



# Vers une nouvelle approche de la valvulopathie aortique ?

| Docteur Hade Scheyving, journaliste médical

L'intervention de Ross est une méthode chirurgicale alternative de remplacement de la valve aortique dans laquelle on repositionne la valve pulmonaire native en position aortique. Cette technique offre plusieurs avantages par rapport aux prothèses valvulaires classiques, surtout chez les jeunes patients. Les recherches d'Amber Hendrickx (Chirurgie cardiaque, KULeuven) visent à améliorer les résultats chirurgicaux de l'intervention de Ross afin d'en élargir l'utilisation.

**L**e Pr Filip Rega, chirurgien cardiaque à l'UZ Leuven et promoteur de la thèse d'Amber, réalise actuellement cette intervention avec succès chez les enfants et les adolescents. La méthode est aussi adoptée par plusieurs grands centres aux États-Unis: la valve tient plusieurs dizaines d'années et surtout, les patients bénéficient d'une excellente qualité de vie.

Les résultats de cette chirurgie cardiaque – déjà décrite en 1976 par le chirurgien cardiaque anglais, Donald Ross – sont exceptionnels. Il arrive toutefois que la procédure échoue. De temps à autre, la valve pulmonaire qui remplace la valve aortique malade est incapable de s'adapter à son nouvel environnement mécanique. Durant son doctorat, Amber veut identifier les facteurs qui jouent un rôle dans ce processus afin d'éviter les ré-opérations. Si on pouvait augmenter le taux de réussite de l'intervention de Ross, elle pourrait devenir un jour la nouvelle approche standard.

## Valves artificielles

Aujourd'hui, on remplace la valve aortique défectueuse soit par une valve mécanique, soit par une valve biologique. Le choix de la prothèse dépend de plusieurs facteurs. « En général, une bioprothèse (construite à partir de tissus animaux) ne tient qu'une dizaine d'années. Ensuite, la valve doit être remplacée. Chez les jeunes et les enfants, ces hétérogreffes se détériorent encore plus rapidement, car leur système immunitaire, qui attaque les antigènes étrangers, est très performant », explique Amber. « C'est pourquoi, chez ces populations, nous optons pour une valve mécanique (en plastique et métal), qui a une durée de vie bien plus longue. Le gros inconvénient, cependant, est que le sang coagule sur ce matériau. De ce fait, les patients porteurs d'une prothèse mécanique nécessitent un traitement anticoagulant à vie. Ce sont des médicaments qui imposent un suivi médical strict et exposent le patient à un risque d'hémorragie potentiellement grave.



Magnolia Branch with Four Flowers  
(ca. 1910-1925) - Rijksmuseum.

.....

**« Lorsqu'il s'agit d'une autogreffe, c'est-à-dire de la propre valve du patient, il n'y a ni risque de rejet ni risque thromboembolique. »**

.....

Ces jeunes sont donc loin d'être insouciantes », ajoute Amber. Etant donné le risque d'hémorragie sous anticoagulants, des activités comme le foot, l'équitation et le ski sont proscrites. De même, les interventions chirurgicales comportent un risque accru et certains anticoagulants sont contre-indiqués pendant la grossesse.

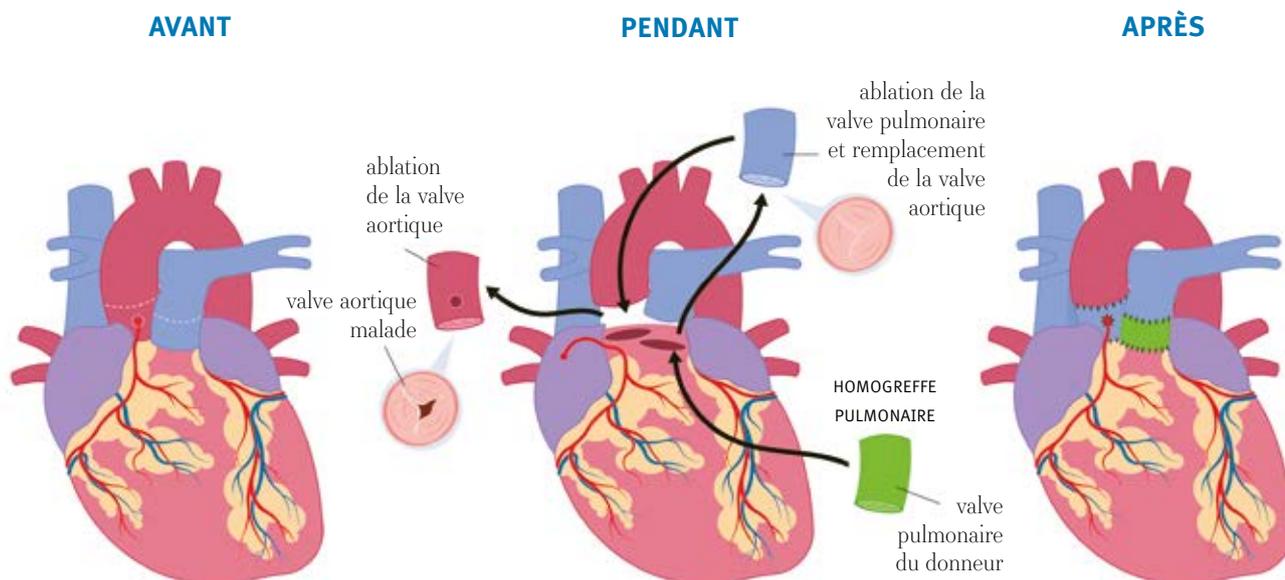
L'homogreffe (la greffe d'une valve de donneur humain) n'est pas non plus le meilleur choix pour remplacer la valve aortique. « Le greffon est placé dans un environnement à haute pression et ne parvient pas à s'adapter correctement, ce qui provoque des fuites. C'est pourquoi l'intervention de Ross, dans laquelle la valve pulmonaire native vient remplacer la valve aortique, est en fait la meilleure option chez les enfants et les adolescents, par exemple en cas de cardiopathie congénitale ou d'endocardite compliquée. Puisqu'il s'agit d'une autogreffe, c'est-à-dire de la propre valve du patient, il n'y a ni risque de rejet ni risque thromboembolique.

En général, la valve s'adapte bien et grandit même avec le patient. Les réinterventions pour remplacer la prothèse deviennent rares, voire superflues, et les patients n'ont pas besoin d'un traitement médicamenteux lourd », explique la doctorante. La valve pulmonaire native est, quant à elle, remplacée par une homogreffe. « Dans cette position, les résultats sont bons : après 20 ans, 80% des greffons restent fonctionnels », ajoute Amber.

#### **Adaptation tissulaire**

Il arrive que la valve pulmonaire ne s'adapte pas dans sa position aortique. La valve se dilate, les valvules ne se ferment plus correctement et un anévrisme se forme. « Dans ce cas, l'autogreffe n'est plus fonctionnelle et il faut réopérer. Ces patients ont alors deux valves 'malades', car la valve pulmonaire avait déjà été remplacée par une homogreffe. Une situation que l'on veut clairement éviter », souligne Amber. « À l'heure actuelle, on ne sait pas pourquoi une valve s'adapte bien et pas

## PROCÉDURE DE ROSS



l'autre. Mes recherches ont pour but de comprendre exactement ce qui se passe dans le tissu valvulaire, comment la valve s'adapte après son implantation en position aortique. Dans un deuxième temps, nous étudierons les moyens de favoriser cette adaptation tissulaire. »

Le groupe '*Soft Tissue Biomechanics*', conduit par la Pr Nele Famaey, étudie la croissance et le remodelage des tissus cardiovasculaires. Les chercheurs étudient le comportement de ces tissus dans toutes sortes de conditions et d'environnements. L'idée est de créer ensuite des modèles informatiques capables de simuler ce comportement. « Dans ces modèles, on peut alors introduire un certain paramètre, comme l'administration d'un médicament, et en quelques clics, l'outil montre comment cette intervention impacte le comportement du tissu », explique Amber. « C'est pourquoi le Pr Rega a choisi cette collaboration avec le laboratoire du Pr Nele Famaey.

Dans le contexte de l'intervention de Ross, ce système nous permet d'étudier de manière efficace, simple et peu coûteuse les interventions pharmacologiques ou mécaniques susceptibles d'avoir un intérêt. Si cela nous permet de réduire le nombre d'expériences sur les animaux, c'est aussi une avancée majeure sur le plan éthique. C'est l'avenir », insiste la chercheuse.

#### Animaux de labo

Avant de passer aux simulations informatiques, l'équipe doit étudier ce qui se passe au niveau biologique et génétique dans le tissu de la valve pulmonaire lorsqu'elle est placée en position aortique. « Si nous arrivons à comprendre comment la valve s'adapte à ce nouvel environnement (à haute pression) et à en établir la chronologie, nous pourrions également mieux comprendre comment intervenir pour améliorer ce processus d'adaptation », précise Amber. « Une telle étude du processus d'adaptation tissulaire dans le temps est possible pour la première fois, car

nos recherches sont menées sur des rats. On peut étudier de plus grandes populations d'animaux de labo et recueillir des données après une, deux, quatre et huit semaines. Ce n'était ni possible ni acceptable d'un point de vue éthique avec les moutons. »

La technique chirurgicale est modifiée pour la rendre réalisable sur de petits animaux de laboratoire. « La valve pulmonaire n'est pas placée en position de valve aortique, comme dans l'intervention de Ross, mais en position aortique abdominale. Cette (micro)chirurgie est réalisable chez le rat et l'environnement mécanique dans lequel se retrouve la valve reste le même », assure Amber.

« La première étape consistera donc à (apprendre à) opérer, la deuxième à élaborer un schéma du remodelage du tissu au fil du temps, pour ensuite analyser les interventions potentielles. Bien sûr, nous réfléchissons déjà au type de médicaments qu'il faudra mettre au point.



Paul Klee.  
Flouraison (1934), extrait.  
Original du Kunstmuseum  
Basel Museum

L'étude d'Amber  
Hendrickx bénéficie  
d'un subside du  
Fonds pour la  
Chirurgie Cardiaque  
de 20.000 €.

On sait par exemple que l'inflammation joue un rôle clé dans le remodelage. Ce processus inflammatoire est nécessaire pour que le tissu s'adapte, mais s'il prend le dessus, il entrave le fonctionnement de la valve. Nous allons donc certainement faire des tests avec des médicaments anti-inflammatoires. Pour déterminer quels autres produits pharmaceutiques pourraient être utiles, nous collaborons avec l'UAntwerpen. »

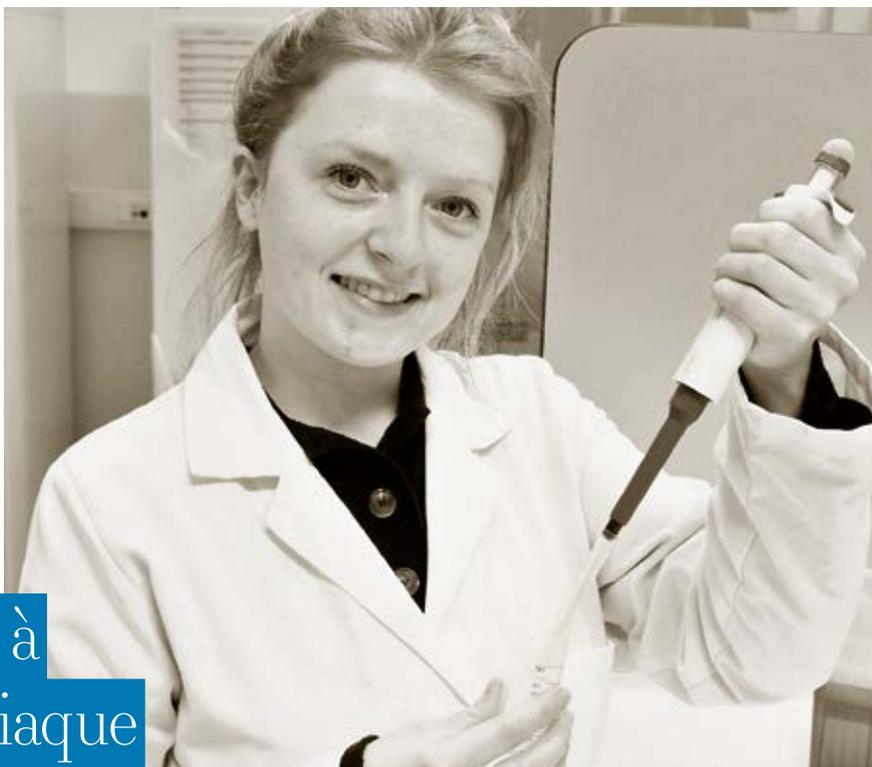
#### Biorésorbable

Une autre intervention est de type mécanique. « La littérature décrit le recours à un filet macroporeux pour traiter certains anévrismes de l'aorte. Dans notre laboratoire, nous avons étudié une intervention similaire – mais préventive – chez le mouton. Nous avons cousu le filet autour de la valve pulmonaire (en position aortique), ce qui a empêché la valve de se dilater », poursuit Amber.

« L'approche s'est avérée prometteuse, mais comme le filet était un peu trop fort, il reprenait la fonction du tissu sous-jacent, entraînant une atrophie. Comparez cela à une jambe plâtrée, dans laquelle les muscles fondent. La valve est alors devenue trop

faible et a arrêté de fonctionner. Notre hypothèse est que l'autogreffe a effectivement besoin d'un soutien mécanique dans la phase initiale, mais qu'après un certain temps, il faut laisser le tissu respirer, le laisser libre. Un collègue doctorant, Thibault Vervenne, développe donc un filet biorésorbable qui se dissout dans l'organisme, sans qu'il soit nécessaire de réopérer. En tant qu'ingénieur, il est bien placé pour étudier la vitesse de dégradation de ce filet et les caractéristiques mécaniques nécessaires de celui-ci. »

Amber Hendrickx espère que sa thèse fera la différence. « Ce serait formidable si nous pouvions dire avec certitude que l'intervention de Ross fonctionne toujours et comment y arriver. Ce serait génial aussi si ma recherche ouvrait la porte à plus de recherches sur les rats en chirurgie cardiaque. Nous attendons actuellement l'avis du comité d'éthique pour lancer la première phase de l'étude », conclut Amber avec enthousiasme. ■



## De la dentisterie à la chirurgie cardiaque

| Docteur Hade Scheyving, journaliste médical

Amber Hendrickx (photo ci-dessus) a étudié les Sciences biomédicales à la KULeuven. Aujourd'hui, elle y mène un doctorat pour améliorer les résultats de l'intervention de Ross.

Tout a commencé au lycée avec les cours de chimie et de biologie. « A l'époque, j'espérais participer un jour à la recherche sur la maladie d'Alzheimer ou sur le cancer. Finalement, je me suis retrouvée en chirurgie cardiaque, en passant par la dentisterie », raconte Amber.

« Pour mon mémoire de master, j'ai fait des recherches sur la L-PRF (la fibrine riche en plaquettes leucocytaires). Cette technique, utilisée après certaines interventions dentaires, favorise la cicatrisation à l'aide d'une sorte de caillot de sang du patient. J'ai travaillé avec la Pr Nele Famaey, responsable du groupe 'Soft Tissue Biomechanics', et j'ai vite pris goût à d'autres recherches en labo. Quand j'ai eu l'occasion de participer au projet du Pr Filip Rega, chirurgien cardiaque à l'UZ Leuven, je n'ai pas hésité », dit la chercheuse. « J'ai toujours été fascinée par

les maladies cardiovasculaires et la mécanique du cœur. »

Amber s'est immédiatement sentie à sa place dans le monde biomédical, contrairement à d'autres de sa classe. « Dans cette formation, on trouve pas mal d'étudiants qui ont raté l'examen d'entrée en médecine. Ils espèrent réussir l'année d'après et veulent quitter les sciences biomédicales le plus vite possible », explique Amber. « Je n'ai jamais compris pourquoi ils considéraient ces études comme un plan B. Pour moi, elles correspondaient tout à fait à ma passion. »

Après son doctorat, Amber envisage de tourner vers le privé, mais elle tient à rester impliquée dans la recherche. « Cela fait du bien de pouvoir contribuer à la connaissance scientifique. Même si les défis sont nombreux », ajoute-t-elle.

Il y a notamment des obstacles éthiques. « Pour la recherche en chirurgie cardiaque, on utilise encore souvent de grands animaux de laboratoire, comme des moutons et des cochons.

Pour l'instant, cela reste la meilleure façon de simuler les conditions humaines. Mais combien de temps encore pouvons-nous justifier cela d'un point de vue éthique? C'est pourquoi ce projet m'intéresse tellement. D'une part, nous passons à un animal de labo plus petit, le rat, mais nous travaillons aussi sur des modèles informatiques qui permettent des expériences 'in silico', précise Amber. Contrairement à la recherche in vitro (qui porte sur des tissus ou des cellules dans des tubes à essai) et à la recherche in vivo (qui étudie des organismes vivants), les études in silico s'effectuent au moyen d'ordinateurs, ce qui permet de réduire le nombre d'animaux d'expériences.

Il y a aussi des obstacles financiers. « Chaque doctorant bénéficie d'un financement très limité. Le soutien du Fonds pour la Chirurgie Cardiaque fait toute la différence: pour acheter du matériel de qualité, effectuer des analyses supplémentaires, ... C'est un énorme coup de pouce à nos recherches », dit Amber avec reconnaissance. ■