

UNE RECHERCHE SUBSIDIÉE PAR LE FONDS



Pathologie de la valve aortique

| par le Docteur Jean-Marie SEGERS, journaliste médical

Le Docteur Zahra Mosala Nezhad vient de défendre avec succès à l'UCL sa thèse de doctorat sur un matériel de greffe valvulaire, une recherche réalisée avec le soutien de notre Fonds.

Pour une bonne compréhension du sujet, rappelons d'abord brièvement en quoi consiste la circulation sanguine et le système valvulaire cardiaque.

Le rôle principal de la circulation sanguine est de transporter le sang oxygéné par les poumons jusqu'aux cellules de tout l'organisme, puis de ramener le sang appauvri en oxygène et chargé de gaz carbonique aux poumons. Cette fonction est assurée par le muscle cardiaque qui joue le rôle d'une pompe.

Chaque battement du cœur représente un 'cycle' cardiaque, lequel se compose d'une phase de contraction du muscle cardiaque permettant l'expulsion du sang (systole) et d'une phase de relâchement (diastole) pendant laquelle le cœur se remplit à nouveau, avant la contraction suivante. Le sang provenant des divers organes par l'intermédiaire du système veineux et de l'oreillette droite, est éjecté lors de chaque systole par le ventricule droit dans la circulation artérielle pulmonaire rejoignant les poumons où il s'oxygène et libère du dioxyde de

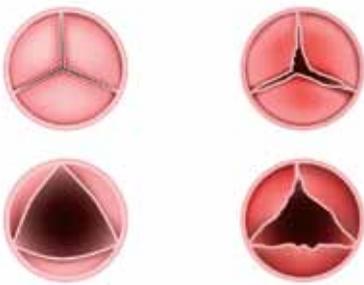
carbone. Le flux sanguin le conduit ensuite dans l'oreillette gauche puis dans le ventricule gauche, lequel enfin l'éjecte par l'intermédiaire de la circulation artérielle systémique vers les organes périphériques où il apporte oxygène et nutriments. La succession de ces phases permet au cœur de réaliser sa fonction de pompe. Chaque jour, le cœur pompe l'équivalent de 8000 litres de sang pour environ 100.000 battements cardiaques. Le cœur doit donc être en bon état pour assurer un travail aussi considérable.

Le système valvulaire cardiaque

Les valves cardiaques sont des structures anatomiques séparant les différentes cavités du cœur. Elles évitent les reflux lors des remplissages et vidanges de celles-ci à chaque battement du cœur. Elles sont au nombre de quatre: la valve *tricuspide* sépare l'oreillette droite du ventricule droit, la valve *pulmonaire* sépare le ventricule droit de l'artère pulmonaire, la valve *mitrale* sépare l'oreillette gauche du ventricule gauche et la valve *aortique* sépare le ventricule gauche de l'aorte.

➔ Les valves biologiques, d'origine humaine ou animale, sont sujettes à des dégénérescences et doivent alors être remplacées. On voit tout l'intérêt de poursuivre des recherches dans ce domaine.

HEART VALVE DISEASE



À gauche, une valve normale, fermée et ouverte. À droite, une insuffisance valvulaire (la valve ne ferme pas complètement) et une valve sténosée (qui ne s'ouvre pas complètement).

Le cœur est un muscle fonctionnant de manière autonome, autrement dit il génère lui-même des impulsions électriques à partir d'un groupe de cellules situées dans l'oreillette droite, sorte de centrale électrique constituant le 'nœud sinusal'. Les courants ainsi produits circulent par un réseau de fibres conductrices provoquant de manière synchrone la contraction des cellules musculaires cardiaques.

Le cœur est donc doté de quatre valves situées chacune à l'extrémité de l'une des cavités cardiaques. Lorsqu'une contraction du muscle cardiaque (myocarde) a fait pénétrer le sang dans les cavités, les valves se referment pour éviter le reflux du sang et assurer un débit correct vers la périphérie.

Quand une valve ne se ferme pas complètement, on se trouve en présence d'une anomalie qu'on nomme « insuffisance valvulaire », avec comme conséquence un reflux du sang dans la cavité précédente du cœur, ce qui oblige le muscle cardiaque à fournir plus d'efforts pour maintenir un débit normal de sang dans l'organisme.

Quand une valve ne s'ouvre pas correctement, ce qui se produit lorsque les valves sont trop rigides ou quand leurs feuillets sont collés ensemble, on se trouve en présence d'une sténose (rétrécissement) valvulaire. Dans ce cas le myocarde doit également fournir plus d'efforts pour faire passer le sang dans l'orifice valvulaire rétréci.

Les maladies valvulaires peuvent donner lieu à divers problèmes circulatoires: troubles du rythme cardiaque, accident vasculaire cérébral, hypertension pulmonaire, insuffisance ou décompensation cardiaque.

Les causes de lésions des valves sont diverses : malformation congénitale, rhumatisme articulaire aigu, endocardite ou encore une usure liée au vieillissement. Lorsqu'une valve est gravement endommagée, il peut être nécessaire de la réparer ou de la remplacer.

Quelles sont les interventions de chirurgie valvulaire qui peuvent être pratiquées?

Selon le type de pathologie, on peut envisager de faire une réparation de la valve lésée (par exemple en implantant un petit anneau pour redonner sa forme et sa fonction à la valve ou en intervenant directement sur les feuillets valvulaires), ou de procéder à un remplacement complet de la valve. Celui-ci consiste à enlever la valve défectueuse et à lui substituer une prothèse d'origine biologique ou mécanique. En fonction de divers paramètres cliniques et/ou techniques, ces interventions se font à cœur ouvert ou par voie vasculaire au moyen d'un cathéter.

Les valves mécaniques ont pour avantage de ne pas devoir être remplacées mais elles nécessitent la prise de médicaments anticoagulants. Les matériaux synthétiques dont elles sont faites ne sont pas biocompatibles et peuvent donner lieu à des phénomènes de fibrose, de rétraction et de calcification, et n'ont pas la capacité de faciliter la néoformation de tissus. D'autre part ils sont assez rigides et peuvent causer des réactions inflammatoires et des endocardites (infections de la paroi interne du cœur).

Les valves biologiques (bioprothèses), d'origine humaine ou animale, sont sujettes à des dégénérescences. Elles doivent alors être remplacées. On voit tout l'intérêt de poursuivre les recherches dans le but d'obtenir une meilleure tolérance à long terme des greffes valvulaires.

Quand les chirurgiens cardiovasculaires sont confrontés à une structure dysfonctionnelle due à un défaut congénital ou acquis, ils ont recours à un tissu biologique comme substitut anatomique. Les greffes de péricarde auto- et hétérologues traditionnellement utilisées pour les réparations valvulaires peuvent être le siège de fibrose, épaissement, calcification ou rétraction au fil du temps et n'ont pas la capacité de faciliter la croissance des tissus.

Les matériaux synthétiques ne sont pas compatibles par nature, sont assez rigides

→ Notre travail a contribué à une meilleure connaissance de ce matériel de réparation des lésions de la valve aortique mais les études doivent être poursuivies.



Docteur Zahra Mosala Nezhad, chirurgien cardiaque en formation, UCL.

et peuvent provoquer soit des endocardites (infections de la paroi interne du cœur), soit des réactions inflammatoires. Dans le domaine de plus en plus vaste des réparations qui peuvent être effectuées en chirurgie cardiovasculaire, la nature des matériaux utilisés est un paramètre majeur quant au succès et à la longévité de la greffe. Il est évident que des progrès restent à faire pour pallier les actuelles limitations des diverses techniques.

Le péricarde autologue et le péricarde bovin conditionné correctement disponible dans le commerce sont couramment utilisés pour ce type d'intervention, avec des résultats comparables à long terme : selon nos études, on obtient une durée moyenne de maintien de la greffe de plus ou moins 8 ans.

OBJECTIF CŒUR Docteur Mosala Nezhad, vous menez depuis plusieurs années une recherche aux Cliniques Universitaires Saint-Luc sur un patch de réparation valvulaire?

→ Dr Z. Mosala Nezhad. Oui, il s'agit d'un matériel de reconstruction cardiovasculaire nommé CorMatrix (nom commercial), dans le cadre des pathologies de la valve cardiaque. Le CorMatrix est une matrice extracellulaire acellulaire, provenant de la sous-muqueuse intestinale de porc. Il se présente comme un feuillet organique, ne contenant plus que du collagène, de l'élastine et quelques autres composants moléculaires, destiné à être colonisé par les cellules nucléées du sang de son hôte. Nous avons effectué des essais dans divers dispositifs expérimentaux (greffes autologues, hétérologues, lieu d'implantation...) de manière à déterminer les meilleures méthodes de greffe de ce matériel pour obtenir le meilleur rapport efficacité/tolérance.

Nous avons constaté que le CorMatrix produisait des réactions immunitaires et des signes de rejet de corps étranger, en contradiction avec les résultats des études précliniques effectuées dans des sites de greffe extracardiaques. Le dispositif expérimental a dès lors été

modifié en implantant un modèle de valve «bioprothétique » à 3 feuillets dans l'aorte thoracique, qui constitue un environnement hémodynamique plus exigeant et contraignant. Les résultats ont été plutôt décevants, tant d'un point de vue fonctionnel que mécanique, par suite de remodelage inadéquat et de calcification précoce de l'implant.

Nous avons observé que le design du CorMatrix, la quantité de tissus implantés et le site d'implantation étaient des facteurs importants conditionnant le résultat final. Dans ce modèle expérimental, la réaction de l'hôte et le remodelage sont différents des implantations sous-cutanées, impliquant des différences importantes quant aux caractéristiques anatomiques et physiologiques du site d'implantation.

Finalement, nous avons également étudié le CorMatrix dans une cuspside aortique en contact permanent avec le flux sanguin et soumis à de fortes contraintes hémodynamiques. Ce dispositif d'implantation a également échoué.

O.C. Quelles sont vos conclusions au stade actuel de vos recherches?

→ Dr Z. Mosala Nezhad. Tel qu'il se présente actuellement, le CorMatrix ne semble pas supérieur à des dispositifs plus conventionnels et ne peut être considéré comme une solution idéale en matière de réparation valvulaire, ce que confirment des rapports cliniques de diverses sources.

Ce travail a néanmoins contribué à une meilleure connaissance de l'utilisation de ce type de greffon. Une fois implanté, CorMatrix a le potentiel de remodeler et de ressembler aux tissus environnants. Toutefois, les troubles fonctionnels observés et certaines caractéristiques indésirables du remodelage devront être résolus avant toute autre application clinique .

En matière de reconstruction de la valve aortique utilisant CorMatrix, d'autres études sont nécessaires pour évaluer la durabilité au long terme. ■



Chercher à soulager la souffrance humaine

| par le Docteur Jean-Marie SEGERS, journaliste médical



Je suis de ceux qui pensent que la science a une grande beauté.

Le scientifique est comme un enfant face à des phénomènes naturels inexplicés.

Nous ne devons pas croire que tout progrès scientifique se résume

à des mécanismes, à des machines,

des engrenages qui par ailleurs ont leur beauté propre [...] mais il est

avant tout défini par l'esprit d'aventure qui me paraît indéracinable et s'apparente à la curiosité.

Marie CURIE (1867-1934)

OBJECTIF CŒUR Docteur Mosala Nezhad, d'où vient votre choix de faire des études de médecine ?

→ Dr Z. Mosala Nezhad. J'étais une enfant très active m'intéressant tout particulièrement aux choses de la nature, aux animaux, aux plantes... Je souhaitais également soulager la souffrance humaine, et j'avoue que ma famille a toujours favorisé mes aspirations, me procurant les ressources nécessaires pour mener à bien mes études.

Ma grand-mère bien aimée est décédée d'une crise cardiaque et en Iran, où elle vivait, les moyens disponibles en matière de soins cardiologiques étaient limités. Sa perte m'a causé une très grande peine. J'avais alors 7 ans et cela a nourri ma décision de devenir médecin.

En ce qui concerne la chirurgie cardiaque, il s'agit plutôt d'un hasard qui relève peut-être de ce qu'on appelle le destin, qui m'a fait passer par un service de chirurgie cardiaque et j'ai immédiatement été fascinée en assistant à une intervention à cœur ouvert par le spectacle des battements réguliers du muscle cardiaque.

o.c. Qu'est-ce qui vous a amenée à faire de la recherche ?

→ Dr Z. Mosala Nezhad. Mes débuts dans la recherche médicale se situent quand j'étais en formation au Qatar. Je me posais beaucoup de questions sur les pathologies auxquelles j'étais confrontée et sur les traitements proposés, et j'aspirais à trouver de meilleures solutions thérapeutiques. Mes formateurs ont joué un rôle important en soulignant l'importance de la recherche et de la lecture de nombreuses publications scientifiques. Ils ont guidé mes premiers pas dans cette voie. J'ai développé un intérêt particulier pour les maladies des valves cardiaques et je suis à la fois fière et reconnaissante d'avoir trouvé à l'hôpital St-Luc de l'UCL un environnement professionnel de très haute qualité. Je tiens à souligner ici l'excellence des équipes de chirurgie cardiaque et de recherche des Cliniques Saint Luc, qui par leurs nombreuses contributions scientifiques méritent de figurer parmi les leaders mondiaux dans ce domaine.

La chirurgie réparatrice de la valve aortique, maintenant bien établie et sûre, constitue une meilleure alternative que le remplacement de la valvule car elle évite les traitements anticoagulants. Il persiste néanmoins de nombreuses questions et des progrès doivent encore être réalisés, notamment en matière d'implantation de tissus de réparation et de durée de vie de ces implants.



Dôme de Téhéran.

Q.C. Comment conciliez-vous activités de recherche, d'enseignement et la pratique médicale? Quelle place pouvez-vous consacrer à votre vie privée?

→ **Dr Z. Mosala Nezhad.** Ces activités s'exercent en relation l'une avec l'autre et sont d'égale importance, tout en ayant des dynamiques singulières et des exigences particulières. Les activités cliniques sont les plus importantes car elles impliquent des responsabilités vis-à-vis de personnes malades. Quoiqu'il en soit, je pense que je n'aurais pas pu envisager exercer une autre activité professionnelle.

Quant à l'équilibre à établir entre activités professionnelles et vie privée, il faut le rechercher par une hygiène de vie faisant une place aux relations interpersonnelles et aux hobbies. Cela n'est pas toujours facile mais l'expérience permet d'y arriver.

Mes hobbies sont l'écriture notamment de poèmes, la danse, la cuisine et d'une façon générale les activités extérieures. J'aime également les courses de voiture.

Q.C. Qu'est-ce qui vous intéresse plus particulièrement dans votre activité de chercheur ?

→ **Dr Z. Mosala Nezhad.** Sans doute une certaine forme de curiosité. Tant de problèmes sont non résolus, qui en même temps ouvrent de nouvelles perspectives. Contribuer à y apporter des solutions est très gratifiant. Le chercheur avance dans l'inconnu sans toujours savoir où le mènera sa démarche. Un bel exemple est

la découverte fortuite de la pénicilline. Pendant mes années de recherche, j'ai été incitée à approfondir ma manière de réfléchir et le travail en équipe s'est avéré très enrichissant.

Q.C. Existe-t-il des aspects négatifs ?

→ **Dr Z. Mosala Nezhad.** Un des aspects négatifs est la lenteur dans l'obtention des résultats, qui ne sont pas toujours à la hauteur des attentes et il peut arriver qu'une expérimentation doive être abandonnée, ce qui est très frustrant. D'autant plus que des subsides et autres coûts financiers y ont été investis. C'est pourquoi l'esprit d'équipe est important pour maintenir les motivations. La collaboration avec d'autres services de recherche est également très importante.

Q.C. Avez-vous l'intention de poursuivre vos activités de chercheur?

→ **Dr Z. Mosala Nezhad.** Certainement, j'aime ma profession et je me sens privilégiée et honorée de pouvoir exercer ces activités. Le champ de la chirurgie cardiaque valvulaire est en constante évolution. Beaucoup de progrès ont été réalisés, en particulier dans les techniques de réparation chez des personnes fragiles à haut risque, mais d'autres restent à faire. Je suis optimiste quant à la poursuite des investigations et les progrès futurs dans ce domaine... ■