et offrent les mêmes garanties de sécurité chez les patients porteurs d'antiphospholipides : les registres.

**Y-a-t-il des pistes génétiques ?**

**S. Zuily** : en clair, pourrait-on identifier qui thrombosera un jour grâce à des tests comme la génération de thrombine ou certains tests génétiques et en faire des examens constitutifs d'un bilan de santé ? L'approche génétique sur la maladie thromboembolique veineuse fait partie de projets de recherche, auquel parti-

cipe INNOV TE, groupe de recherche Européen dans lequel nous sommes très actifs. Les découvertes récentes de ces études à propos d'anomalies de la coagulation d'origine génétiques n'apportent pour l'instant rien d'aussi probant que tout ce qui a été découvert depuis 50 ans. Le rôle de la génétique n'a donc pas, a priori, une place ma-

**« La tendance est à la simplification des outils d'accès au diagnostic et à la prescription médicamenteuse. »**

jeure dans la plupart des cas, sauf pour les thrombophilies familiales.

**D. Wahl** : Dans la maladie thromboembolique veineuse, qui est fréquente, il est impossible aujourd'hui de faire une génération de thrombine à tout le monde pour des raisons de coût et d'accès aux soins, mais, en revanche, la tendance est à la simplification des outils d'accès au diagnostic et à la prescription médicamenteuse. C'est le cas avec la règle de prédiction clinique « Men and HER-DOO-2 » qui permet de stratifier le risque des patients. Ce qui est important,

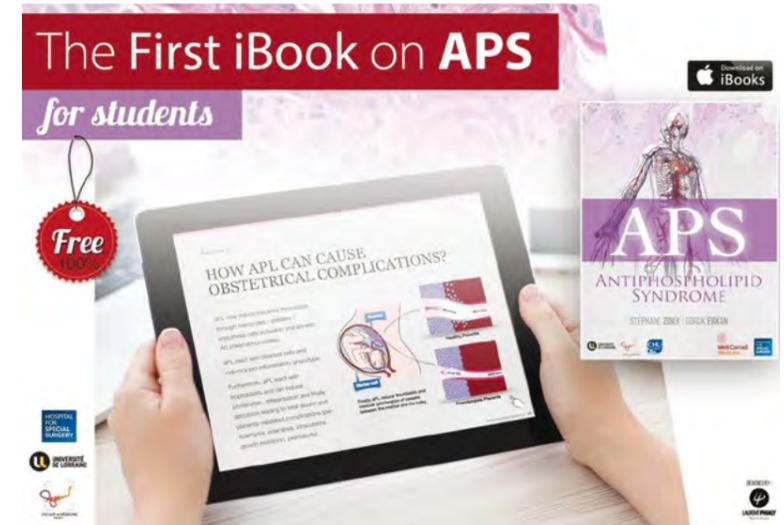
c'est de pouvoir dire si le traitement anticoagulant doit être prescrit pour une courte durée, ou, si, au contraire, les patients ont un taux de récurrence tellement fort, qu'après une première thrombose, il faut poursuivre le traitement longtemps. INNOVTE, en collaboration avec nos confrères canadiens, a développé cette règle de décision clinique

basée principalement sur les facteurs de risque (obésité, âge, séquelles d'une thrombose antérieure, sexe,...). Grâce à elle, un score est attribué au patient : plus il est élevé, plus il faut continuer le traitement, à l'exception des hommes où il doit toujours être poursuivi en cas de maladie thromboembolique sans cause identifiée. À Nancy, nous commençons à l'appliquer même si la publication est seulement en cours, car nous en connaissons très bien les résultats, et certains patients d'ici ont contribué à cette étude internationale.

**S. Zuily** : À ces maladies vas-

culaires fréquentes, s'ajoutent également les maladies rares des vaisseaux : ils se dissèquent, se rompent ou se dilatent jusqu'à la rupture. La plupart sont liées à des anomalies génétiques qui influent sur l'espérance de vie des patients mais que nous pouvons, aujourd'hui, moduler par des traitements. Nous travaillons, là aussi, dans un réseau de recherche international, via FAVA MULTI, le groupe français de recherche constitué de plusieurs CHU qui s'intéressent à ces pathologies.

**D. Wahl** : Nous sommes dans une spécialité qui est très multidisciplinaire. Nous travaillons avec la chirurgie, l'obstétrique, la rhumatologie, la médecine interne, la cardiologie, la pneumologie, l'anesthésie réanimation, l'hématologie biologique, l'urgence, ... C'est une spécialité transversale où il faut agir en réseau et nous nous y attelons. La preuve ? Nous organisons à Nancy le prochain congrès européen des antiphospholipides en avril 2017. »



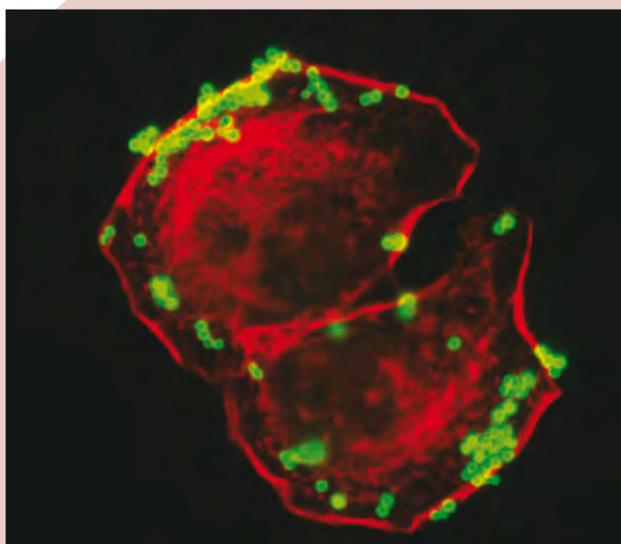
**Le syndrome des antiphospholipides expliqués sur iBook**

Parallèlement à la recherche clinique pour le patient, il y a aussi l'intérêt de recherches pédagogiques pour favoriser la connaissance des étudiants et des médecins sur cette maladie afin qu'ils puissent en repérer les premiers signes. D'où l'idée de concevoir des plateformes sous forme de livres électroniques interactifs qui permettent de dépasser le simple apprentissage. La Faculté de médecine de Nancy, s'est attelée à ce projet avec celle de New York, et un iBook est né, sur le syndrome des antiphospholipides, en français et en anglais, qui sera disponible dans sur l'iTunes store d'Apple. Mise à disposition prévue en ce début d'année. Dans le même temps une étude d'efficacité d'acquisition des connaissances via ces outils connectés est menée auprès des étudiants français et américains.

# Le cœur en mal d'infection

interview

**L'**endocardite infectieuse est une infection du cœur qui touche principalement les valves cardiaques. Cette pathologie rare peut survenir quand certains germes, et plus particulièrement des staphylocoques (germes de la peau) ou des streptocoques (germes de la bouche ou du tube digestif), passent dans le sang (bactériémie). Pour la combattre, cardiologues et infectiologues travaillent main dans la main, comme Christine Selton-Suty, la spécialiste du cœur et François Gøhringer, celui des maladies infectieuses.



**Christine Selton-Suty** : « Dans 50% des cas, l'endocardite infectieuse survient chez un patient porteur d'une cardiopathie connue, soit une valvulopathie native (une fuite le plus souvent), soit une prothèse valvulaire. Pour l'autre moitié des patients, on ne retrouve pas de lésion cardiaque préalablement connue. Quoi qu'il en soit, même une toute petite lésion de l'endothélium valvulaire suffit à provoquer une accumulation de plaquettes et de fibrine, appelée thrombus, sur lequel certaines bactéries, en transit dans le sang durant une bactériémie, peuvent se fixer et se multiplier. Cette petite zone grossit jusqu'à devenir une végétation, c'est-à-dire un caillot infecté, friable, accroché à la valve, qui bouge en même temps que les battements du cœur, et qui est la lésion de base de l'endocardite.

**François Gøhringer** : Avant, l'endocardite touchait des patients jeunes avec des valvulopathies post-rhumatismales. Aujourd'hui, la pathologie touche plutôt des personnes autour de la soixantaine et des patients plus âgés, pas forcément connus pour une pathologie cardiaque sous-jacente. S'y ajoutent les toxicomanes, particulièrement exposés, qui s'injectent des germes en même temps que les doses.

## Quels sont les symptômes de la maladie ?

**C. Selton-Suty** : L'endocardite est une infection dite « multifacettes » dont le diagnostic se pose dans des situations cli-

niques extrêmement variées. Le maître symptôme est la fièvre, viennent ensuite les symptômes d'insuffisance cardiaque liés aux délabrements valvulaires, puis les symptômes d'origine embolique liés à la fragmentation de la végétation (très divers, selon qu'ils touchent les axes cérébraux, alors responsables d'AVC fébriles, ou les différents organes), hémorragique (rupture d'anévrismes mycotiques qui fragilisent les artères) ou immunologiques (atteintes rénales,...).

**F. Gøhringer** : Sur le plan microbiologique, les endocardites étaient initialement principalement liées à des streptocoques en rapport avec un mauvais état buccodentaire. Ces millions de streptocoques, nous en avons tous dans la bouche mais, en cas de mauvaise hygiène, le risque s'accroît de les voir passer dans le sang. Aujourd'hui, ce groupe ne représente plus qu'un quart des cas. Mais, depuis une dizaine d'années, les endocardites sont de plus en plus secondaires aux soins d'ordre médicaux et liées à des infections à staphylocoques. La médecine, de plus en plus invasive, accroît les risques de voir ces germes cutanés passés dans le sang via les cathéters et autres effractions cutanées.

## Est-ce une infection qui touche beaucoup de personnes ?

**C. Selton-Suty** : En France, il y a environ 30 cas par million d'habitants par an. Le CHRU de Nancy, référent pour le sud lorrain, en accueille une centaine chaque année. Tous nos dossiers sont discutés lors de réunions multidisciplinaires (Endocarditis Team) regroupant cardiologues et infectiologues, mais aussi chirurgiens cardiaques, réanimateurs, microbiologistes, et à l'occasion, des spécialistes en pace-maker, néphrologues, neurologues, radiologues, gériatres, ...

Une intervention chirurgicale cardiaque s'impose dans près de la moitié des cas pour nettoyer la zone d'infection et nécessairement, le plus souvent, la pose d'une prothèse valvulaire. C'est une chirurgie lourde, et une partie des patients opérés sera sous anticoagulants à vie. Tout patient atteint d'endocardite nécessitera un suivi régulier en échographie et en consultation d'infectiologie pour renouveler les conseils d'hygiène et de surveillance cardiologique.

**F. Gøhringer** : Sur le plan infectieux, les antibiotiques s'imposent pendant 4 à 6 semaines à hautes doses et en intraveineuses. C'est un traitement lourd pour les patients. Nous



Christine Selton-Suty  
c.selton@chru-nancy.fr

François Gøhringer  
f.goehringer@chru-nancy.fr

**« Nous sommes face à une maladie, qui était constamment mortelle avant les antibiotiques et qui l'est aujourd'hui à 20%, soit 1 patient sur 5, en conjuguant chirurgie et antibiotiques à condition qu'ils restent efficaces. »**

sommes face à une maladie, qui était constamment mortelle avant les antibiotiques et qui l'est aujourd'hui à 20%, soit 1 patient sur 5, en conjuguant chirurgie et antibiotiques à condition qu'ils restent efficaces. Les staphylocoques dorés ont été très problématiques dans les hôpitaux français jusqu'au début 2000 car 30% d'entre eux étaient résistants aux antibiotiques. Mais, depuis, grâce aux progrès de l'hygiène hospitalière, la moyenne a été ramenée à 10%. Les autres bactéries ne posent pose en général pas de problème d'antibio-résistance.

## Dans quel sens s'orientent les recherches ?

**C. Selton-Suty** : La recherche a beaucoup fait progresser la prophylaxie, c'est-à-dire la prévention de l'endocardite. Pendant de longues années, compte tenu de la fréquence des endocardites d'origine dentaire, les actes dentaires ont été pointés du doigt et tous les patients cardiaques devaient systématiquement prendre des antibiotiques avant et après les soins. Les français ont été les premiers à montrer que, plus que le geste ponctuel du dentiste, c'est l'absence d'hygiène buccodentaire quotidienne qui est importante dans la genèse de l'endocardite. Aujourd'hui, les recommandations ont évolué : les antibiotiques sont prescrits aux personnes à plus haut risque, comme les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques. Il faut encore sensibiliser à l'hygiène cutanée pour éviter les endocardites à staphylocoques et améliorer l'asepsie lors des gestes de soins médicaux, la désinfection des plaies, mais aussi lors de pratiques telles que les piercings, les tatouages, ...

Autres thèmes de recherche : les facteurs favorisant l'endocardite ou les interactions entre le substratum valvulaire et les germes pourvoyeurs d'endocardites. C'est le domaine de la microbiologie. À Nancy, nous menons actuellement des études

sur l'endocardite chez les personnes dialysées ainsi que sur les marqueurs de risque embolique. Les conséquences de ces complications peuvent être gravissimes et nous voudrions mieux identifier les patients qui sont à plus haut risque.

**F. Gøhringer** : Nous cherchons aussi du côté des antibiotiques pour les administrer par voie buccale et non par intraveineuse et nous nous interrogeons également sur le « bon moment » de la chirurgie. Enfin, la recherche vise aussi à mettre au point des examens diagnostiques autres que l'échographie cardiaque et nous avons participé récemment à deux études nationales sur le TEP Scan.

**C. Selton-Suty** : L'Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) soutient cette recherche. Les médecins (dont certains nancéiens) qui l'ont fondée avaient lancé la première enquête française en 1991. Depuis, d'autres ont été menées : en 1999, en 2008 et la prochaine est prévue en 2017/2018. Ce sont des enquêtes à base populationnelle nationale, uniques au monde, qui nous permettent de faire régulièrement un point sur l'évolution de la maladie. L'équipe du CHRU de Nancy et le CIC-EC, avec François Alla et son équipe, en ont toujours été un des éléments moteur. Ainsi, nous gérons à Nancy une base de données de 2500 dossiers qui constituent l'Observatoire de l'Endocardite. Enfin, nous participons aussi au projet international ICE (The International Collaboration on Endocarditis), lancé par les américains de la Duke University, qui regroupe plus de 7000 cas dans le monde. »

# Insuffisances circulatoires aiguës : du progrès des médicaments à l'assistance mécanique

interview

**M**ettre à jour des nouveaux concepts de traitements quand les pathologies cardio-vasculaires restent une cause majeure de morbi-mortalité, comme en Lorraine, est un enjeu prioritaire de santé publique. Au CHRU de Nancy, en collaboration avec l'Université de Lorraine, Bruno Levy et Antoine Kimmoun s'y attèlent en menant des études en recherche fondamentale (Unité Inserm 1116 - groupe 2 - Chocs, insuffisance cardiaque : mécanismes cardiovasculaires et traitements), en recherche translationnelle et en recherche clinique. Ils sont spécialisés dans la prise en charge des maladies aiguës, comme les états de choc, et ils expérimentent leurs hypothèses sur des modèles animaux et cellulaires. Ils s'intéressent aussi aux nouveaux médicaments pour améliorer les fonctions cardiaques et cardiovasculaires. Explications.



Bruno Levy  
blevy5463@gmail.com

Antoine Kimmoun  
a.kimmoun@chru-nancy.fr

**Bruno Levy** : « Nous expérimentons des concepts en laboratoire qui nous permettront de faire ensuite des études cliniques. Nous comparons soit deux traitements, soit deux techniques dans le choc cardiogénique. Nous poursuivons ainsi nos travaux sur le Programme Hospitalier de Recherche Clinique HYPO-ECMO pour lequel nous avons obtenu une aide de 600 000 €. ECMO, comme « ExtraCorporelle Membrane Oxygenation », est un circuit externe qui aspire le sang, le fait passer

par une membrane qui filtre son CO2 et l'enrichit en oxygène pour le réinjecter dans le corps, tout en assurant un débit circulaire. Elle remplace le cœur malade en lui donnant le temps de récupérer. Ce concept a révolutionné la prise

**« Pendant longtemps, le cœur et les vaisseaux ont été stimulés en cas de problème. Or, là, l'idée est plutôt de laisser le cœur travailler seul, moduler son métabolisme. »**

en charge des patients puisqu'on peut l'utiliser, en attendant la greffe cardiaque ou d'implantation d'un cœur artificiel, pour une simple assistance jusqu'à une

suppléance complète. HYPO c'est pour hypothermie et c'est là que se trouve notre innovation. Depuis deux ans, avec le Laboratoire Inserm 1116 et l'École de Chirurgie de Nancy, nous cherchons comment optimiser cette technique. Sur des modèles animaux, nous avons comparé l'ECMO réalisée à température normale du corps, avec celle réalisée en état d'hypothermie. Pourquoi ? Parce que les effets de l'hypothermie ont depuis longtemps été observés : elle protège les organes des agressions, notamment en cas de manque d'oxygène, diminue la réaction inflammatoire et permet au cœur de récupérer. L'expérimentation animale a conforté ce savoir « au lit du patient » : utiliser une hypothermie modérée améliore grandement la fonction cardiaque et la fonction vasculaire. Nous avons donc expérimenté ce concept en laboratoire ce qui nous a permis de mener ensuite une étude de recherche clinique. Deuxième type de recherches, celles qui concernent la modulation de l'inflammation par des médicaments - rappelons que l'insuffisance cardiaque, c'est de l'inflammation - pour améliorer la fonction cardiaque et la fonction vasculaire. En particulier, des molécules pour le système sympathique qui est responsable du contrôle d'un grand nombre d'activités inconscientes de l'organisme, tels que le rythme cardiaque ou la contraction des muscles lisses.

**Antoine Kimmoun** : Nous étudions l'impact de la modulation par un bêta-bloquant de cette inflammation dans le choc septique. Ce médicament a de multiples effets : il ne fait pas que ralentir le cœur, ni diminuer sa contractilité, ni mettre au repos le muscle cardiaque. Il agit aussi sur ce qui augmente l'inflammation et sur ce qui la diminue. Nous pensons qu'il y a une piste dans ce processus, en tout cas un modèle théorique, pour aboutir éventuellement à de nouvelles pistes médicamenteuses. La première partie des recherches se fait sur le rat, la souris, puis chez le plus gros animal, comme le cochon. Ensuite seulement, elle concernera l'homme.

**Quelles maladies se développent à partir de ces problèmes circulatoires ?**

**B. Levy** : Deux types de pathologies représentent le plus gros de l'accueil des patients du service de réanimation médicale de Brabois : d'un côté, le cœur, et de l'autre, les infections graves. Les deux sont encore à l'origine d'une mortalité importante et chaque avancée est intéressante. Les bêtabloquants sont un domaine d'étude très porteur et très novateur à l'heure actuelle parce leur usage bouleverse des années et des années de pratiques cliniques. Pendant longtemps, le cœur et les vaisseaux ont été stimulés en cas de problème. Or, là, l'idée est plutôt de laisser le cœur travailler seul, moduler son métabolisme, faire en sorte qu'il soit moins agressé. Ce sont des concepts différents mais pas forcément opposés. Il y a peut-être une phase dans la pathologie où un certain type de médicaments est indiqué et une phase où un autre type de médicaments est nécessaire. Toute cette partie de la

recherche, centrée sur le choc et l'insuffisance cardiaque, est très soutenue par les mécènes, la région, la Métropole du Grand Nancy. C'est un vrai projet régional

**« Ce n'est pas la même chose de faire un choc septique à la maison à cause d'une « mauvaise » bactérie, ou de le faire à cause d'une pathologie grave. »**

et nous avons fait une demande de référencement auprès de l'Agence Régionale de Santé.

**A. Kimmoun** : La recherche est très compliquée parce qu'il y a une différence dans l'environnement des pathologies. Ce n'est pas la même chose de faire un choc septique à la maison à cause d'une « mauvaise » bactérie, ou de le faire à cause d'une pathologie grave qui a contraint le patient à être hospitalisé en hématologie par exemple. C'est pourtant la même maladie, qui a le même nom, peut être les mêmes symptômes initiaux, mais les conséquences sont complètement différentes. Or, tous nos modèles animaux manquent de précision : ils ne reproduisent pas la variété des configurations que nous rencontrons à l'hôpital.

**Quelle est la solution alors ?**

**B. Levy** : De là, nous en sommes venus à nous interroger sur nos pratiques expérimentales. En effet, depuis 30 ans, les résultats expérimentaux sont systématiquement positifs sur les modèles animaux et négatifs chez l'homme. L'hypothèse a alors été posée que les modèles animaux n'étaient pas adaptés car nous utilisions pour nos tests des rats mâles, jeunes et en bonne santé. Nous venons de terminer cette recherche en expérimentant nos hypothèses sur des modèles de rats vieillissants artificiellement, hypertendus et chez lesquels nous avons

provoqué un infarctus du myocarde. Nous avons mis en évidence la chose suivante : la réaction au choc septique est totalement différente sur tous les plans (cardiovasculaire, vasculaire, réaction inflammatoire) et une maladie préalable aggrave considérablement l'expression clinique de l'état de choc septique.

C'est un constat qui prouve que nous devons nous rapprocher pour nos recherches des conditions réelles de nos pratiques médicales. Les modèles animaux ne sont pas encore assez aboutis. Cette problématique est mondiale ce qui peut expliquer aussi, en partie, l'échec actuel de grandes études cliniques. Il y a de bonnes hypothèses, particulièrement en réanimation, mais les résultats ne suivent pas ! Il ne faut pas non plus négliger l'aspect méthodologique des recherches en réanimation avec deux approches différentes à l'heure actuelle : soit, comme le font les australiens, des études gigantesques sur 7 à 10000 patients mais avec peu de résultats, soit, des études plus modestes qui s'appuient sur des pathologies bien définies.

Pour conclure, je dirais qu'à Nancy, la centralisation des compétences à l'Institut Louis Mathieu, l'hôpital de cardiologie, associée à une unité de recherche universitaire cardio-vasculaire forte, a favorisé l'émergence de travaux de grande qualité dans le domaine. »

Date de prise de vue : 20/09/15 | Mémoires obligatoires : Inserm/Boche, Cigalide | Titre : Cellules inflammatoires en marron et cardiomyocytes | Légende : Cœur d'animal obèse et malino-résistant immunométrique des cellules CD45 (marqueur des cellules leucocytaires) montrant une inflammation du tissu cardiaque (image réalisée dans l'unité de recherche Inserm 1116 - Nouvelles voies pharmacologiques du traitement de la dysfonction endothéliale et de l'insuffisance cardiaque).

# CARTAGE, une coalition scientifique au cœur du Grand Est

Les évolutions démographiques et l'augmentation de la durée de vie donnent aujourd'hui à la Gériatrie ses lettres de noblesse en santé. Que ce soit en matière de soins ou de recherche fondamentale, médicale et biotechnologique, l'objectif n'est pas l'immortalité mais le « bien vieillir ». La Lorraine ne s'y est pas trompée en lançant, dès 2013, AG.I.R (AGing, Innovation & Research), une thématique globale de recherche portant sur le vieillissement normal et pathologique des organes et des tissus. La sélection en 2015, d'un grand programme de recherche, le FHU-CARTAGE, coordonné par Nancy, a confirmé ce choix puisque ce Consortium de 30 équipes Universitaires et Hospitalières crée des stratégies innovantes de prévention, de suivi et de traitement des maladies cardiovasculaires liées à l'âge. Il a ainsi proposé le programme RHU Fight-HF qui a finalement été financé (9 millions d'€) pour développer une médecine personnalisée dans la lutte contre l'insuffisance cardiaque, financé en Juillet 2015 dans le cadre de l'appel à projets des Investissements d'Avenir. Une véritable coalition scientifique et médicale est en action désormais, à laquelle participent des équipes de Strasbourg et de Reims dans une région Grand Est dont le cœur commence tout juste à battre.

## CHRU de Nancy



« L'établissement va ouvrir d'ici début 2017, dans le service de Gériatrie, une unité d'évaluation de l'âge artériel et de la fragilité. Le projet a été débattu en septembre 2015, à l'occasion du séminaire annuel de CARTAGE pour cibler les patients, lister les examens et réfléchir aux critères de mesure de la fragilité. Depuis, grâce aux fonds du Contrat Plan Etat Région de Lorraine, nous nous sommes équipés et nous finissons l'aménagement de l'unité. Nous en étudions le modèle économique, pour créer dans l'institution des « hospitalisations de jour » d'évaluation gériatrique.

Nous y ferons des bilans vasculaires pour définir le niveau de vieillissement artériel de certaines populations, en commençant par des personnes souffrant d'insuffisance cardiaque et/ou de troubles cognitifs. Toutes les nouvelles données générées par ces consultations ciblées permettront une meilleure prise en charge des patients. Cette nouvelle ressource viendra compléter la base de données sur les biomarqueurs sanguins ; nous pourrons ainsi les croiser et les conjuguer avec les statistiques sur la fragilité et, de cette façon, resourcer nos pratiques en nous positionnant à l'interface de la clinique et de la recherche appliquée. Cette unité, unique en France voire en Europe, propose une approche très originale de l'étude du vieillissement au service du patient. La FHU nous a ouvert la voie puisque son objectif est le développement d'unités et de concepts, qui sont à l'interface entre la clinique, la recherche translationnelle et l'enseignement. Nous voulons que Nancy devienne, avec l'aide du Grand Est, le cœur de l'expertise sur l'évaluation du vieillissement artériel et de la fragilité, en matière de recherche, de formation et de prise en charge des patients.

**Athanase Bénétos, gériatre, coordonnateur de CARTAGE**

« Nous voulons que Nancy devienne, avec l'aide du Grand Est, le cœur de l'expertise sur l'évaluation du vieillissement artériel et de la fragilité. »



Philippe Gillery - pgillery@chu-reims.fr

## CHU de Reims

« Dans l'unité CNRS MEDyC (Matrice Extra-cellulaire et Dynamique Cellulaire), je coordonne une équipe intitulée « Vieillesse matricielle et remodelage vasculaire ». Notre groupe étudie les modifications des protéines qui structurent les tissus de l'organisme et constituent la « matrice extra-cellulaire » (collagènes, élastine) car ces protéines vieillissent en même temps que l'individu. Nous pensons que les mécanismes de vieillissement protéique sont impliqués dans les pathologies liées au vieillissement, en particulier au niveau vasculaire et cutané. Notre travail consiste à identifier ces anomalies et les mécanismes moléculaires impliqués. Il faut ensuite les caractériser chez l'Homme pour déterminer leur rôle en pathologie et évaluer comment les protéines modifiées pourraient servir de biomarqueurs du risque des maladies. À Reims, nous avons mis en place, depuis deux ans, un Projet Hospitalo-Universitaire (PHU) intitulé « Vieillesse Protéique et Vasculaire » VIVA, comprenant plusieurs études cliniques au cours desquelles nous évaluons ces produits de modification protéique en tant que marqueurs de vieillissement. Nous utilisons

des techniques de spectrométrie de masse, extrêmement sensibles et spécifiques. Il faut noter que nous sommes une des seules équipes françaises à doser ces produits dans le domaine de la santé. Ensuite, nous corrélons les résultats avec les pathologies vasculaires dans différentes populations : patients âgés fragiles, patients diabétiques de type 1, patients atteints de maladies rénales. Nos recherches fondamentales sur le vieillissement protéique datent d'une quinzaine d'années et nous avons commencé à développer les études translationnelles avec les services cliniques du CHU de Reims sur de petites cohortes ciblées pour la plupart mises en place depuis le démarrage du PHU, mais de façon moins systématique et organisée que CARTAGE. Aujourd'hui, notre but est de passer à la vitesse supérieure, en travaillant avec Nancy et Strasbourg, et d'apporter notre compétence dans une complémentarité, respectueuse des spécificités de chacun, sur des thèmes de recherche qui sont très voisins. C'est un nouveau challenge ! »

**Philippe Gillery, biochimiste, coordonnateur de l'équipe « Vieillesse matricielle et remodelage vasculaire »**

« Nous pensons que les mécanismes de vieillissement protéique sont impliqués dans les pathologies liées au vieillissement, en particulier au niveau vasculaire et cutané. »

## HU de Strasbourg

« Cette collaboration avec Nancy et Reims est l'occasion de se pencher sur la définition de la fragilité car, même si nous pensons tous savoir la détecter et si nous avons tous des avis d'experts, pour autant, nous ne disposons pas de définition opérationnelle consensuelle. La collaboration dans la FHU génère une émulation scientifique exceptionnelle et une réactivation des centres d'intérêt sur le vieillissement et la fragilité associés, ce qui n'est pas un concept opportuniste mais une réalité.

Le vieillissement de la population doit conduire à en retarder les effets néfastes et à favoriser le « bien vieillir ». Dans ce contexte, le maintien de la bonne santé des seniors par la pratique des activités physiques régulières n'est plus à démontrer. C'est ainsi que nous avons mis en place, au pôle de gériatrie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, une Consultation de l'Aptitude Physique pour la Santé (CAPS). L'objectif de cette expérience de reconditionnement physique est triple : d'abord, une évaluation initiale des capacités aérobiques du consultant avec réalisation d'une épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale. Ensuite, la création d'un programme spécifique de reconditionnement en endurance à charge variable, le Programme d'Entraînement Personnalisé sur Cycle (PEP'C) (18 séances d'ergocycle de 36 minutes chacune pendant neuf semaines) avec actuellement plus de 700 séances réalisées par mois. Enfin, la pérennisation de la pratique d'activités physiques grâce à des partenaires homologués. D'un point de vue scientifique, nous avons montré que ce programme améliore significativement le seuil d'endurance (près de 25%) et les paramètres cardio-respiratoires maximaux, abaisse les valeurs de pression artérielle, diminue la rigidité des artères et les troubles de la relaxation cardiaque. »



Thomas Vogel - thomas.vogel@chru-strasbourg.fr

**Thomas Vogel, gériatre, responsable de la Consultation de l'Aptitude Physique pour la Santé**

« La bonne santé des seniors par la pratique des activités physiques régulières n'est plus à démontrer. »

# Un cœur, c'est bien, mais deux, c'est mieux !

La recherche cardiaque lorraine se mène avec le concours de l'Ecole de Chirurgie de Nancy initiée en 2005 par Jean Pierre Villemot, chirurgien cardiaque hospitalier. Depuis, ce centre de formation initiale et continue, a acquis une réputation nationale et européenne, en proposant des entraînements aux gestes médicaux et chirurgicaux sur les technologies innovantes dans toutes les disciplines. Côté recherche, l'école met au point des modèles animaux, petits et gros, afin que les spécialistes puissent expérimenter leurs concepts diagnostiques et thérapeutiques, en particulier sur l'insuffisance cardiaque chronique et l'infarctus. Rigueur, créativité et humilité sont nécessaires pour répondre aux attentes des chercheurs, en témoignent les responsables Nguyen Tran, enseignant chercheur à l'Université de Lorraine, et Pablo Maureira, chef du service de Chirurgie cardiaque au CHRU de Nancy.

**Pablo Maureira** : « L'infarctus survient à cause d'une artère coronaire bouchée. De fait, les cellules myocardiques, sans oxygène, meurent et sont remplacées par d'autres qui forment une cicatrice fibreuse. En phase aigüe, le patient est traité en urgence, l'artère est débouchée mécaniquement et des médicaments hyper puissants sont prescrits pour fluidifier le sang. Si l'intervention se fait suffisamment tôt, la formation de la cicatrice peut être évitée. Mais, dans la réalité, beaucoup de ces infarctus ne sont pas détectés, les cicatrices fibreuses s'accumulent, s'installent progressivement et entraînent un mauvais fonctionnement cardiaque. Le patient devient insuffisant cardiaque. C'est ce sur quoi nous travaillons.

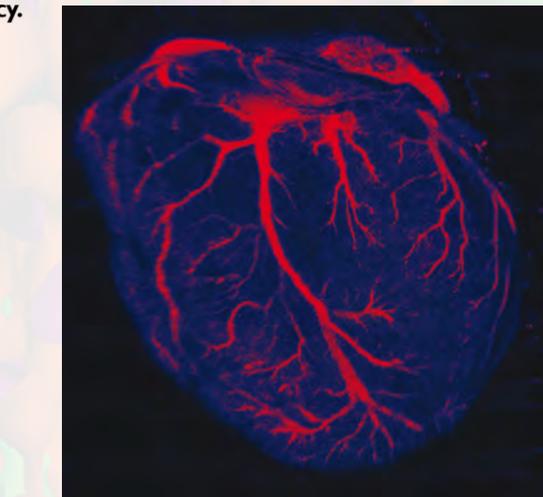
**Nguyen Tran** : À l'heure actuelle, aucune technique ni aucune technologie n'ont réussi à parfaitement remplacer le cœur. Expérimenter des approches thérapeutiques ou diagnostiques innovantes sur l'infarctus ou l'insuffisance cardiaque impose de considérer ces pathologies dans leur globalité. Nous devons impacter sur les modèles animaux leurs effets collatéraux

sur d'autres organes : il faut concevoir des systèmes qui imitent la dégradation du cœur et des cellules périphériques de la cicatrice. Il nous faut aussi intégrer la polypathologie des sujets qui interdit toute thérapie radicale. Autant de contraintes qui rendent nos approches très prudentes et qui expliquent que nous progressons par tâtonnement, étape par étape.

## Reproduire la réalité c'est possible ?

**P. Maureira** : Notre originalité c'est d'essayer de créer des modèles de situations physiologiques ou pathologiques. Il s'agit de favoriser l'émergence d'un avis objectif sur l'efficacité d'un traitement testé sur des pathologies à des degrés divers. Dans nos expérimentations, nous devons prendre en compte non seulement le traitement, mais aussi le moment opportun de son application. Les modèles animaux nous permettent de répéter les expériences et de bien cibler « la fenêtre thérapeutique ».

Le concept que nous souhaitons développer, en particulier à l'Ecole de Chirurgie, c'est la synergie entre les assistances cardiaques ac-



tuelles et les approches biologiques. D'un côté, un système mécanique d'assistance cardiaque, pas pour remplacer le cœur, mais pour guérir le tissu cardiaque, y compris sur un cœur très malade et, de l'autre, la thérapie cellulaire, devenue aujourd'hui ingénierie tissulaire.

**N. Tran** : Notre modèle d'infarctus va de la phase aigüe jusqu'à la phase chronique. Nous avons créé des modèles d'ischémie (diminution de l'apport sanguin artériel dans le cœur) en phase aigüe et nous avons pu tester le choc cardiogénique et les procédures d'assistance soit pharmacologique, par exemple avec les bêta-bloquants, soit mécanique, comme la perfusion rétro-

grade, qui existe depuis longtemps, et qu'il faut évaluer.

**P. Maureira** : Nous nous intéressons principalement à la cardiopathie ischémique dans sa phase chronique et à la cicatrice fibreuse cardiaque qui, pour l'instant, est irréversible. On n'a encore jamais vu, malheureusement, un tissu fibreux s'auto guérir et redevenir spontanément du tissu cardiaque contractile !

## Quelles hypothèses explorez-vous ?

**N. Tran** : Les cardiologues se sont aperçus que, dans certains cas, un cœur très malade laissé au repos pouvait avoir une sorte de retour, au moins partiel, à la normale : c'est le « remodelage inversé ». Notre hypothèse est la suivante :

« Expérimenter des approches thérapeutiques ou diagnostiques innovantes sur l'infarctus ou l'insuffisance cardiaque impose de considérer ces pathologies dans leur globalité. »

Pablo Maureira  
jp.maureira@chru-nancy.fr

interview

Nguyen Tran  
nguyen.tran@univ-lorraine.fr



« Nous avons décidé d'utiliser une technique vieille d'une trentaine d'années : greffer un deuxième cœur sur l'animal tout en conservant l'original. »

est-ce que, si pendant cette phase critique, le cœur peut être soulagé, la cicatrization des tissus pourrait être améliorée ? Nous voulons comprendre le mécanisme de ce remodelage inversé et savoir s'il est réel ou s'il survient uniquement dans des situations exceptionnelles. Mettre en place le modèle, petit ou gros animal, requis pour cela nécessite la convergence de différentes compétences : il faut provoquer un infarctus, vérifier sa présence, s'assurer que l'insuffisance cardiaque est bien constituée et que la partie chronique est bien authentifiée. C'est compliqué parce qu'il faut des évaluations diverses pour l'attester.

**P. Maureira** : Après la survenue de l'infarctus, il faut mettre le cœur au repos. Chez un patient, cela se fait par des techniques d'assistance ventriculaire, sorte de cœur artificiel, mais pour un animal, c'est autre chose.

Nous avons décidé d'utiliser une technique vieille d'une trentaine d'années mais peu appliquée en clinique : la transplantation hétérotopique. Il s'agit de greffer un deuxième cœur sur l'animal tout en conservant l'original. Nous avons ainsi greffé dans l'abdomen des rats, un cœur malade et mis au repos pour observer son comportement face à ces pathologies. Nous avons ainsi pu quantifier le phénomène du repos métabolique et nous sommes arrivés à avoir de bons résultats que nous avons publiés et qui nous permettent d'avancer.

## Autre aspect de vos activités la recherche en thérapie cellulaire...

**N. Tran** : L'acte fondateur de nos études sur la thérapie cellulaire a été, en 2006, l'injection de cellules souches, prélevées sur la moelle osseuse, directement dans le cœur de 14 patients souffrant

d'insuffisance cardiaque chronique. Nous l'avons fait, après avoir testé pendant plusieurs années la technique sur des modèles animaux. Les patients ont montré des signes intéressants et significatifs de récupération, mais pas aussi probants que souhaités. Nous nous sommes rendu compte que la sélection des cellules et la réhabilitation sont des processus hyper complexes. Ce travail nous a permis d'ouvrir des perspectives expérimentales à travers des modèles de plus en plus précis, une évaluation préclinique par de nouvelles technologies et de nouvelles stratégies thérapeutiques. Nous gardons à l'esprit que, peut-être, une prise en charge globale est la réponse aux problèmes cardiaques : assistances médicalemente et mécanique ventriculaire.

**P. Maureira** : Il ne faut pas oublier que nous sommes dans le domaine de la recherche.

Or la prise en charge médicale d'un patient prend en compte une multitude de paramètres dont les principaux ne sont parfois ni biologiques, ni mécaniques mais aussi physiologiques et significatifs de récupération, mais pas aussi probants que souhaités. Notre mission c'est de repousser les limites ce qui peut parfois aboutir à poser de nouvelles questions.

**N. Tran** : Ce travail est mené avec des cliniciens spécialistes en chirurgie, imagerie et réanimation. Il nous permet de réfléchir sur des solutions immédiatement applicables, et d'autres, à bien plus long terme. L'humilité nous oblige à dire que ce que nous proposons n'est pas parfait, mais que le plus grand nombre peut bénéficier de ces avancées même modestes et qu'à l'autre extrémité s'élargissent les connaissances dans l'espoir de pouvoir un jour trouver LA solution. »

# Elles et ils ont la recherche en référence !

Récemment choisis par les chefs de pôles, tout à la fois, représentants, relais et conseillers de la recherche du CHRU de Nancy, voici les visages des référent(e)s recherche 2016.



Pôle gynécologie-obstétrique  
**Anne-Claire Chabot**  
ac.chabot@chru-nancy.fr



Pôle enfants-néonatalogie  
**Sylvia Demoulin-Alexikova**  
s.demoulin-alexikova@chru-nancy.fr



Pôle pharmacie  
**Béatrice Demore**  
b.demore@chru-nancy.fr



Pôle Anesthésie Réanimation  
Pôle Blocs opératoires  
**Thomas Fuchs-Buder**  
t.fuchs-buder@chru-nancy.fr



Pôle territorial brûlure  
**Laetitia Goffinet**  
l.goffinet@chru-nancy.fr



Pôle digestif  
**Bruno Guerci**  
b.guerci@chru-nancy.fr



Pôle appareil locomoteur  
**Adrien Jacquot**  
ad.jacquot@gmail.com



Pôle gériatrie et soins palliatifs  
**Laure Joly**  
l.joly@chru-nancy.fr



Pôle rééducation  
**Benoite Lassale**  
benoite.lassale@ugecamne.fr



Pôle urgences - réanimation médicale  
**Jérémie Lemarié**  
j.lemarie@chru-nancy.fr



Pôle Neuro-Tête-Cou  
**Louis Maillard**  
l.maillard@chru-nancy.fr



Pôle laboratoire  
**Jean-Luc Olivier**  
jl.olivier@chru-nancy.fr



Pôle Spécialités Médicales  
**Mathias Poussel**  
m.poussel@chru-nancy.fr



Pôle imagerie  
**Pedro Teireira**  
ped\_gt@hotmail.com



Pôle cardio-médico-chirurgical  
**Stéphane Zuily**  
s.zuily@chru-nancy.fr