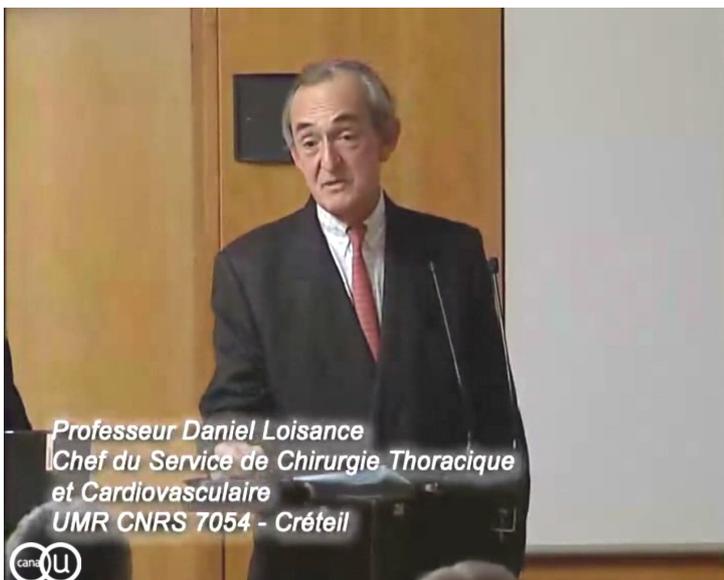


Recherche et chirurgie : de la biologie à la robotique. L'Assistance circulatoire : bilan et perspectives.

24/11/2004

(http://www.canal-u.tv/producteurs/biotv/dossier_programmes/ecole_de_l_inserm_seminaires_de_formation_a_la_sante/recherche_et_chirurgie_de_la_biologie_a_la_robotique/assistance_circulatoire_bilan_et_perspectives_pr_daniel_loisance)

Où en est-on aujourd'hui dans la recherche de solutions à l'insuffisance cardiaque ? Petite enquête. Nous sommes en novembre 2004 ... Le *Professeur Daniel Loisan* tente de booster l'intérêt des forces vives de la nation – les chercheurs cliniciens et fondamentalistes – sur un sujet qui lui tient à cœur : l'assistance circulatoire mécanique, autrement dit, le « cœur artificiel », en traitement de l'insuffisance cardiaque. Un cœur artificiel ? Oui, mais pas n'importe lequel ...



Professeur Daniel Loisan, chef du service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire de l'hôpital Henri-Mondor, Créteil.

« La chirurgie de l'insuffisance cardiaque reste un formidable challenge technologique. Ce challenge est piloté par un formidable développement de l'incidence de l'insuffisance cardiaque, qui s'est développée au cours de ces dernières décennies, du fait de l'allongement de la durée de vie, dans les pays développés et non développés (...). »

« On est en train de générer toute une population qui souffre d'insuffisance cardiaque... »

« La chirurgie de l'insuffisance cardiaque reste un formidable *challenge technologique*. Ce challenge est piloté par un formidable développement de l'incidence de l'insuffisance cardiaque, qui s'est développée au cours de ces dernières décennies, du fait de l'allongement de la durée de vie, dans les pays développés et non développés, mais aussi du fait de la réussite des traitements

médicamenteux : tous ces cardiologues conduisent les malades en insuffisance cardiaque à vivre de plus en plus vieux. Les médecins sont efficaces avec leurs médicaments, et on est en train de générer toute une population qui souffre d'insuffisance cardiaque qui échappe au traitement médicamenteux, mais qui néanmoins est beaucoup trop jeune pour mourir. Les cardiologues ont aussi imaginé une intervention qui est un formidable modèle pour créer de l'insuffisance cardiaque, avec les *stents*. » *[Petits ressorts qui sont placés à l'intérieur d'une artère coronaire rétrécie, afin de la dilater. "L'angioplastie coronaire ou dilatation transluminale est l'intervention qui consiste à traiter une artère coronaire rétrécie en la dilatant au moyen d'une sonde munie d'un ballon gonflable à son extrémité. Cette intervention se fait sous anesthésie locale mais nécessite toutefois une surveillance particulière du patient." (Wikipedia)]*

Les « stents » ne sont pas la panacée

« Au contact du *stent* se produit une activation permanente des plaquettes, ce qui provoque une "embolisation continue du lit d'aval par des agrégats plaquettaires, ce qui conduit à une détérioration ventriculaire à bas bruit. Et le destin de ces gens qui ont des *stents* dans les coronaires, c'est de finir en insuffisance cardiaque, par cardiomyopathie ischémique chronique, mais surtout par sclérose diffuse du myocarde d'aval. Alors bon, ce n'était pas souhaité. Nous, les chirurgiens qui connaissions bien les *stents*, nous avons tiré la sonnette d'alarme. Mais le *stent*, c'est la panacée : une petite incision de moins d'un mm, un trou d'aiguille, et on fait ce qu'on fait les chirurgiens depuis 40 ans, avec une grande sternotomie. *[Définition : section du sternum lors d'une opération visant les organes du thorax, le cœur en particulier]*. Alors vous pensez que... y' a pas photo ! Les malades choisissent, mais personne ne leur a parlé de ça ! Alors, quand ils sont en insuffisance cardiaque, ils viennent voir les chirurgiens et leur disent : `Pourquoi ne nous l'aviez-vous pas dit ?' Nous l'avons dit, écrit, publié et nous le chantons dans toutes les conférences qu'on peut faire sur l'insuffisance cardiaque. Mais personne ne nous entend. C'est normal. »

La transplantation cardiaque non plus

« La deuxième raison : c'est que la réponse actuelle à l'insuffisance cardiaque n'est pas bonne : la réponse à l'insuffisance cardiaque terminale, c'est la transplantation. En 1990 en France, presque 700 greffes ont été effectuées. L'année dernière [2003] : pitoyable ! 310 [greffes effectuées] ! Cette année [2004] : c'est également pitoyable. Et ce qui est encore beaucoup plus grave (...) : les donneurs d'organes d'aujourd'hui sont des gens qui meurent en mort cérébrale, et non plus par accident de voiture ou par suicide, puisque vous êtes au

courant : on ne peut plus rouler vite, on ne peut plus se tuer en voiture. Donc les gens qui sont utilisés comme donneurs d'organes sont des gens qui meurent d'accident vasculaire cérébral (AVC). Et comment voulez-vous concevoir que vous mourez d'accident vasculaire cérébral avec des [artères] coronaires saines ou un cœur sain ? Vous mourez d'AVC lorsque vous avez plus de 50 ans et quand votre cœur n'est plus un cœur neuf. Ce n'est plus du tout le cœur qu'on utilisait il y a 20 ans, à la belle époque des transplantations cardiaques. Donc la greffe cardiaque, de toute évidence, il n'y a pas de donneur, et toutes les propositions réglementaires qui sont faites ralentissent le don d'organes : l'affaire d'Arafat la semaine dernière : avec la presque mort, mort subtotale, mort encéphalique, ah... enfin, mort totale ! Ca désoriente complètement l'opinion. [Yasser Arafat : *homme d'Etat palestinien, décédé le 11 novembre 2004 à Clamart en France*]. Et pendant toute cette période, pas un greffon n'a été prélevé, ce qui montre bien l'extrême susceptibilité du prélèvement d'organes au moindre problème qui apparaît dans les médias ou dans la société. »

Quel traitement pour l'insuffisance cardiaque ? L'assistance circulatoire mécanique !

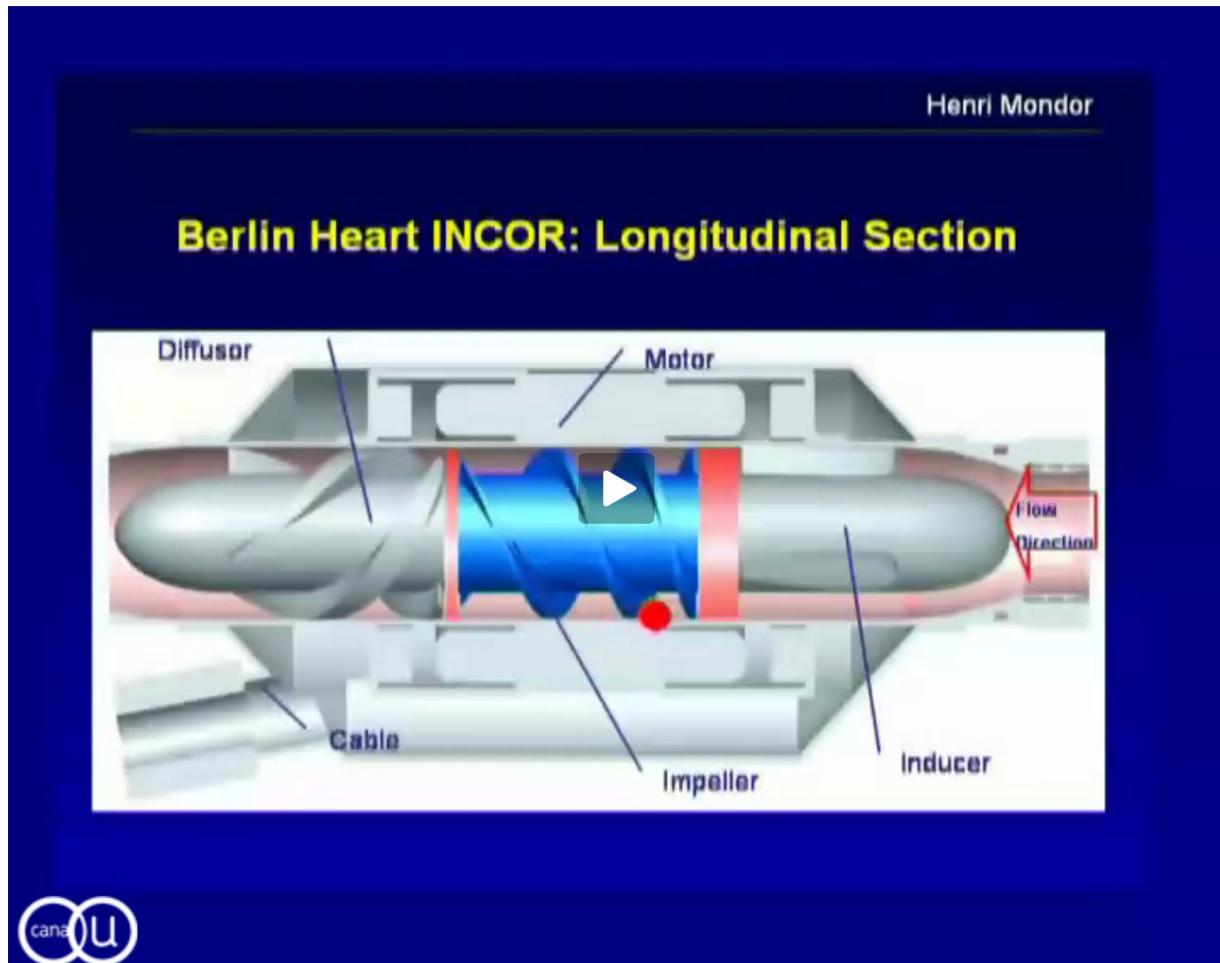
« La seule réponse à l'insuffisance cardiaque, c'est ce qu'on appelle le '*Mechanical circulatory support*'. C'est une forme d'assistance par une pompe. On a des quantités de possibilité pour assister un cœur défaillant. Et actuellement, les chirurgiens ont totalement échoué à faire comprendre aux cardiologues et à la population que c'était LA solution pour l'insuffisance cardiaque. Les choses bougent depuis quelques mois. Mais nous avons échoué. Pourquoi ? Tout simplement parce que nous avons des grosses bécanes, lourdes, de la taille d'un frigidaire, comme disaient les journaux. Ce n'était pas du tout ce que les gens attendaient. Les gens attendent un cœur artificiel qu'on implante et qui se fait oublier, parce qu'il n'y a pas de source d'énergie extérieure, parce qu'il ne fait pas de bruit, parce qu'on ne le change pas toutes les six semaines. Voilà ce que les gens attendent ! Jusqu'à il y a quelques mois [c'est-à-dire quelques mois avant novembre 2004], la technologie des laboratoires de recherche n'avait pas mis sur le marché des technologies de ce type. Et deuxièmement, l'expérience n'a été acquise que sur des malades qui ont accepté la main forcée les cœurs artificiels qu'on leur proposait, des cœurs artificiels insatisfaisants. Pourquoi ont-ils accepté ? Eh bien tout simplement parce qu'ils avaient déjà un pied dans la tombe. Ils étaient déjà à moitié morts, cette fois-là. Avec une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, souvent dans le coma, avec une déchéance multi-organes. Et la famille dans ce contexte-là disait : 'Ben oui, vous avez un cœur artificiel, mettez-le !' Alors on l'a mis, dans un contexte catastrophique, et on a eu des résultats qui sont finalement gratifiants. Mais ce n'est pas ça que nous recherchons, nous, les chirurgiens. Ce qu'on cherche, c'est d'avoir des malades qui ne sont pas au bord du décès, qui ont encore des chances, qui ne sont pas en

déchéance multi viscérale. Et on souhaite leur mettre les bonnes machines. Des machines qui ne soient pas agressives. Des machines non agressives. »

Des machines de la taille d'un stylo et non plus d'un frigo

« Une étude américaine (*Jim Lang, de Salt Lake City*) a montré que si on travaillait avec des malades qui n'étaient pas tout à fait au jour de leur mort, on avait des protocoles tout à fait rigoureux, et c'est là où il y a encore une marge de progrès. Eh bien, à un an, on avait 65 pour cent de bons résultats [*65 pour cent de survie pour des malades condamnés à court terme, sur lesquels on avait implanté un cœur artificiel, Ndlr.*] et je vous rappelle que les résultats de la transplantation cardiaque lambda, sur un malade non sélectionné, (...), sont de 87 pour cent de survie à un an. C'est-à-dire qu'en travaillant et en s'acharnant on est capable d'améliorer le résultat de nos malades, (...), on est capable, avec les mêmes dispositifs qu'on utilise plus tôt, et avec un savoir-faire plus grand, on est capable d'obtenir des résultats qui deviennent voisins de la transplantation à un an. C'est la preuve qu'en s'acharnant, avec une recherche clinique très précise, il est possible d'améliorer les résultats. Les machines qui ont été utilisées [par le passé] étaient beaucoup plus grandes et beaucoup moins fiables que celles utilisées aujourd'hui, de la taille d'un stylo. Parce qu'elles sont petites, la poche dans laquelle il va falloir les loger est pratiquement inexistante et actuellement, nous ne faisons plus de poche, la pompe est implantée dans la cavité péricardique, donc il n'y a pas de saignement de poche responsable de ces ré interventions multiples sur la poche qui, *in fine*, vont tuer le malade. Ces machines sont toutes petites ! Et vous savez que le risque infectieux de l'organe implanté est fonction du volume de cet organe et de la surface exposée. [Rappelons que les deux grands risques postopératoires de la greffe cardiaque sont l'infection et le rejet. Ces deux pathologies peuvent entraîner le décès du patient greffé. Ndlr.] Avec l'assistance circulatoire, le risque infectieux est fonction du matériel implanté et de la surface exposée. En réduisant ces deux paramètres, le volume et la surface, on réduit le risque infectieux. Alors ce ne sont pas des rêves, c'est la réalité. Depuis 18 mois [depuis mai 2003, Ndlr.], plus de 200 malades ont reçu une pompe (*Micromed, Jarvik 2000*). »

Le Berlin Heart INCOR : « Un dispositif extrêmement astucieux ! »



Légende de l'image :

La taille réelle de ce dispositif est celle d'un stylo !

« Le flot sanguin arrive par la droite (flèche rouge à droite, indiquant la direction du flot sanguin). (...) Le sang arrive du ventricule dans cette pompe, il est activé, à grande vitesse, dans la zone bleue, dite « turbine », qui est placée en lévitation, sans aucun point de contact – « comme les fakirs » ! –, dans un champ magnétique. Et ce champ magnétique fait tourner ce rotor bleu à grande vitesse, lui imprimant une énergie cinétique, permettant d'activer le sang à grande vitesse, pour ensuite le faire sortir, vers la gauche. Les points forts : aucun point de contact, ce qui entraîne une réduction du traumatisme des plaquettes (...). Aucun point de contact, donc, aucune usure des matériaux et une réduction drastique du risque de dysfonction de la prothèse. Cette pompe a été mise au point par des ingénieurs allemands, et c'est pour ça qu'on l'appelle le « Berlin heart », le « Cœur de Berlin ». Nous avons un malade implanté

depuis 18 mois, il va parfaitement bien, mène une vie strictement normale, (...) et vient nous voir tous les deux mois. »



« *Il y a trois grands ordres de problèmes en 2004, pour les ingénieurs biomédicaux et les ingénieurs en recherche fondamentale.* »

✚ « Tous ces nouveaux systèmes, il faut les évaluer, il faut en connaître très précisément les mécanismes, on travaille là avec des pompes qui sont axiales, des pompes centrifuges, elles génèrent un débit continu, les malades n'ont plus de poulx, ils n'ont plus de pulsativité artérielle. Que devient le système de régulation de la pression artérielle ? (...) Que devient la fonction rénale ? Que devient la fonction cérébrale ? Comment s'adapte-t-on à l'effort ? Personne ne sait répondre à ces questions fondamentales ! Quels sont les mécanismes d'adaptation d'un patient qui a un débit continu, qui n'a pas de poulx, au fonctionnement de la vie de tous les jours ? Comment entretient-on la sécrétion des hormones (...), quelle est la fonction rénale ? On ne sait rien de tout ça. Quel est l'impact d'un débit sans pulsativité sur le fonctionnement du cœur droit ? Aucune réponse ! On a des petites idées. Rien n'a été fait. Aucun papier [*article publié dans une revue médicale scientifique, Ndlr.*] Il y a des problèmes qui sont liés à la durabilité de ces systèmes. Je vous ai dit, un petit peu optimiste, qu'il n'y a aucun point de contact. C'est vrai. Mais est-ce que ces systèmes sont suffisamment fiables en termes de durabilité ? (...) Voilà des questions qui intéressent les physiologistes, les biologistes. **Nous leur offrons des modèles exceptionnels, qu'ils ne pouvaient même pas concevoir.** Il faut travailler sur ces malades qui n'ont pas de poulx, et qui vivent une vie normale. Et, alors qu'ils seraient désireux de faire progresser la connaissance, personne ne s'intéresse à eux. C'est vraiment du gâchis ! ...

✚ On peut améliorer le management de ces malades, ce qui constitue un problème de recherche clinique. Il y a deux problèmes énormes. Le premier, c'est la coagulation et la lutte contre l'infection. Le deuxième, c'est : comment réadapte-t-on un malade en

insuffisance cardiaque, qui n'a plus de muscle, comment en fait-on à nouveau un athlète ? Et il y a un problème majeur de compréhension des mécanismes d'adaptation à l'effort. Il est tout de même paradoxal de voir que, pour ce problème, les seuls biologistes qui nous aient contactés sont les gens qui participent à la préparation des athlètes de très haut niveau. Parce qu'ils ont bien vu qu'avec les malades en assistance circulatoire, on a un modèle exceptionnel pour comprendre les problèmes d'acquisition de l'endurance, de performance à l'effort maximum.

- ✚ Il y a un problème pour les cliniciens : qu'est-ce qu'on va faire avec ces machines ? Est-ce qu'on va continuer à les utiliser sur des gens qui sont à la veille de leur mort, alors qu'ils sont complètement au bout du rouleau, ou est-ce qu'on ne va pas essayer d'être beaucoup plus créatifs ? Je vais vous emmener dans un monde où il faut être créatif. »



« Qu'est-ce qu'on va faire avec ces machines ? Est-ce qu'on va continuer à les utiliser sur des gens qui sont à la veille de leur mort, alors qu'ils sont complètement au bout du rouleau, ou est-ce qu'on ne va pas essayer d'être beaucoup plus créatifs ? Je vais vous emmener dans un monde où il faut être créatif. »

« On va passer vite sur les problèmes de thrombo-embolie. Ces problèmes sont la résultante de plein de facteurs, (...) qui tiennent au fonctionnement de la machine [du 'device'] et aux malades eux-mêmes, et ces malades, ce ne sont pas n'importe lesquels ! »

« Il faut être créatif »

« Ces malades sont dans un état d'inflammation extrême, ils sont en insuffisance hépatique, ils sont en insuffisance rénale, ils ont une dysfonction plaquettaire. On veut qu'ils ne saignent pas, et en même temps, on ne veut pas qu'ils fassent de caillots, donc il y a un *challenge* biologique extrêmement difficile à régler. On essaye de régler ces problèmes avec des médicaments (...). Qui est capable de nous dire aujourd'hui [les effets de ces médicaments] (...) sur une plaquette des malades en assistance circulatoire ? Personne ne le sait ! (...) On commence à comprendre comment se comporte le système plaquettaire de ces malades en assistance circulatoire : lorsque la plaquette est brassée par un *rotor* qui tourne à 6.000 ou

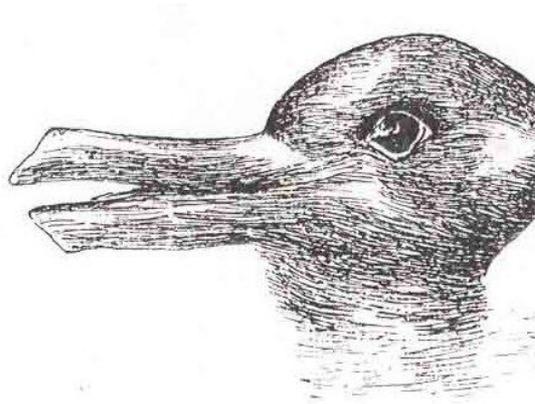
quelquefois à 10.000 tours, que devient la fonction plaquettaire ? Personne ne le sait ! On commence seulement à comprendre. (...) [On a pu] trouver les tests astucieux pour mieux comprendre ce qui se passe, et mieux traiter les malades. (...) On a mis au point un nouveau protocole d'anti-coagulation, totalement différent de ce que nous faisons jusqu'à il y a un an, et qui est totalement différent de ce qui est fait ailleurs. Et ce protocole perturbe beaucoup la population des gens qui font du cœur artificiel. Cela dit, nous sommes satisfaits : les malades ne saignent plus et ne fabriquent plus de caillots. On a atteint l'objectif.

Je vais passer très vite sur les problèmes cliniques pour vous dire qu'on est tout à fait d'accord avec les cardiologues pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Il faut faire des études contrôlées. Mais attention ! On n'évalue pas un cœur artificiel comme on évalue une nouvelle molécule. Et ça, c'est une très grosse différence. Il doit y avoir des protocoles spécifiques pour tester ces nouveaux appareils ['device'] : il ne faut pas considérer une pompe d'assistance circulatoire comme une molécule. Il doit y avoir des règles méthodologiques probablement différentes. La FDA [*Food and Drug Administration*] commence à être convaincue, et les études faites en Europe commencent à être acceptées et regardées comme crédibles par la FDA. Nous avançons. D'autre part, il y a un énorme financement de ces études prospectives randomisées qui portent sur le grand nombre. »

Ce qui m'intéresse beaucoup plus, c'est d'élaborer sur un concept qu'on appelle le « paradigm shift » (« changement de paradigme »)

« *Changement de paradigme* » : « concept de **révolution scientifique**, qui désigne généralement une discontinuité de la pensée scientifique à une époque donnée, cette rupture amenant un champ disciplinaire — ou plusieurs — à se réorganiser autour de principes et axiomes nouveaux. Cette notion est devenue centrale en *épistémologie* (*domaine de la philosophie des sciences, théorie de la connaissance*) par le travail d'auteurs tels que [Gaston Bachelard](#), [Thomas Kuhn](#) ou encore [Alexandre Koyré](#). En [histoire des sciences](#), elle est aujourd'hui utilisée pour décrire les mécanismes de transformation et d'adaptation des théories scientifiques à la suite de découvertes importantes, remettant en cause la vision que l'Homme avait du monde jusqu'alors. » Source : [Wikipedia](#).

English version : "Paradigm shift (or revolutionary science) is the term first used by [Thomas Kuhn](#) in his influential book [The Structure of Scientific Revolutions](#) (1962) to describe a change in basic assumptions within the ruling theory of science. It is in contrast to his idea of normal science." Source: [Wikipedia](#)



“Is it a duck? Is it a rabbit? Kuhn used the duck-rabbit optical illusion to demonstrate the way in which a paradigm shift could cause one to see the same information in an entirely different way.”

Est-ce un canard ou un lapin ? Kuhn a utilisé cette illusion d'optique pour démontrer à quel point un *changement de paradigme* peut nous amener à porter un regard différent sur une même information.

« Il faut trouver des termes qui frappent, j'en ai trouvé un : 'Changement de paradigme'. Il faut complètement repenser l'insuffisance cardiaque. Ca fait 50 ans qu'on colporte les mêmes âneries : l'insuffisance cardiaque est un processus définitif, irréversible. Ce n'est pas vrai ! De la même manière que la cellule neurologique peut récupérer une fonction dans certaines conditions, eh bien, le myocarde dit mort peut récupérer. Alors, est-ce qu'on est prêts à faire cette grande révolution intellectuelle ? Eh bien, je vous propose ... d'être prêts. »



« Je vous propose d'accepter qu'il y a des modifications, sur un malade en assistance circulatoire, des *marqueurs* de l'insuffisance cardiaque. Qu'est-ce qu'on voit ? On voit les cellules myocardiques, qui étaient très grosses, reprendre une taille de guêpe. On voit leur longueur et leur diamètre se normaliser. (...) Sur le plan génétique, on s'est aperçu que se produisait une '*reverse gene expression*' (c'est-à-dire qu'au cours de l'expression des gènes, la tendance s'inverse). (...) [Ce phénomène] opère dès que le malade est en assistance circulatoire. (...) Voilà qui montre que dans des conditions particulières, la balance qui conduisait à la destruction tissulaire va au contraire va totalement s'inverser et conduire à la synthèse ou à la '*re-synthèse*' de tissus (...), [ce qui va permettre à l'organisme, tout simplement] de refaire [fabriquer à nouveau] du muscle [cardiaque]. (...) Ce qu'il y a d'intéressant, c'est que tout ceci, qui est observable sur des malades en assistance circulatoire, peut être optimisé par le traitement médicamenteux. Je vais être très franc avec vous : si on a fait tout ça, c'est pour être suivis par les cardiologues [et non entrer en concurrence avec eux, Ndlr.]. On s'est aperçus qu'en (...) [couplant l'assistance circulatoire et les médicaments utilisés par les cardiologues], eh bien, on optimisait ce processus de récupération (...) du myocarde. (...) [Les médicaments contribuent à accélérer considérablement ce processus de récupération]. Le résultat de tout cela est que les malades en insuffisance cardiaque vont *récupérer*. Après une période d'assistance circulatoire qui

peut aller jusqu'à un ou deux ans, on va progressivement les sevrer de leur machine, et ils vont vivre normalement. Nous-mêmes nous n'y croyions pas il y a encore deux ou trois ans. Mais force est de constater que ce processus existe. Sur 14 malades d'un protocole (...) [d'une étude] qui a été fait (...) [à Londres] (...), 11 ont été sevrés [de leur machine] et vivent avec un recul de plus d'un an, avec une fonction cardiaque normale. Normale ! Et ce, après des périodes d'assistance circulatoire qui vont jusqu'à un an. »



Professeur Daniel Loisançe, chef du service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire de l'hôpital Henri-Mondor, Créteil.

« Nous avons en ce moment, à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil, un malade qui était tellement mal qu'il n'avait plus aucune activité électrique. Le cœur était sans battements. L'électrocardiogramme une ligne droite. Après trois semaines d'assistance circulatoire, on a vu réapparaître une activité électrique. Nous avons récupéré une fonction [du cœur] gauche pratiquement normale, et on attend, avant de le sevrer, qu'il paracheve la récupération du cœur gauche, que le cœur droit récupère, car le cœur droit récupère toujours un petit peu en retard par rapport au cœur gauche, et quand il aura récupéré totalement, il sera sevré et vivra avec un cœur qui avait été considéré comme totalement détruit, il y a de cela presque un mois maintenant. »

« Tout ceci ne relève pas de l'hallucination. C'est la preuve formelle, objective, vérifiable, qu'il y a, lors de l'assistance circulatoire chez des malades en insuffisance cardiaque terminale, des quantités de phénomènes auxquels on n'avait absolument pas pensé, qu'on n'avait pas imaginé, qui vont se dérouler et qui vont permettre la restauration d'une fonction cardiaque normale. Qu'est ce que ça veut dire, tout ça ? Ca veut dire qu'il n'y a pas de marché pour le cœur artificiel total et définitif, et ça veut dire qu'on n'aura plus besoin, en tant que chirurgien transplantateur, d'aller demander aux familles confrontées au don d'organes l'autorisation de prélever un cœur. C'est lourd en conséquence ! Alors il fallait trouver un terme fort, j'en ai trouvé un ». « *Le changement de paradigme* ».



« Tout ceci veut dire qu'il n'y a pas de marché pour le cœur artificiel total et définitif, et qu'on n'aura plus besoin, en tant que chirurgien transplantateur, d'aller demander aux familles confrontées au don d'organes l'autorisation de prélever un cœur. C'est lourd en conséquence ! Alors il fallait trouver un terme fort, j'en ai trouvé un ».

« Le changement de paradigme ».

« On peut encore améliorer, avec les traitements médicamenteux, le processus de récupération. On peut aussi l'améliorer en utilisant nos bonnes astuces chirurgicales. Qu'est ce qu'un ventricule ? Le ventricule gauche est une espèce d'olive, et, par-dessus, il y a le ventricule droit. La fibre myocardique est disposée d'une façon très particulière. Leonardo da Vinci s'en était aperçu. (...) [Bien plus tard, un scientifique a repris les études de Leonardo da Vinci] et a montré que sur le plan embryologique, la forme du ventricule est un élément extrêmement important. Donc, le chirurgien, sur un ventricule déformé par des cicatrices, un anévrisme, va remodeler une forme sphéroïde [c'est-à-dire une forme approchant celle de la sphère]. Comme disait Marcel Dassault : 'Ce qui est beau [ce qui est beau, c'est un ventricule bien sphérique, en l'occurrence], eh bien, ce qui est beau, ça marche'. Ce qu'il disait des avions s'applique parfaitement bien à un ventricule. Il existe des interventions chirurgicales qui permettent de reformer, progressivement, un ventricule bien sphérique, à partir d'un ventricule qui avait perdu sa forme sphérique. Ces interventions, en association avec l'assistance circulatoire et les médicaments qui contribuent au remodelage ventriculaire, vont optimiser le processus de récupération. En fait, quel était pendant très longtemps le traitement de l'insuffisance cardiaque ? Pendant très longtemps, le traitement de l'insuffisance cardiaque était ... le repos. Le malade devait, tout simplement, garder le lit. Et nous, que faisons-nous avec nos machines ? Nous mettons le malade au lit. Que le ventricule batte ou ne batte pas, voilà qui n'a plus aucune importance, puisqu'il y a une machine qui travaille pour lui. Sans le savoir, le ventricule garde le lit. Cette méthode sera efficace lorsqu'on aura des machines non agressives, compactes, sûres, qu'on aura réglé le problème des anticoagulants, que la machine ne fera pas trop de bruit – si elle pouvait être percutanée, ce serait merveilleux. **Il y a des programmes, actuellement, qui permettent d'envisager, pour les quelques années qui viennent, des systèmes d'assistance circulatoire très efficaces, qu'on introduira sans chirurgie, par voie percutanée.** »

L'essor des machines pour guérir l'insuffisance cardiaque : un doux rêve ?

Nous ne sommes plus en novembre 2004, mais en novembre ... 2009. Qu'est devenu ce « changement de paradigme », souhaité par le Professeur Loisançe ? Un doux rêve ? Nullement. Il se concrétise. Sauf que le grand public n'en entend pas encore parler. Et pour cause. Ce changement de paradigme s'opère dans les revues scientifiques anglo-saxonnes majeures, telles que le « *New England Journal of Medicine* » :

"Rise of the Machines — Left Ventricular Assist Device as Permanent Therapy for Advanced Heart Failures" (« L'essor des machines : l'assistance circulatoire mécanique pour assister le ventricule gauche : un traitement de fond pour traiter l'insuffisance cardiaque avancée. »)

(Published at www.nejm.org November 17, 2009 Author: James C. Fang, M.D.)

Que dit cet article? Il dit que « par le passé, la seule thérapie connue, le seul traitement de fond pour l'insuffisance cardiaque avancée était la transplantation cardiaque. Néanmoins, la transplantation (greffe du cœur) est devenue une option inadéquate du fait de l'explosion du nombre de patients en attente de greffe, de la pénurie de cœurs à greffer (manque de donneurs) et, enfin, de l'état de santé des patients en attente de greffe, ces patients étant souvent en trop mauvais état pour que le pronostic postopératoire (suite à une greffe du cœur) soit favorable. Un tel contexte fait d'un système d'assistance circulatoire mécanique, sous forme de pompe, venant relayer le travail du ventricule cardiaque, ou du cœur, une alternative à la transplantation tout à fait viable pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée ».

["Traditionally, the only definitive therapy for patients who have advanced, medically refractory heart failure was replacement of the heart with another human heart. However, transplantation is an inadequate option in light of the large number of potential candidates, the lack of donors, and the coexisting conditions that make most potential candidates ineligible for transplantation. In this context, ventricular assist devices, or heart pumps, become an attractive option for patients who have advanced heart failure."]

Ce « changement de paradigme » que le *Professeur Loisançe* appelait de ses vœux en novembre 2004, s'annonce, chez les spécialistes, pour novembre ... 2009. Il aura fallu cinq ans. Qu'en est-il de la communication auprès du grand public ?

Le « changement de paradigme » est-il passé dans les mœurs ?

Je souhaiterais mentionner deux points :

- ✚ *Le Comité Consultatif National d'Ethique*, le CCNE, s'est réuni mercredi 25 novembre 2009 pour assister aux exposés de lycéens venus de France et de Navarre afin de présenter leur réflexion sur des thèmes de bioéthique ou de biomédecine. Les lycéens, dirigés ou encadrés par leurs profs de SVT (biologie et physique), anglais, philosophie, etc. ont exposé le fruit de leurs réflexions sur des thèmes tels que la fécondation « in-vitro » (FIV), le diagnostic prénatal ou préimplantatoire (DPN-DPI), le handicap, le don de gamètes, d'ovules ou d'embryons, le don d'organes de son vivant ou « post-mortem ». Il s'agissait de réfléchir sur les thèmes de biomédecine qui sont abordés par les scientifiques et législateurs à l'occasion de la révision des lois bioéthiques, prévue à horizon 2010.

A-t-on abordé le thème de l'assistance circulatoire comme alternative viable à la transplantation cardiaque ? Pas vraiment :

Entre l'homme réparé et l'homme augmenté : *Les Journées Annuelles d'Ethique* du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE), cette année les 24 et 25 novembre 2009, constituent un point de rencontre et de débat entre spécialistes, institutionnels et citoyens sur les sujets de bioéthique. ([Programme](#)).

Lors de la clôture de la séance de travail de la matinée du 25 novembre, voici, à la volée, quelques propos échangés entre les intervenants :

« 'L'homme augmenté' (*Human enhancement*) : où s'arrête la réparation de l'homme, et où commence son augmentation ? Le « rêve » de *l'homme augmenté* créé des *bulles technologiques*, est rentable financièrement, attire les *business angels* ... »

L'homme augmenté, oui mais ??

« La technologie fera-t-elle le bonheur de l'homme ? La technologie nous est fondamentalement étrangère, c'est une extériorité par rapport à l'humain, à son corps, à son esprit, à son psychisme, à son mental. La recherche de l'intériorité est la recherche de toute sagesse, depuis des millénaires. Entre réparation et augmentation de l'homme : où situer les frontières ? On assiste à un progrès asymptotique de la technologie. On cède à toutes les sirènes de la technologie. Nous devenons insupportables à nous-mêmes, nous sommes prêts à emboîter le pas à n'importe quel fantasme pourvu qu'il nous débarrasse de nous-mêmes. On a honte de nous car les machines sont plus efficaces que nous ! Honte d'être soi devant les machines ! A moins de tous devenir des 'geeks' [des génies de la technologie],

L'environnement 'machinique' [sic] laisse l'être humain sur la touche. Les lycéens sont sensibles à ce thème. Le tout-technologique leur paraît suspect. Il constitue une limitation des libertés individuelles ... ». Comme pour appuyer ces propos, lors de la clôture de la séance de l'après-midi (travail avec les lycéens), le président du CCNE, le *Professeur Alain Grimfeld*, a fait remarquer que l'être humain sort grandi de la relation de don (dans un contexte où il était question de don d'organes), et qu'il valait mieux soigner l'humain avec l'humain qu'avec des machines. Si j'ai bien suivi, il s'agirait de dire *oui* à l'homme réparé par l'homme, mais *non* à l'homme augmenté par les machines. Faut-il voir dans ces propos une promotion du don d'organes et, par extension, une promotion de la transplantation cardiaque, au détriment de l'assistance circulatoire mécanique, cette dernière rendant caduque la transplantation du cœur ? Les laboratoires pharmaceutiques vendant les précieux médicaments antirejet, indispensables à vie pour tout patient ayant bénéficié d'une greffe, verraient-ils là un manque à gagner ? Avant de répondre « oui » et d'accuser, par exemple, le CCNE de désinformer le grand public, je préfère prendre du recul et m'interroger. Et m'en tenir à cette affirmation : je préfère une assistance circulatoire mécanique opérationnelle, plutôt qu'un décès dans l'attente d'un cœur à greffer.

- ✚ Savez-vous que depuis 2007, suite à l'application d'un décret de loi (lois bioéthiques de 2004), une situation d'arrêt cardiaque peut conduire tout un chacun à se retrouver potentiel donneur d'organes vitaux ? Ces organes vitaux sont les reins essentiellement. Le cœur ne peut être prélevé dans cette situation. Un patient ayant fait un arrêt cardiaque « réfractaire aux tentatives de réanimation », c'est-à-dire un patient pour lequel les manœuvres de réanimation ont échoué – il se retrouve donc en « arrêt cardio-respiratoire persistant » – devient, depuis 2007, potentiel donneur d'organes – potentiel donneur de reins. Voilà la réalité des faits que contient le terme, apparemment rassurant, de : *prélèvement d'organes sur donneur « à cœur arrêté »*. « A cœur arrêté » signifie : « en arrêt cardio-respiratoire persistant ».

Face à cette nouvelle législation qui vient à point nommé élargir le « pool » des potentiels donneurs d'organes (80 pour cent des quelque 14.000 patients en attente de greffe attendent un rein), on peut se poser deux questions :

- Que sont devenus les propos du *Professeur Loisançe* (en novembre 2004) :

« Il faut complètement repenser l'insuffisance cardiaque. Ca fait 50 ans qu'on colporte les mêmes âneries : l'insuffisance cardiaque est un processus définitif, irréversible. Ce n'est pas vrai ! De la même manière que la cellule neurologique peut récupérer une fonction dans certaines conditions, eh bien, le myocarde dit mort peut récupérer. Alors, est-ce qu'on est prêts à faire cette grande révolution intellectuelle ? Eh bien, je vous propose ... d'être prêts. (...) Nous avons en ce

moment, à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil, un malade qui était tellement mal qu'il n'avait plus aucune activité électrique. Le cœur était sans battements. L'électrocardiogramme une ligne droite. Après trois semaines d'assistance circulatoire, on a vu réapparaître une activité électrique. Nous avons récupéré une fonction [du cœur] gauche pratiquement normale, et on attend, avant de le sevrer, qu'il parachève la récupération du cœur gauche, que le cœur droit récupère, car le cœur droit récupère toujours un petit peu en retard par rapport au cœur gauche, et quand il aura récupéré totalement, il sera sevré et vivra avec un cœur qui avait été considéré comme totalement détruit, il y a de cela presque un mois maintenant. »

- En novembre 2004, le *Professeur Loisan* demandait : « Qu'est-ce qu'on va faire avec ces machines ? Est-ce qu'on va continuer à les utiliser sur des gens qui sont à la veille de leur mort, alors qu'ils sont complètement au bout du rouleau (...) ? », indiquant par là que, pour un traitement efficace de l'insuffisance cardiaque, il fallait intervenir en amont de l'insuffisance cardiaque terminale, ne pas attendre que ces malheureux patients aient « déjà un pied dans la tombe ». Ces patients qui font un arrêt cardiaque non récupéré et qui deviennent de potentiels donneurs d'organes (loi de 2007 concernant les prélèvements « à cœur arrêté ») n'auraient-ils pas pu bénéficier d'un traitement par assistance circulatoire mécanique en amont de leur insuffisance cardiaque terminale, celle qui les a conduits à faire un arrêt cardiaque qui n'a pas pu être récupéré ? Que s'est-il passé en amont de cet événement – un arrêt cardiaque qui n'a pas pu être récupéré : le patient bénéficiait-il d'un traitement médicamenteux donné par un cardiologue, ou de la pose de « stents » ? Avait-il été orienté à temps vers un chirurgien ?

Ces deux points montrent que le « changement de paradigme » n'est pas passé dans les mœurs. Et si le « changement de paradigme », c'était de ne plus voir l'assistance circulatoire mécanique comme un dangereux concurrent des greffes cardiaques, ou encore des « stents » ? L'assistance circulatoire mécanique n'est pas un dangereux concurrent. L'assistance circulatoire mécanique est un traitement de l'insuffisance cardiaque.

L'assistance circulatoire : des pistes concrètes

Revenons aux propos du *Professeur Loisan* en novembre 2004 : qu'est-ce que l'assistance circulatoire, à quoi cela sert-il ?

« L'assistance mécanique circulatoire, cela consiste à remplacer la fonction du cœur par une pompe. Cette pompe peut être placée à côté du cœur, dans le cœur, ou elle peut être connectée à un dispositif extracorporel. Naturellement, toutes les recherches de la technologie médicale tendent à avoir des systèmes qui vont être aussi compacts que possible, aussi silencieux que possible et qui vont se faire oublier, qu'on va placer

immédiatement au contact du cœur, ou, tout simplement, dans le cœur. Et ces pompes vont remplacer la fonction du cœur défaillant. »

Quel bilan tirer, en 2004, de l'assistance circulatoire ?

« Aujourd'hui, cela fait à peu près 20 ans que ces techniques sont utilisées dans une indication bien particulière : elles sont utilisées sur des gens qui vont mourir, dans les quelques heures qui viennent, s'ils ne bénéficient pas d'une transplantation. Vous connaissez le problème du don d'organes ? [La pénurie de cœurs à greffer]. Il a rendu la transplantation cardiaque en urgence, en extrême urgence, pratiquement irréalisable. Donc sur ces malades qui sont condamnés à mourir dans quelques heures, la mise en place d'un système d'assistance circulatoire va permettre de gagner du temps. Au début, on était très satisfaits de gagner du temps et, finalement, du fait de la pénurie d'organes, ce gain de temps est devenu tout à fait considérable, et les durées d'assistance circulatoire sont passées progressivement de quelques jours à quelques semaines, à quelques mois, et maintenant, nous en sommes à quelques années. C'est-à-dire que nous avons étudié, à l'occasion du traitement de ces malades qui *attendent* une greffe, les problèmes posés par l'assistance circulatoire *définitive*. C'est-à-dire que nous avons étudié les modalités de mise en place d'une assistance circulatoire qui n'a pas pour finalité d'attendre la greffe cardiaque, mais qui a pour finalité de permettre au malade de vivre **une vie pratiquement normale** ! ».

En se projetant dans l'avenir, quelles sont les principales perspectives d'une assistance circulatoire ?

Professeur Daniel Loisançe, novembre 2004 :

« Les perspectives et enjeux sont de trois ordres :

- ✚ L'ordre technologique, tout d'abord. Il faut de nouvelles machines, plus silencieuses, plus compactes, plus astucieuses sur le plan technologique ! On utilise aujourd'hui des turbines, qui sont placées en lévitation dans un champ magnétique tournant. Donc il n'y a aucun contact entre la turbine qui tourne et la coque de la pompe. Donc il n'y a aucune usure des matériaux : il n'y a pas d'échauffement, il n'y a pas de lésion des plaquettes [sanguines]. Ces machines modernes devraient, *a priori*, être beaucoup mieux supportées par les malades. Cette perspective, d'ordre technologique, est l'affaire des ingénieurs biomédicaux, qui travaillent en symbiose avec les chirurgiens spécialistes du cœur et les cardiologues.

- ✚ Le deuxième objectif, c'est d'apprendre à mieux utiliser ces machines, c'est-à-dire qu'il faudrait les utiliser sur des malades qui ne seraient plus dans un état aussi désespéré que ce que nous avons connu dans les années passées. Dans les années passées, beaucoup d'échecs ont été liés au caractère trop tardif du recours à ce type

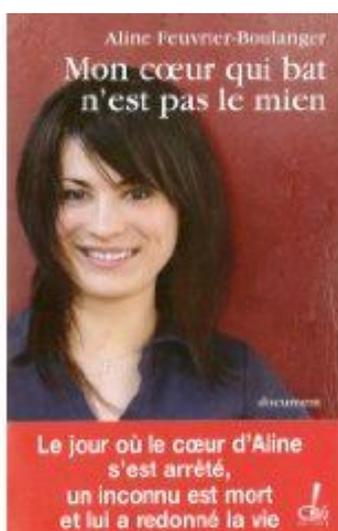
de traitement. Aujourd'hui, et ceci est facilité par le fait que les machines sont moins agressives, on n'hésite beaucoup moins qu'avant à recourir à ces systèmes d'assistance circulatoire sur des malades qui vont mourir non plus à quelques heures ou jours, mais qui n'ont plus que six mois d'espérance de vie. La marge de manœuvre est déjà plus grande, car ces malades sont déjà moins détériorés, donc la période suivant l'implantation du système va être plus facile. Ces malades bénéficieront davantage de ce traitement. Les résultats seront meilleurs.

- ✚ Le troisième objectif est probablement le plus important. On s'est rendu compte que la mise au repos du cœur natif lors de l'assistance circulatoire entraînait des bouleversements énormes dans la structure, dans l'ultra structure, dans le contrôle génétique du métabolisme du myocarde. En intégrant tous ces paramètres, on arrive à la conclusion qu'**un ventricule gauche défaillant mis au repos lors de l'assistance circulatoire pouvait récupérer**. Donc, le grand enjeu des années qui viennent, c'est de confirmer cette notion d'un potentiel réel de récupération de la fonction myocardique, puis d'optimiser ce potentiel, avec des modes d'assistance circulatoire adaptés, avec des traitements nouveaux, comme ceux qui dériveraient de la thérapie cellulaire ou de la thérapie génique. Voilà le grand enjeu des vingt ans à venir. »

L'assistance circulatoire, ça marche ! ...

La notion du potentiel réel de récupération de la fonction myocardique a été confirmée, voir l'article de novembre 2009 du *New England Journal of Medicine*, revue anglo-saxonne scientifique médicale majeure.

... Mais ce n'est pas encore passé dans les mœurs !



Aline Feuvrier-Boulanger est une jeune patiente, greffée du cœur à 20 ans. Elle a reçu cette greffe in-extremis, c'est ce qu'elle raconte dans un livre qu'elle a écrit : "Mon cœur qui bat n'est pas le mien" (Oh! Editions, 2007).

L'histoire familiale d'Aline constitue une illustration en tous points des propos du *Professeur Loisanche*. Atteinte d'une maladie génétique, le « cœur-sabot », aussi appelé « myocardie d'origine familiale » (« gros cœur »), elle n'est pas un cas isolé dans sa famille : son père est mort à 29 ans de cette maladie (Aline avait trois ans) et son grand-père à 57 ans (aussi de cette maladie !). Plus tard, il a été établi que son arrière grand-père était aussi porteur de cette maladie, dont il est décédé à 75 ans, ce qui pour l'époque était un « bel âge ». Aline raconte que son père a fait partie de cette cohorte de patients à qui on a posé un cœur artificiel dans des conditions extrêmes, en attendant une transplantation qui est, elle aussi, venue trop tard : tous ses autres organes vitaux étaient à bout ... Autrement dit : le père d'Aline avait quasiment les deux pieds dans la tombe quand on s'est décidé à mettre un cœur artificiel. Aline est très choquée par la fin de vie de son père :

« La pose d'un cœur artificiel, dans des conditions extrêmes, ne l'a pas sauvé. (...). Mon père a finalement été transplanté, mais trop tard : ses autres organes vitaux étaient à bout. Il était sur son lit, la poitrine ouverte avec ce cœur artificiel qui ne pouvait plus rien pour lui tant son organisme s'était usé à combattre l'ennemi inconnu. Il s'en est allé après quatre mois de souffrances. J'avais trois ans. »

Tous ces détails, Aline les apprendra bien plus tard. Sa mère voulait la protéger et a attendu longtemps avant de lui raconter toute cette souffrance, et la colère qu'elle a ressentie contre « ce mandarinat de petite province », qui voulait « expérimenter des médicaments sur lui [le père d'Aline] ».

Portant (étouffant sous) ce lourd héritage familial (et tous ces non-dits), Aline a tout fait pour cacher, aux yeux de son entourage, la progression de cette maladie chez elle. Elle voulait protéger sa mère qui, à son tour, voulant elle aussi protéger sa fille, ne lui a pas parlé des détails de la maladie de son père, ni de sa fin de vie. Tabous ... La mère d'Aline s'est sentie lâchée par le corps médical, par ces cardiologues qui se contentaient de donner des pilules inefficaces. Que se serait-il passé si Aline avait été prise en charge plus tôt ? A l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière où elle était suivie depuis l'âge de 13 ans, son état avait déjà inspiré quelques craintes, à l'époque on lui avait parlé d'une possible transplantation du cœur, pour plus tard, si jamais on en arrivait à cette extrémité. Puis ce fut le « *black-out* » - jusqu'à ce qu'elle ait 20 ans et qu'il faille la greffer en urgence.

De 13 à 20 ans, juste un examen annuel à la Pitié-Salpêtrière, et des pilules.

C'est entre 18 et 20 ans qu'elle a vécu un véritable calvaire (l'insuffisance cardiaque progressait, les reins souffraient), en développant tous les stratagèmes possibles et imaginables pour cacher cet état à sa famille (mère et beau-père). Elle s'est montrée d'une ténacité à peine croyable.

Aline aurait-elle pu bénéficier d'une assistance circulatoire bien en amont de la greffe ? Cette assistance circulatoire aurait-elle pu arranger son état, et lui éviter la transplantation ?

La conclusion de son livre (soufflée par l'éditeur ?) est très loin de cette question. La conclusion est : *trop de gens meurent encore faute de greffe*. Refrain connu. On l'entend tous les jours depuis la fin des années 80.

Le livre est publié plus d'un an après la greffe, en 2007. Aline a alors 21 ans. Encore et toujours, elle dit qu'elle va bien (elle a quand-même subi un épisode de rejet du « greffon cardiaque » - rejet maîtrisé). Elle dit qu'elle va bien. Elle porte un si lourd héritage ...

Peu après la greffe, au bac français, elle tombe sur un jury composé ... d'une « prof », dont le conjoint est mort... en attente de greffe. La « prof » en question a dit à Aline, d'un ton aigre, qu'elle avait eu de la chance d'être greffée. Pour sa note de bac français, elle aura par contre moins de chance. 10 sur 20. Le strict minimum. Pas de cadeau.

Pour le bac philo, le jury, sachant qu'elle avait reçu un cœur, lui a donné comme sujet : « *la générosité* ».

En conclusion du livre, dans un bel élan de surcompensation, nous avons tout un chapitre sur le don et la générosité. Le triomphe d'Aline, c'est d'écrire ce livre pour que chacun prenne une carte de donneur d'organes. Comment Aline pourrait-elle avoir le recul et les connaissances du *Professeur Loisançe* ? Elle fait et a toujours fait l'impossible pour aller bien, pour protéger sa famille.

Cette trop émouvante histoire, celle d'Aline, une fille qui a le cœur sur la main, donne un relief particulier aux propos du *Professeur Loisançe* de novembre 2004 :

« Actuellement, les chirurgiens ont totalement échoué à faire comprendre aux cardiologues et à la population que l'assistance circulatoire mécanique était la solution pour l'insuffisance cardiaque. Les choses bougent depuis quelques mois. Mais nous avons échoué. »



Catherine Coste, auteur du weblog d'information « éthique et transplantation d'organes » :

Aujourd'hui, nous n'avons plus le droit d'échouer. Trop de patients comme Aline attendent.