



Des valves « bios » pour les jeunes patients

UNE RECHERCHE SUBSIDIÉE PAR LE FONDS

| Jean-Paul VANKEERBERGHEN, journaliste scientifique

Lorsqu'on remplace une valve cardiaque, le défi majeur, surtout chez les enfants, est de proposer une solution la plus durable et la moins lourde possible pour la vie ultérieure de ces jeunes patients.

Près de 1 % des bébés naissent avec une malformation congénitale cardiaque. Il s'agit de la forme d'anomalie congénitale la plus fréquente et les cardiopathies congénitales sont, parmi les malformations congénitales, la première cause de mortalité infantile.

Ces cardiopathies congénitales concernent essentiellement les parois du cœur, les valves cardiaques ou les veines et artères connectées au cœur. La majorité de ces anomalies ne sont pas graves et, souvent, ne sont découvertes que bien après la naissance, à l'adolescence ou à l'âge adulte. Mais une partie d'entre elles se manifeste par des symptômes dès la naissance ; elles nécessitent alors une intervention médicale, plus ou moins urgente selon les cas.

A l'origine de ces malformations, on trouve des facteurs environnementaux ou génétiques.

Du côté environnemental, il s'agit surtout de maladies dont la mère souffrait avant la conception ou qu'elle a contractées pendant sa grossesse. Par exemple, le diabète ou la rubéole. Certains médicaments pris pendant la grossesse peuvent aussi accroître le risque.

Les facteurs génétiques contribuant aux cardiopathies congénitales sont certaines maladies génétiques ou des anomalies chromosomiques. Les risques augmentent aussi avec l'âge de la mère. Un père d'un âge avancé peut également être à l'origine de malformations.

Les procédures thérapeutiques vont de l'administration de médicaments (notamment pour retarder une intervention plus lourde) à l'introduction d'un cathéter (une sonde très mince) au niveau d'une veine de l'aîne pour acheminer jusqu'à l'intérieur du cœur un dispositif permettant de refermer une ouverture dans une cloison ou de dilater, avec un ballonnet, une valve ou un vaisseau

Illustration: *Mother's Kiss* (extrait)
Mary Cassatt (1844-1926).

.....

« Le défi est de pouvoir proposer aux jeunes patients cardiaques, y compris aux enfants, une solution la plus durable possible. »

.....

sanguin. Dans les cas les plus graves, il faut recourir à la chirurgie à cœur ouvert.

Les obstructions résultant d'un rétrécissement (une sténose) font partie des anomalies cardiaques congénitales les plus fréquentes. La sténose aortique en représente 3 à 6 % et la sténose pulmonaire 8 à 12 %.

La sténose aortique est un rétrécissement de l'orifice à travers lequel le ventricule gauche, quand il se contracte, éjecte le sang vers l'aorte. En cause le plus souvent : la valve aortique qui s'ouvre lorsque le sang est expulsé et se referme ensuite pour empêcher le sang de refluer vers le ventricule. Si la sténose est sévère, le cœur doit travailler beaucoup plus dur pour envoyer le même volume de sang dans l'aorte. La pression sanguine accentuée dans le ventricule finit par fatiguer le cœur et par provoquer une hypertrophie ventriculaire et une insuffisance cardiaque. La sténose pulmonaire concerne l'artère pulmonaire, qui transporte le sang du ventricule droit aux poumons.

Le symptôme classique de ces sténoses est le souffle cardiaque, dû aux turbulences du flux sanguin quand il passe par le rétrécissement.

Quelle valve de remplacement ?

Si c'est possible, les médecins auront recours de préférence à la technique du cathéter, pour aller élargir la valve à l'aide d'un ballonnet (valvuloplastie par ballonnet). Cette technique peut également permettre une intervention provisoire, afin d'attendre que l'enfant soit plus âgé pour l'opérer. Il est aussi possible d'utiliser la technique du cathéter pour réparer ou remplacer la valve. Ces dernières années, la médecine a fait beaucoup de progrès dans ce domaine.

Mais le recours à ces procédures moins invasives n'est pas toujours possible, notamment si la pathologie exige une

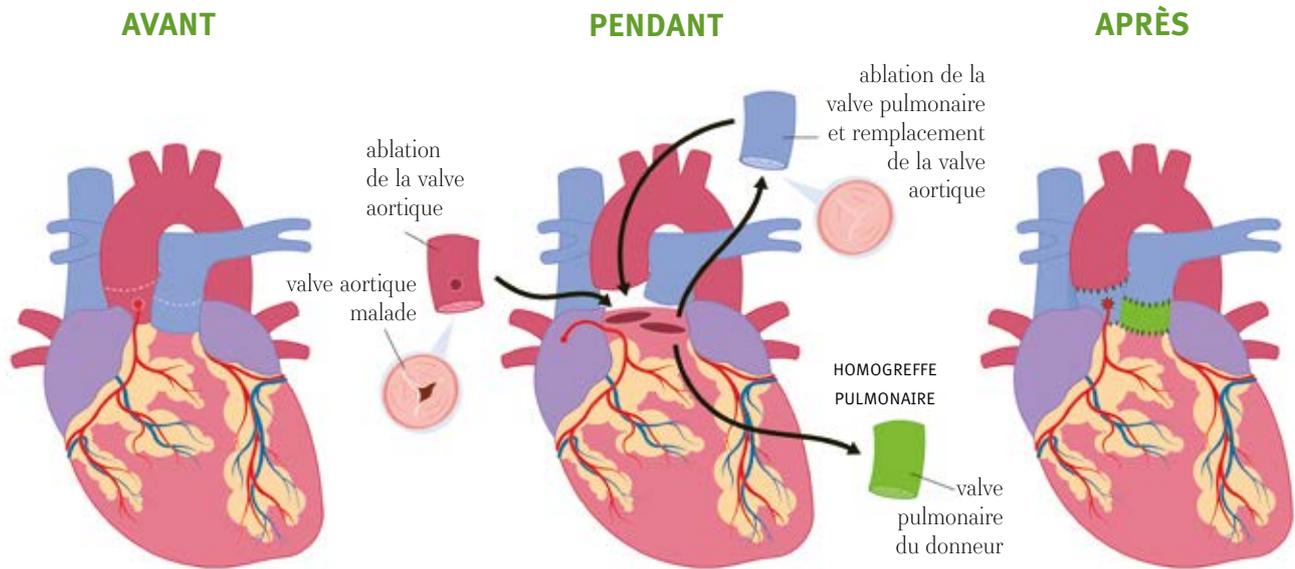
intervention très vite après la naissance. Il faut alors remplacer la valve aortique par chirurgie ouverte, une intervention beaucoup plus lourde, puisqu'il faut ouvrir le thorax, au niveau du sternum, pour atteindre le cœur.

La valve de remplacement peut être une prothèse mécanique, fabriquée autrefois en métal, aujourd'hui plutôt composée de feuillets en carbone. Ce matériau est très résistant à l'usure et une prothèse de ce type nécessite rarement une ré-opération, chez le patient adulte du moins. En effet, son diamètre fixe impose une ré-opération lorsque ce type de valve a été placé chez un enfant ; par la force des choses, il devient trop petit, donc sténosant. La prothèse mécanique présente un inconvénient pour tous les patients : ils doivent prendre un médicament anticoagulant pendant toute leur vie. Ce traitement est contraignant, surtout pour les enfants et les jeunes adultes. En outre, il interdit certains métiers ou des sports qui, à cause de chocs, peuvent causer des hémorragies internes ou externes graves. Et il n'est pas compatible avec une grossesse. Enfin, le risque général d'hémorragies spontanées graves est toujours présent.

On peut aussi utiliser des prothèses biologiques, composées de tissus d'origine animale (xénogreffes), qui n'imposent pas la prise d'anticoagulants. Mais elles sont plus fragiles et peuvent se détériorer avec le temps. Il subsiste aussi un risque infectieux.

Chez les enfants, ces prothèses posent des problèmes supplémentaires : elles peuvent se dégrader très vite et ne s'adaptent pas à la croissance de l'enfant ou de l'adolescent. « Chez les jeunes patients, y compris les enfants, le défi est de pouvoir leur proposer une solution la plus durable possible, tout en assurant la meilleure résistance aux infections et en évitant de devoir prendre un médicament fluidifiant le sang », explique le Dr Geofroy de Beco, chef de clinique adjoint au

PROCÉDURE DE ROSS (AUTOGREFFE PULMONAIRE)



Service de chirurgie cardiovasculaire et thoracique des Cliniques Universitaires Saint-Luc (UCL) à Bruxelles.

Les recherches qu'il y mène portent particulièrement sur le remplacement de la valve située entre le cœur et les artères menant aux poumons, la valve pulmonaire. Celle-ci joue un rôle stratégique dans les nouvelles techniques chirurgicales portant sur les valves cardiaques. Il s'agit non seulement de pouvoir remplacer la valve pulmonaire elle-même quand elle est défectueuse, mais cette valve est aussi utilisée dans le traitement des sténoses aortiques.

La procédure de Ross

A la fin de 1967, quelques mois avant de pratiquer la première transplantation cardiaque en Grande-Bretagne, le chirurgien britannique d'origine sud-africain Donald Ross a mis au point une nouvelle procédure de remplacement de la valve aortique fondée sur une autogreffe pulmonaire : la valve aortique est remplacée par la valve pulmonaire prélevée sur le patient lui-même ; une homogreffe (une valve d'origine humaine) est ensuite pratiquée pour remplacer la valve pulmonaire.

Cette intervention est considérée comme une des meilleures options chirurgicales pour le remplacement de la valve aortique chez les enfants et est reconnue comme la « procédure de Ross ». Ses avantages sont qu'elle ne nécessite pas d'anticoagulants après l'intervention, que le risque de dégradation de la nouvelle valve est faible et que cette valve a un potentiel de croissance avec celle de l'enfant.

L'homogreffe pulmonaire provient de valves pulmonaires issues de donneurs : soit la valve a été prélevée sur un patient donneur d'organes décédé, soit la valve a été prélevée sur le cœur d'un patient ayant reçu une greffe cardiaque. Ces valves résistent généralement bien au temps car les pressions qui s'exercent sur elles sont moins importantes que celles sur les valves aortiques.

La procédure de Ross n'a cependant pas connu une diffusion rapide car il s'agit d'une intervention lourde et complexe, qui comporte un risque opératoire plus élevé (surtout chez les très jeunes enfants) et qui demande au chirurgien un apprentissage important. L'opération est longue (elle porte sur deux valves au lieu

d'une), se pratique à cœur ouvert, avec circulation extracorporelle et arrêt provisoire du cœur. La circulation extracorporelle fait dévier la circulation sanguine dans le cœur et les poumons vers une machine qui assure les fonctions de pompe artérielle et d'oxygénation du sang veineux.

Depuis une dizaine d'années, la procédure de Ross est devenue plus fréquente car un plus grand nombre de chirurgiens cardiaques ont acquis les compétences nécessaires.

Des structures vidées de leurs cellules d'origine

« L'homogreffe pulmonaire est actuellement considérée comme la meilleure solution dans cette indication, mais le problème est sa disponibilité limitée, surtout pour les jeunes enfants et dans les situations d'urgence », observe le Dr de Beco. « Les techniques de cryoconservation, en refroidissant les tissus à très basse température, permettent de constituer un stock d'homogreffes dans de bonnes conditions de conservation. Toutefois, après la greffe, une immunoréaction peut mener à une dégradation rapide de la prothèse, surtout chez les

jeunes patients. Pour éliminer la majeure partie des cellules immunogéniques de la matrice valvulaire (jusqu'à 98%), on s'oriente vers un procédé de décellularisation qui ne garde que la structure de l'implant et ouvre la voie à une repopulation avec des cellules autologues, qui appartiennent au patient lui-même. Cela réduit d'autant les réactions immunitaires et fait baisser le taux de dégradation. »

« Ces recherches sur l'implantation de valves décellularisées sont en partie financées par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque. Elles sont réalisées à la fois sur le site de la KU Leuven et sur celui de l'UCL. Elles regroupent un large panel de compétences. »

Des procédés de décellularisation ont déjà été développés par trois sociétés, aux États-Unis, en Grande-Bretagne et en Allemagne. Elles peuvent réaliser et livrer en trois semaines des homogreffes fraîches, mais à un coût élevé, ce qui limite le nombre de patients qui y ont accès.

Récemment, trois banques de tissus européennes (Bruxelles, Trévise et Barcelone) ainsi que la Société allemande de transplantation tissulaire ont créé un consortium pour conjuguer leurs expertises et travailler à développer un nouveau procédé de décellularisation en trois jours.

Dans le cadre de ce projet, une étude pré-clinique a été lancée par la KU Leuven, en collaboration avec des chercheurs de l'UCL, dont Geoffroy de Beco.

« Il s'agit de tester le nouveau procédé d'homogreffe pulmonaire sur des moutons, précise Geoffroy de Beco. Pourquoi des moutons ? Parce qu'ils ont un cœur assez semblable au cœur humain, notamment avec des régimes de pression artérielle assez similaires. Etant donné qu'ils subissent une opération à cœur ouvert pour l'implantation de l'homogreffe, il faut qu'ils survivent dans de bonnes conditions, ce qu'ils font mieux que les porcs. Au bout d'un suivi de six mois, on examinera le niveau de dégradation de la valve greffée et on la comparera à l'évolution d'une homogreffe cryoconservée mais non décellularisée dans un groupe contrôle. »

« Ensuite, nous allons poursuivre cette première étude par une étude fondamentale, toujours sur des moutons, pour

comparer les résultats d'une homogreffe de valves aortiques implantées en remplacement de valves pulmonaires, cryoconservées et réparties en deux groupes de valves décellularisées et non-décellularisées. Une troisième étude comparera, sur deux groupes de patients, les résultats à long terme d'une homogreffe pulmonaire cryoconservée à une xéno greffe¹ porcine. »

Il s'agit d'un projet de recherche complexe. L'équipe analyse le fonctionnement des homogreffes, mais aussi leurs caractéristiques. « Nous avons recours, dit Geoffroy de Beco, à des méthodes de recherche coûteuses, qui comprennent notamment l'utilisation d'un instrument radiologique extrêmement précis, le microCT. Il s'agit d'un scanner permettant une résolution d'image jusqu'à quelques microns, soit dix à cent fois plus puissant que le scanner médical standard. Les images obtenues permettent d'étudier la structure du squelette valvulaire en vue d'améliorer les traitements appliqués pour les rendre plus fiables tout en augmentant leur longévité. Ces recherches sont réalisées à la fois sur le site de la KU Leuven et sur celui de l'UCL-en-Woluwe. Elles regroupent un large panel de compétences médicales et non-médicales. Après un passage en chirurgie et un contrôle cardiologique, les études se portent notamment sur l'anatomopathologie et la microbiologie, mais également sur la radiologie et l'ingénierie. » Le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque participe au financement du projet.

En pratique clinique, il faut aussi savoir que la prise en charge des cardiopathies congénitales est rarement simple. « Souvent, nous sommes confrontés à un syndrome de malformations. Ce qui complexifie la décision médicale. Cela soulève aussi des questions éthiques qui ne peuvent être tranchées que par un débat approfondi, tenant compte du choix orienté des parents, fondé sur une bonne information. Il faut être conscient que la décision prise engage l'avenir de l'enfant, mais aussi celui de ses parents et de sa fratrie. » ■

¹ transplantation d'un greffon d'une espèce biologique à une autre.



Tulipe (extrait)
Anselmus Boëtius de Boodt (1596–1610).

Une passion pour autrui



Docteur Geoffroy De Beco, Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCL

OBJECTIF CŒUR | Comment en êtes-vous venu à la médecine et à la recherche ?

...✚ **Geoffroy De Beco:** J'ai été baigné depuis la plus tendre enfance dans une atmosphère médicale et surtout paramédicale. Ma maman était une infirmière extrêmement impliquée et dévouée pour ses patients. Elle professait à domicile et particulièrement en soins palliatifs dont elle a créé l'une des premières plateformes belges. Le choix de la médecine pour moi n'en était pas vraiment un, il s'agissait d'une véritable passion pour autrui et pour le soin. Cela ne s'explique pas, je suis juste chanceux. Le choix de pratiquer en milieu hospitalier ou en milieu rural n'a pas été simple mais mon désir de chirurgie l'a finalement emporté. Je ne le cache pas, je suis avant tout un clinicien mais le monde médical, et particulièrement l'universitaire, nous encourage à dépasser ce statut clinique pour l'approfondir et le faire évoluer via la recherche.

O.C.: Dans quel contexte évolue la recherche académique dans notre pays ?

...✚ **G. De Beco:** Face au manque criant de personnel soignant et aux difficultés budgétaires actuelles, les cliniciens chercheurs qui allouent un temps partiel et déterminé pour leur recherche doivent assumer un temps clinique prioritaire et, dans certains cas, relayer leurs activités de recherche au second plan.

Les budgets octroyés par les différents fonds sont indispensables à l'aboutissement de recherches approfondies. Concernant mon projet de recherche, le budget accordé par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque permettra l'analyse extrêmement précise et novatrice des valves du cœur que nous allons étudier. Sans lui, l'impact de nos analyses sur les futurs traitements qui seront appliqués sur ces valves serait notablement réduit.

O.C.: Vulgariser la science et valoriser la recherche, c'est important ?

...✚ **G. De Beco:** Aujourd'hui plus que jamais le grand public a besoin de comprendre et intégrer les raisons et le bien-fondé de la recherche. Sa conviction doit être renforcée via les médias. Celle-ci pourra alors s'étendre aux politiques et aux autorités responsables de la budgétisation.

O.C.: Quelles qualités font un bon chercheur ?

...✚ **G. De Beco:** Je suis jusqu'au-boutiste, comprendre les choses m'est indispensable. Assiduité et précision sont sans doute des atouts.

O.C.: Comment conciliez-vous recherche et vie familiale ?

...✚ **G. De Beco:** Cette conciliation est difficile, je ne vous le cache pas. D'autant plus que mon activité clinique m'impose un rythme de gardes effréné, à savoir minimum une sur deux. Mon épouse, également médecin, participe elle aussi à un rôle de garde soutenu. Dans ces conditions il est essentiel de pouvoir consacrer ses activités de recherche lors d'un temps protégé, sans quoi la vie familiale en fera lourdement les frais.

O.C.: Et si vous n'aviez pas été chercheur, quel aurait été votre choix professionnel ?

...✚ **G. De Beco:** Il est évident que mon choix se serait porté sur un domaine social et pédiatrique mais cette fois, dans un cadre juridique. J'aurais fait le choix de juge pour enfant. Un enfant est un cadeau inestimable. Le soigner, le protéger, le choyer, le faire évoluer et lui rendre son sourire est le plus beau cadeau que nous puissions offrir à notre avenir. ■