

**BULLETIN N° 194**  
**ACADÉMIE EUROPÉENNE**  
**INTERDISCIPLINAIRE**  
**DES SCIENCES**



**Vendredi 3 avril 2015 à 17h Maison de l'AX 5 rue Descartes 75005 Paris**

**Conférence exceptionnelle du Pr BIBRING**

Professeur à l'Université Paris-SUD- Astrophysicien à l'Institut d'Astrophysique Spatiale (IAS)  
*"Philae/Rosetta, dans le contexte de l'exploration spatiale du système solaire"*

**Lundi 13 avril 2015 à 17h Maison de l'AX 5 rue Descartes 75005 Paris**

**Conférence de Simone SPEZIALE**

Chargé de Recherche (CR1) CNRS  
 Groupe de Gravité quantique  
 Centre de Physique Théorique (CPT), UMR 7332,  
 CNRS-Luminy Case 907, 13288 Marseille Cedex 09-F

*"Gravite quantique à boucles: des atomes d'espace aux trous noirs"*

**Prochaine séance :**

**Lundi 4 mai 2015 à 17h Maison de l'AX 5 rue Descartes 75005 Paris**

**Conférence de Franck LALOË**

*Directeur de recherches émérite au Laboratoire Kastler Brossel de l'ENS*  
*" La mécanique quantique: historique, interprétations "*

# ACADEMIE EUROPEENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES

## FONDATION DE LA MAISON DES SCIENCES DE L'HOMME

**PRESIDENT** : Pr Victor MASTRANGELO  
**VICE PRESIDENT** : Pr Jean-Pierre FRANÇOISE  
**SECRETAIRE GENERAL** : Irène HERPE-LITWIN  
**TRESORIER GENERAL** : Claude ELBAZ

**MEMBRES CONSULTATIFS DU CA :**

Gilbert BELAUBRE  
 François BEGON  
 Bruno BLONDEL  
 Michel GONDRAN

**COMMISSION FINANCES**: Claude ELBAZ,  
**COMMISSION MULTIMÉDIA**: Pr. Alain CORDIER  
**COMMISSION EDITION**: Robert FRANCK et Pr Pierre NABET

**COMMISSION CANDIDATURES**: Pr. Jean-Pierre FRANÇOISE

**PRESIDENT FONDATEUR** : Dr. Lucien LEVY (†)  
**PRESIDENT D'HONNEUR** : Gilbert BELAUBRE  
**SECRETAIRE GENERAL D'HONNEUR** : Pr. P. LIACOPOULOS (†)

**CONSEILLERS SCIENTIFIQUES :**

**SCIENCES DE LA MATIERE** : Pr. Gilles COHEN-TANNOUDJI  
**SCIENCES DE LA VIE ET BIOTECHNIQUES** :

**CONSEILLERS SPECIAUX:**

**EDITION**: Pr Robert FRANCK  
**AFFAIRES EUROPEENNES**: Pr Jean SCHMETS  
**RELATIONS VILLE DE PARIS et IDF**: Michel GONDRAN ex-Président  
**RELATIONS UNIVERSITES et MOYENS MULTIMEDIA**: Pr Alain CORDIER  
**RELATIONS AX et MÉCENAT** : Gilbert BELAUBRE

**SECTION DE NANCY :**

**PRESIDENT** : Pr Pierre NABET

avril 2015

# N°194

**TABLE DES MATIERES**

- p. 03 Séance exceptionnelle du vendredi 3 avril 2015
- p. 04 Séance du lundi 13 avril 2015
- p. 05 Annonces
- p. 07 Documents

**Prochaine séance :**

**lundi 4 mai 2015 à 17h Maison de l'AX 5 rue Descartes 75005 Paris**

**Conférence de Franck LALOË**

*Directeur de recherches émérite au Laboratoire Kastler Brossel de l'ENS  
 " La mécanique quantique: historique, interprétations "*

# **ACADEMIE EUROPEENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES**

**Fondation de la Maison des Sciences de l'Homme, Paris.**

**Séance exceptionnelle du Vendredi 3 avril 2015 Maison de l'AX à 17h**

## **Conférence du Pr BIBRING**

Professeur à l'Université Paris-SUD- Astrophysicien à l'Institut d'Astrophysique Spatiale (IAS)  
***"Philae/Rosetta, dans le contexte de l'exploration spatiale du système solaire"***

La séance est ouverte à 17h **sous la Présidence de Victor MASTRANGELO** et en la présence de nos Collègues Gilbert BELAUBRE, Jean-Louis BOBIN, Gilles COHEN-TANNOUDJI, Ernesto DI MAURO, Françoise DUTHEIL, Irène HERPE-LITWIN, Antoine LONG, Claude MAURY, Anastassios METAXAS, Pierre PESQUIES, Alain STAHL Jean-Pierre TREUIL .

De nombreux visiteurs étaient présents qui se sont inscrits auprès de l'AX.

Etaient excusés François BEGON, Bruno BLONDEL, Michel CABANAC, Alain CORDIER, Juan-Carlos CHACHQUES, Daniel COURGEAU, Vincent FLEURY, Robert FRANCK, Jean -Pierre FRANCOISE, Jacques LEVY , Gérard LEVY, Valérie LEFEVRE-SEGUIN, Edith PERRIER, Jean SCHMETS, Jean VERDETTI.

Voici le résumé de la présentation du Pr BIBRING:

### **Philae/Rosetta, dans le contexte de l'exploration spatiale du système solaire**

En quelques décennies, l'exploration spatiale a radicalement transformé notre vision de l'origine et de l'évolution des mondes planétaires, tant au niveau du système solaire qu'au delà. La diversité des trajectoires d'évolution est désormais examinée à la loupe en termes des processus et ingrédients, génériques en tant que tels, spécifiques par leur forme, qui permettent leur développement. Spécifiquement, la question de l'unicité de la Terre, dans l'espace et dans les échelles de temps, et de la vie qui y est hébergée, est profondément remise en question , au défi de l'ancien et populaire concept de la "pluralité des mondes". Les comètes ont préservé des traces uniques des "conditions initiales" de l'évolution du système solaire: le premier objectif de Rosetta et de son atterrisseur Philae, est d'en analyser certains éléments. C'est dans ce contexte que nous proposons de présenter et discuter cette mission spectaculaire en cours.

Un compte-rendu détaillé, rédigé par notre Collègue Jean-Pierre TREUIL, que nous remercions chaleureusement, sera très prochainement édité sur le site de l'AEIS <http://www.science-inter.com> .

## **Séance du Lundi 13 avril 2015**

### **Maison de l'AX 17h**

La séance est ouverte à 17h **sous la Présidence de Victor MASTRANGELO** et en la présence de nos Collègues Gilbert BELAUBRE, Jean-Pierre BESSIS, Jean-Louis BOBIN, Alain CARDON, Gilles COHEN-TANNOUDJI, Ernesto DI MAURO, Françoise DUTHEIL, Claude ELBAZ, Michel GONDRAN, Irène HERPE-LITWIN, Antoine LONG, Pierre MARCHAIS, Claude MAURY, Alain STAHL,.

Etaient excusés François BEGON, Bruno BLONDEL, Michel CABANAC, Alain CORDIER, Juan-Carlos CHACHQUES, Daniel COURGEAU, Vincent FLEURY, Robert FRANCK, Jean -Pierre FRANCOISE, Jacques LEVY , Gérard LEVY, Antoine LONG, Valérie LEFEVRE-SEGUIN, Edith PERRIER, Pierre PESQUIES, Jean SCHMETS, Jean-Pierre TREUIL , Jean VERDETTI.

Etait présent en tant que visiteur Sylvain HURLET, Maître de conférence à l'Université technologique de Troyes

### **I.Présentation du conférencier Simone SPEZIALE**

Simone SPEZIALE, est Chargé de Recherche (CR1) au CNRS. Il travaille au Centre de Physique Théorique (CPT) , UMR 7332 au CNRS de Luminy ( Université de Marseille).

- Né en décembre 1978 en Italie, il a obtenu en 2005 un PHD de Physique à l'Université "La Sapienza" de Rome (Italie). Il a également passé un an au laboratoire DAMTP de l'Université de CAMBRIDGE en Grande Bretagne.
- De 2005 à 2008 il a effectué un post-doctorat à l'Institut Perimeter, à Waterloo au Canada.
- En 2008, il a obtenu un poste de Chargé de Recherche (CR) au Centre de Physique Théorique de l'Université de Marseille.
- Depuis 2008 il a enseigné à l'Université de Waterloo au Canada.

Ses principaux centres d'intérêt scientifiques sont:

- La Théorie quantique des champs
- La Théorie de la Relativité générale
- La Théorie de la Gravité quantique à boucle
- Les Théories modifiées de la gravité
- Les modèles discrets de la gravité
- La théorie du "Twisteur"

Il a publié 44 articles sur des revues à comité de lecture, 4 proceedings, un chapitre de livre. Il a participé à 28 conférences internationales. Il a co-encadré: 1 post doctorant, 3 doctorants,

### **II.Compte-rendu de la conférence**

Le compte-rendu complet fait l'objet d'une collaboration entre nos collègues Michel GONDRAN et Jean-Pierre TREUIL que nous remercions chaleureusement. Il seront accessibles prochainement sur le site de l'AEIS <http://www.science-inter.com>

Notre Président Victor MASTRANGELO procède ensuite à la clôture de cette très riche séance.

Irène HERPE-LITWIN

## *Annances*

### I) Notre Collègue Antoine FRATINI nous fait part de l'annonce suivante:

Je voudrais informer nos collègues académiciens d'un important congrès interdisciplinaire gratuit sur l'approche psychoanimiste intitulé "Territoires de l'âme - pour un ré-enchantement du monde", qui aura lieu à Pellegrino Parmense le 31 mai prochain et qui verra la participation, entre autres, de Lance Henson (illustre écrivain e poète cheyenne), Samantha Black (psychologue et chercheur de la Sonoma State University) et Giovanni Allotta (psychanalyste). Programme et infos au link:

<http://naturaepsiche.jimdo.com/eventi-e-news/>

### II) Notre Collègue Jean-Pierre TREUIL nous fait part le 21 avril 2015 de l'annonce suivante:

Se déroule actuellement à l'institut des systèmes complexes une conférence de François KEPES sur "*De la chimie à la biochimie*", avec le sous-titre :

**Qu'est-ce que l'émergence d'entités "autonomes" en biologie,**

au sens où elles acquièrent une forme d'individualité propre qui transcende leurs constituants et se démarque des fluctuations de leur environnement ?

-

On peut déjà la suivre en direct (partiellement) sur: [http://webcast.iscpif.fr/archive/webcast\\_2015-04-21\\_09h17m59.webm](http://webcast.iscpif.fr/archive/webcast_2015-04-21_09h17m59.webm)

### III) Notre Collègue le Pr Henry de LUMLEY de l'Institut de Paléontologie Humaine, Fondation Albert 1er de Monaco nous fait part de la parution de nouveaux ouvrages:

Barranco et Fuente; Caune de l'Arago TOME I. TOME VI

Corée du sud.

L'Homme de tautavel.

Terra amata I,II, III, IV,

Institut de Paléontologie Humaine  
Fondation Albert Ier Prince de Monaco  
1, rue René Panhard  
75013 Paris

### IV) Notre Collègue Christian HERVE vous invite à découvrir la nouvelle revue, *Ethics, Medicine and Public Health – Ethique, Médecine et Politiques publiques*.

Son but est de rendre compte des recherches sur la légitimité des pratiques, comme d'apprécier les conséquences des actes autant vis-à-vis des patients que vis-à-vis de la société. Sous deux approches, anglo-saxonne (*Ethics, Medicine and Public Health*) et francophone (*Ethique, Médecine et Politiques publiques*). En effet, la Société Française et Francophone d'Éthique Médicale d'une part, d'autre part l'International Academy of Law and Mental Health sont étroitement associées pour cette aventure.

La revue a ainsi pour objectifs :

- De faire connaître les travaux dans le champ de l'éthique médicale et de la recherche biomédicale ;
- De faciliter les échanges entre les différentes disciplines investissant dans ces champs ;
- De construire un dialogue entre les approches anglo-saxonne et francophone ;
- D'informer sur les débats en cours ou à venir

Les numéros seront thématiques. Notre premier numéro, à paraître en avril, porte sur la Maltraitance, les prochains sur la Longévité, les Handicaps. Je vous invite à consulter le sommaire joint.

V) Notre Collègue le Pr Christian HERVE nous fait part de la prochaine rencontre d'Hippocrate:

## COMMENT PENSER L'ACTION PÉDAGOGIQUE DES ENSEIGNANTS AVEC LES NTIC ?

LES RENCONTRES  
D'HIPPOCRATE...

JEUDI 21 MAI 2015 À 18H

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS DESCARTES  
AMPHITHÉÂTRE FRÉZAL (2E ÉTAGE)

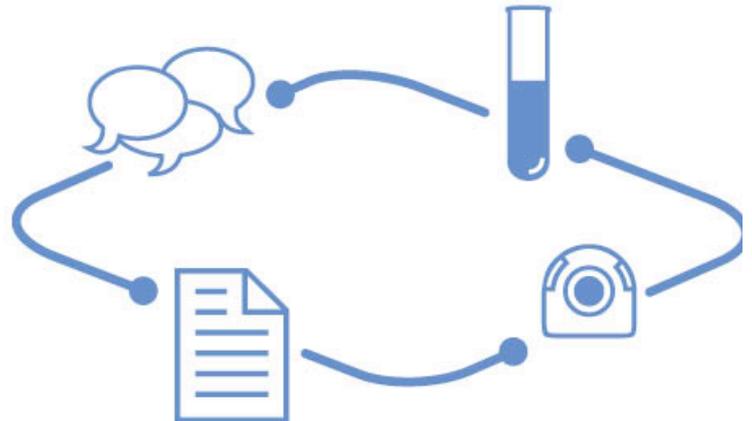
15 RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE - M<sup>o</sup> ODÉON  
ENTRÉE LIBRE ET GRATUITE - + D'INFO, PROGRAMME  
COMPLET ET VIDÉOS DES CONFÉRENCES :  
[WWW.MEDICINE.PARISDESCARTES.FR](http://WWW.MEDICINE.PARISDESCARTES.FR)

UNE CONFÉRENCE  
PRONONCÉE PAR :

> Mr. Hubert Javaux,  
Chargé de mission aux usages  
pédagogiques du numérique  
Sorbonne Paris Cité

AVEC LA PARTICIPATION DE :

> Mr. Xavier Coumoul,  
Université Paris Descartes



« Les nouvelles technologies de l'information, dans leurs récents développements, nous permettent-elles de réaliser les objectifs de la pédagogie, notamment en médecine ? Nous vous convions à ce débat et vous remercions déjà d'y apporter vos expériences et vos avis, notamment sur i-ECN en préparation.

Christian herve »

**CONTACT :**

Pr. Christian Hervé  
[christian.herve@parisdescartes.fr](mailto:christian.herve@parisdescartes.fr)  
Stéphanie Marty  
[stephanie.marty@parisdescartes.fr](mailto:stephanie.marty@parisdescartes.fr)

En partenariat avec :



## Documents

### I. Pour préparer la conférence de Franck LALOË nous vous proposons:

p. 08: le résumé de la conférence de Franck LALOË

p. 09 : un article issu de la conférence de présentation du livre "*Comprenons-nous vraiment la mécanique quantique?*" de Franck LALOË et Claude COHEN-TANNOUDJI sur radio France - Culture publié sur le site <http://www.franceculture.fr/oeuvre-comprenons-nous-vraiment-la-mecanique-quantique-de-franck-laloe.html>

### II. Pour compléter la présentation de Simone SPEZIALE nous vous rappelons :

p. 11 le résumé de la conférence. ( Un compte-rendu exhaustif sera accessible sur le site de l'AEIS <http://www.science-inter.com> )

III) Notre Collègue Juan Carlos CHACHQUES qui nous avait présenté le 5 janvier 2015 une conférence sur "**RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT D'ORGANES BIOARTIFICIELS POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES**" nous a fait parvenir deux articles parus dans le **Courrier de la Transplantation**:

p.12 Editorial écrit par le Pr CARPENTIER, "Le projet CARMAT : coeur artificiel bioprothétique totalement implantable"

p. 14 Ecrit par notre Collègue Juan Carlos CHACHQUES, "Compte-rendu de la Société européenne de cardiologie (ESC) de 2014 , Barcelone, du 30 août au 3 septembre 2014"

## **La mécanique quantique: historique, interprétations.**

### **Résumé conférence Franck LALOE**

La mécanique quantique est l'une des plus grandes réussites de toute l'histoire des sciences. Ses prédictions ont été vérifiées dans un très grand nombre de cas, avec parfois une précision fantastique de  $10^{-12}$ . Historiquement, la mécanique quantique s'est développée en plusieurs étapes distinctes, chacune d'entre elles impliquant des interprétations différentes, parfois opposées. Puis s'est dégagée une version dite standard, dans la ligne des travaux de von Neumann et de Dirac, qui généralement celle présentée dans les ouvrages et enseignée. Mais de réelles difficultés conceptuelles subsistent; nous sommes loin d'un consensus universel sur la meilleure façon d'interpréter la nature de la fonction d'onde, la mesure, etc. et leur relation (éventuelle) avec la "réalité physique". C'est pourquoi de nombreuses présentations et/ou interprétations de la mécanique quantique ont été proposées. L'exposé en décrira quelques unes: bien sûr elle dite de Copenhague (Bohr), l'interprétation statistique (à laquelle on attache souvent le nom d'Einstein), etc.. avec également les trois interprétations non-standard les plus célèbres: dBB (de Broglie-Bohm), GRW/CLS (équation de Schrödinger stochastique), Everett (parfois dite "des mondes multiples").

## Présentation sur France -Culture de l'ouvrage de Franck LALOË et Claude COHEN-TANNOUDJI

[www.franceculture.fr/oeuvre-comprenons-nous-vraiment-la-mecanique-quantique-de-franck-laloe.html](http://www.franceculture.fr/oeuvre-comprenons-nous-vraiment-la-mecanique-quantique-de-franck-laloe.html)

# Comprenons-nous vraiment la mécanique quantique?

La mécanique quantique est à la base de notre compréhension actuelle des lois de la Nature, qu'elles s'appliquent à l'Univers entier, aux objets à notre échelle, ou microscopiques. Toujours vérifiée par l'expérience, elle a permis de nombreuses découvertes et la mise au point de nombreux dispositifs tels que les lasers, les transistors, les capteurs pour la photographie et la vidéo, etc.

Alors, pourquoi se poser la question « comprenons-nous vraiment la mécanique quantique ? ». C'est qu'une bonne utilisation de la théorie ne signifie pas toujours une véritable compréhension. Le physicien qui prend du recul s'aperçoit parfois que le merveilleux outil intellectuel créé par les scientifiques semble parfois leur échapper, prenant une vie propre et mettant en lumière maints aspects inattendus que ses inventeurs n'avaient pas soupçonnés.

L'objet de ce livre est donc de discuter les fondements de la mécanique quantique. On y trouvera un exposé historique sur la naissance des concepts quantiques, leur développement, l'impact des idées de Bell et de son théorème, et leur application récente à de nombreux domaines. Un panorama général des différentes interprétations est présenté en dernière partie. L'ouvrage est accessible à toute personne ayant une formation scientifique générale. Si des équations mathématiques apparaissent parfois, les idées importantes sont contenues dans les commentaires et les figures, l'accent étant mis sur les idées et concepts généraux. Le spécialiste pourra cependant se reporter à une bibliographie très fournie.

Franck Laloë, Directeur de recherche émérite au CNRS au sein du laboratoire Kastler Brossel de l'École normale supérieure de Paris, l'un des laboratoires de physique quantique les plus prestigieux au monde, comme l'a montré l'attribution de deux prix Nobel. Avec Claude Cohen-Tannoudji et Bernard Diu, il est également co-auteur d'un ouvrage de mécanique quantique qui est devenu un classique dans les universités françaises et étrangères.

-Présentation de l'éditeur-

- Sciences

### Le monde étrange de la mécanique quantique

La mécanique quantique est à la base de notre compréhension actuelle des lois de la Nature, qu'elles s'appliquent à l'Univers entier, aux objets à notre échelle, ou aux objets microscopiques. Toujours vérifiée par l'expérience, elle a permis de nombreuses découvertes et la mise au point d'extraordinaires dispositifs tels que les lasers, les transistors, ou les capteurs pour la ...



Auteurs **Franck Lalœ, Claude Cohen-Tannoudji**

Edition **EDP Sciences - CNRS Editions**

Année 2011

Séance de l'AEIS du 13 avril prochain

Simone SPEZIALE

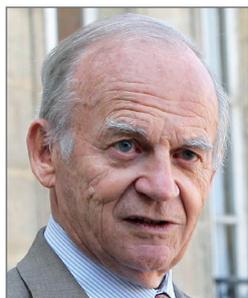
Chargé de Recherche (CR1) CNRS

Groupe de Gravité quantique

Centre de Physique Théorique (CPT), UMR 7332,  
CNRS-Luminy Case 907, 13288 Marseille Cedex 09-F

## **Gravite quantique à boucles: des atomes d'espace aux trous noirs**

La gravite quantique à boucles décrit une quantification de la relativité générale où l'espace-temps qu'on observe émerge de l'agrégation d'atomes d'espace, chacun de dimension typique de l'échelle de Planck,  $10^{-33}$  mètres. Ces atomes d'espace interagissent entre eux et avec la matière selon de lois probabilistes. Dans cet exposé visé aux non-experts, je vais présenter les idées de base de la théorie, ses résultats majeurs et questions principales ouvertes, ainsi que des applications récentes à la physique des trous noirs, qui notamment soutiennent l'hypothèse que les trous noirs existant en nature ne possèdent pas de singularité centrale.



De l'Académie des sciences  
Service de chirurgie  
cardiovasculaire,  
hôpital européen  
Georges-Pompidou, Paris.

# Le projet CARMAT : cœur artificiel bioprothétique totalement implantable

*The CARMAT bioprosthesis total artificial heart project*

*Pr Alain Carpentier*

**C**ardiologues et chirurgiens sont régulièrement confrontés aux problèmes que pose l'insuffisance cardiaque biventriculaire, dont l'incidence croît chaque année. Une fois épuisées les thérapeutiques les plus avancées, plurithérapies médicamenteuses et autres appareils d'assistance circulatoire branchés en dérivation sur le cœur malade laissé en place, la seule solution actuelle est la transplantation cardiaque, aux résultats spectaculaires mais aux indications limitées en raison du manque d'organes disponibles. Il faudrait pouvoir faire 3 à 4 000 transplantations par an en France. Nous n'en faisons que 350 environ. L'alternative idéale serait de disposer de prothèses cardiaques complètes de longue durée, totalement implantables et disponibles à tout moment sur une étagère, comme c'est le cas pour les prothèses valvulaires.

Des prothèses cardiaques totales, il en existe au moins deux modèles. L'un, l'AbioCor™, a été confronté à de graves complications, notamment la formation de caillots. Il a, pour cela, fait l'objet d'un moratoire. L'autre, le CardioWest™, est le seul utilisé actuellement en clinique humaine, mais généralement de façon transitoire, dans l'attente d'une transplantation. Son utilisation permanente se heurte aux difficultés logistiques et psychologiques que pose son actionnement par énergie pneumatique extracorporelle.

Le progrès en médecine naît de la capacité à résoudre les problèmes sur lesquels butent les solutions existantes. Ces problèmes, pour ce qui concerne les cœurs artificiels totalement implantables et définitifs, sont de trois ordres : anatomique, physiologique et biologique. Les problèmes anatomiques sont ceux posés par la nécessité de loger la prothèse dans l'espace restreint du sac péricardique, ce qui impose la miniaturisation de tous les composants embarqués que sont les deux ventricules et les groupes motopompes d'activation

hydraulique. Les problèmes physiologiques sont ceux que pose la nécessité de répondre aux besoins de l'organisme : flux sanguins pulsés, débit de 3 à 9 litres, régulation médicale. Problèmes biologiques enfin, que pose la compatibilité tissulaire et sanguine. Celui qui domine de très loin tous les autres est le risque thromboembolique, c'est-à-dire la formation de caillots au contact des matériaux prothétiques et leur migration dans les organes vitaux, avec pour corollaire les risques hémorragiques dus aux anticoagulants nécessaires. J'avais, en ces domaines, l'avantage décisif d'avoir, dans les années 1970, pu développer des valves cardiaques fabriquées à partir de tissus animaux "déspecifiés" par un traitement chimique. Ces "bioprothèses valvulaires" avaient le surprenant avantage de ne pas induire la formation de caillots, au point de ne pas nécessiter de traitement anticoagulant. Pour cette raison, elles sont devenues les valves artificielles les plus fréquemment utilisées dans le monde. Dans la continuité de ces contributions, il était logique d'utiliser ces matériaux pour tenter de résoudre les problèmes de caillots rencontrés dans les cœurs artificiels. Il fallait y ajouter le concours de technologies de haut niveau que seule l'industrie aérospatiale pouvait fournir. Sollicité dans les années 1980, Jean-Luc Lagardère m'a rapidement assuré de son soutien en mettant à ma disposition 8 ingénieurs et techniciens, et le support technologique de sa compagnie, Matra<sup>[1]</sup>. Ensemble, nous sommes convenus de garder secret ce projet le plus longtemps possible pour travailler en toute sérénité. Pari tenu pendant vingt ans.

Arrive l'heure critique du passage du stade de prototype de laboratoire à celui de prothèse de qualité industrielle implantable sur l'homme. Il devient nécessaire de rompre ce pacte de silence pour faire appel aux investisseurs et créer une entreprise de production. Ce fut, forgé à partir du nom de ses fondateurs, le GIE "CARMAT"<sup>[2]</sup>, un exemple de collaboration université-industrie.

<sup>[1]</sup> Aujourd'hui EADS.

<sup>[2]</sup> CAR pour Carpentier, MAT pour MATRA, compagnie à laquelle Jean-Luc Lagardère s'identifiait pleinement.

Trois questions me sont fréquemment posées :

**Quels atouts la bioprothèse CARMAT peut-elle faire valoir, et en quoi permet-elle de pallier les inconvénients des autres prothèses ?**

✓ Son premier atout est que, à l'exception des batteries d'alimentation, il s'agit d'une prothèse monobloc totalement intracorporelle et orthotopique, logée dans le sac péricardique du malade, sans console de motorisation extérieure.

✓ Le second est qu'il s'agit d'une prothèse physiologique et autonome qui imite au plus près l'anatomie et la physiologie normales du cœur. Les deux ventricules animés par deux groupes motopompes électrohydrauliques ont, comme le cœur naturel, chacun leur régime hémodynamique propre et une autorégulation qui assure en temps réel une réponse optimale aux besoins de l'organisme, aux efforts notamment.

✓ Le troisième atout, le plus important, est sa qualité de **cœur artificiel bioprothétique**, c'est-à-dire dont toutes les parties au contact du sang – valves, membranes de pulsion, interfaces prothèse-tissus – sont composées de ces matériaux athrombogènes bioprothétiques cités plus haut, ce qui, avec l'optimisation des flux intraprothétiques, permet de réduire le risque thromboembolique.

**Deuxième question : cette prothèse permettra-t-elle d'assurer une vie normale hors de l'hôpital ?**

✓ La bioprothèse cardiaque étant autorégulée, elle assure une vie aussi normale que possible, dans les limites d'un débit qui peut monter jusqu'à 9 litres par minute. Tous les composants de cette prothèse étant intracorporels, la seule contrainte véritable est représentée par les batteries d'alimentation portées à la ceinture

comme une cartouchière, batteries dont l'autonomie est de 6 heures rechargeables. Dernier atout, une qualité de vie du malade sans égale car il n'y a pas besoin de traitement immunosuppresseur et le seul traitement anticoagulant est réduit.

**Troisième question : le coût est-il compatible avec les possibilités de financement de la Sécurité sociale dans le contexte actuel ?**

✓ C'était une ambition que nous partagions Jean-Luc Lagardère et moi-même. Ne pas dépasser le coût d'une transplantation cardiaque, elle-même remboursée par la Sécurité sociale. Pari tenu, et même au-delà, dans la mesure où ce cœur artificiel n'impose pas de traitement immunosuppresseur, part la plus coûteuse de cette opération. Coût moindre également que celui des soins chroniques et des hospitalisations répétées que nécessite la prise en charge médicale pendant de longues années d'un malade atteint d'insuffisance cardiaque. Les économies de santé réalisées par les cardiostimulateurs et autres défibrillateurs implantables, après la phase initiale de mise au point, peuvent servir d'exemple.

✓ Ainsi, totalement implantable, autonome, autorégulé et non thrombogène, ce cœur artificiel devrait permettre d'apporter une contribution décisive au traitement de l'insuffisance cardiaque et de pallier le manque de greffon cardiaque.

✓ La première implantation chez l'homme a été réalisée le 18 décembre 2013 à l'hôpital européen Georges-Pompidou, avec le succès que l'on sait, compte tenu de l'âge et de l'état initial du malade. Un second malade, opéré le 5 août à Nantes, a rejoint son domicile où il jouit d'une vie normale et autonome. Deux autres implantations doivent suivre, qui permettront de préciser la place que doit prendre cette prothèse dans l'arsenal thérapeutique à opposer à ce fléau qu'est l'insuffisance cardiaque terminale.

*Le Pr Carpentier est co-fondateur de CARMAT et détient des actions de la compagnie.*

**AVIS AUX LECTEURS**

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier. La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données INIST-CNRS,
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publi-rédactionnels en marge des articles scientifiques.



## Compte-rendu de la Société européenne de cardiologie (ESC) de 2014

*Barcelone, du 30 août au 3 septembre 2014*

*J.C. Chachques\**

**C**omptant 30 300 participants du monde de la santé inscrits à ses sessions 2014, le congrès de la Société européenne de cardiologie (ESC) est devenu l'événement incontournable de la cardiologie moderne. Un de ses atouts majeurs est la diversité multinationale et multiculturelle des participants, avec une accessibilité géographique et administrative remarquable.

Parmi les nombreuses présentations, nous avons sélectionné des sujets innovateurs et marquants, susceptibles de changer nos connaissances et nos pratiques médicales.

### Assistance mécanique circulatoire et cœur artificiel

La communauté scientifique spécialisée dans la recherche cardiovasculaire fondamentale, clinique et technologique, s'associe afin de développer des thérapies synergiques contre l'insuffisance cardiaque, qui constitue actuellement une véritable épidémie.

L'insuffisance cardiaque chronique représente un enjeu majeur en termes de santé publique. En Europe et aux États-Unis, 23 millions de patients en sont atteints et plus de 2 millions de nouveaux cas sont recensés chaque année. On dénombre en France plus de 1 million d'insuffisants cardiaques et on compte chaque année 175 000 hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les coûts de santé liés à cette pathologie sont très lourds, s'élevant en France à 1 milliard d'euros par an, dont les 3/4 pour hospitalisation. La mortalité liée à cette pathologie est supérieure à 50 % à 5 ans. Malgré un traitement médical qui a beaucoup évolué aux cours des dernières décennies, un grand nombre de patients gardent des symptômes.

Dans le cas des patients en phase terminale d'insuffisance cardiaque avancée biventriculaire, réfractaires à tout traitement médical ou chirurgical classique, la seule solution est la greffe cardiaque. Or, moins de 4 000 cœurs de donneurs sont disponibles chaque année dans le monde, pour plus de 100 000 patients qui attendent

une solution. En raison de cette pénurie de donneurs, la recherche se porte sur des solutions alternatives issues des biotechnologies et de la biomécanique.

Des nouvelles technologies émergentes permettent de créer des cœurs artificiels biomécaniques, constitués de prothèses implantables, hémocompatibles, connectées à des sources d'activation électrique externes ou à des systèmes d'activation pneumatiques.

Le projet français CARMAT concerne le développement d'un cœur bioartificiel orthotopique et biocompatible, totalement implantable. Le cœur CARMAT a été créé par le professeur Alain Carpentier et ses équipes du laboratoire de prothèses cardiaques (à l'hôpital Broussais), devenu laboratoire de recherches biochirurgicales (à l'hôpital européen Georges-Pompidou), avec le soutien technique et financier de la société Matra, devenue EADS, puis Airbus.

Ainsi, après 25 ans de recherches, un cœur à physiologie cardiomimétique a vu le jour. Il est constitué d'une prothèse implantable et d'accessoires externes. Ce système reproduit les battements du cœur humain à l'aide de 4 valves et 2 ventricules artificiels, chacun étant séparé en 2 volumes, l'un pour le sang, l'autre pour le liquide responsable de la contraction. En effet, ce cœur implantable fonctionne par actionnement hydraulique via 2 groupes motopompes miniatures, le liquide (huile siliconée) déplace une membrane biohybride (péricarde bovin associé à un élastomère de polyuréthane) capable de reproduire les mouvements de la paroi ventriculaire du cœur humain lors de la contraction.

Afin de diminuer le volume et le poids du cœur bioartificiel, et à l'inverse de ce qui a lieu dans le cœur humain, la contraction des chambres ventriculaires se fait de manière alternative. La couple moteur-pompe permet au fluide hydraulique de circuler d'un ventricule à l'autre de manière alternative.

Dans le domaine biologique, l'innovation du projet CARMAT consiste en l'utilisation de biomatériaux synthétiques et biologiques microporeux, permettant un recouvrement protéique continu adhérent à l'ensemble des surfaces en contact direct avec le sang. Le cœur bio-

\* Service de chirurgie cardiovasculaire, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

artificiel CARMAT utilise aussi des valves biologiques en péricarde bovin traités par glutaraldéhyde, qui ont démontré leur faible thrombogénicité à long terme. Il faut signaler l'absence de turbulences sanguines significatives et le très bas niveau sonore lors du fonctionnement des pompes hydrauliques.

La régulation et la surveillance à distance des systèmes sont effectuées par des senseurs et dispositifs électroniques permettant un suivi immédiat après l'opération et, ensuite, une télésurveillance à partir du domicile des malades (*home monitoring*). Utilisant plusieurs capteurs électroniques miniatures implantés à l'intérieur et des algorithmes du système informatique, la bioprothèse CARMAT s'adapte aux besoins physiologiques du patient. Ainsi, elle peut réagir en reproduisant la réponse du cœur naturel, notamment en maintenant la pression artérielle pour assurer en permanence une perfusion satisfaisante des organes. De cette manière le débit et la fréquence du cœur biomécanique sont ajustés à l'activité, éliminant les inconvénients liés à des paramètres fixes.

Les composants externes du cœur CARMAT sont :

- ✓ un système de raccordement à l'alimentation électrique, de suivi et de contrôle à l'hôpital pour la période postopératoire et les consultations ultérieures ;
  - ✓ un système d'alimentation et de communication portable ou porté pour le retour à domicile du patient.
- L'application clinique a commencé en 2013. Ainsi, les cœurs de 2 malades ont été remplacés par les cœurs bioprothétiques CARMAT, en décembre 2013 et en août 2014. Ces malades, âgés de 76 et 68 ans, atteints d'insuffisance cardiaque chronique (cardiomyopathies dilatées non ischémiques) réfractaire aux traitements actuels avaient des contre-indications à la transplantation cardiaque. Le premier patient a vécu 74 jours sans anticoagulation ni complications thrombo-emboliques ni hémolyse. Le second patient est en bonne santé à 5 mois de l'intervention, et son évolution est très favorable. Il est dans son domicile et, pour y déambuler, porte une ceinture de batteries.

En Europe et aux États-Unis, plus de 100 000 insuffisants cardiaques en phase terminale non éligibles à la transplantation pourraient être concernés par cette prouesse technologique. Le cœur artificiel total du futur devrait conjuguer autonomie, miniaturisation et adaptation aux conditions et au rythme de vie du patient.

### Rôle de l'ingénierie tissulaire et de la bio-impression 3D

Les bénéfices réduits de la transplantation de cellules souches en cardiologie semblent être liés à l'impossi-

bilité qu'ont les cellules greffées à former un néo-myocarde. En outre, les cellules ne sont pas présentes dans le tissu hôte assez longtemps pour pouvoir sécréter les facteurs cardio-inducteurs de microvascularisation. En effet, on sait que, une fois injectées, ces cellules sont en général très rapidement détruites par manque d'irrigation et du fait de l'absence d'une niche protectrice. L'introduction des techniques d'ingénierie tissulaire, en complément des cellules, devient une nécessité. Ainsi des biomatériaux permettent-ils d'optimiser la rétention et la survie cellulaire grâce à la reconstitution d'un micro-environnement tridimensionnel indispensable à leur viabilité. De nombreux polymères, naturels ou synthétiques, ont déjà été évalués de manière positive ; certains sont cliniquement utilisables et il apparaît clairement que le bénéfice apporté par les cellules souches implique qu'elles soient greffées dans un support matriciel et, au mieux, vasculaire.

### Nano-biomatériaux

Les progrès importants réalisés dans la synthèse de biomatériaux à partir des nanotechnologies ont trouvé de multiples applications en biomédecine. La qualité première de ces matériaux est de simuler l'architecture et les propriétés fonctionnelles des matrices extracellulaires, qui comportent de réels nanoréseaux en 3 dimensions et qui filtrent les produits actifs, contrôlant ainsi leur pénétration et leur concentration. Les nanomatériaux apparaissent comme les agents idéaux d'une croissance contrôlée d'un îlot cellulaire sous l'action d'un produit actif. Les nanomatériaux synthétiques présentent de nombreux avantages : composition pure, toxicité prévisible, spécificité d'action, faible coût de fabrication et courbe de dégradation connue. Les protéines, les peptides et les polysaccharides sont à la base de la fabrication de la plupart des nanomatériaux utilisés en biomédecine.

La matrice idéale pour la restauration du tissu myocardique par ingénierie tissulaire reste à découvrir. Des études sponsorisées par l'Union européenne, dont le consortium RECATABI (*REgeneration of CArdiac Tissues Assisted by Bioactive Implants*), ont évalué des matériaux bioprothétiques, synthétisés à l'aide de membranes poreuses d'élastomères contenant des cellules souches greffées dans un gel constitué de peptides auto-assemblés en nanofibres (*PuraMatrix : commercially available self-assembling peptide*). L'objectif de ces études est d'obtenir un patch pour le myocarde ("*bioactive implant*") dont le support ait une activité pro-angiogénique et favorisant la pénétration et la différenciation des cellules contractiles.

## **Myocarde bio-artificiel**

La greffe de cellules souches en cardiologie n'a pas jusqu'à présent procuré le bénéfice hémodynamique escompté dans les essais cliniques. Cependant en s'appuyant sur les avancées récentes de l'ingénierie tissulaire, le développement d'un tissu myocardique artificiel pourrait représenter un nouvel espoir pour le traitement de cardiomyopathies ischémiques et non ischémiques.

Des échafaudages (*scaffolds*) semi-dégradables ont été développés pour recevoir des cellules souches. Ils sont constitués d'une association de polymères : membrane semi-dégradable en CLMA (caprolactone 2-méthacryloyloxy éthyl ester) et membranes non absorbables de PEA (poly éthyl acrylate). Ces membranes ont été associées à un peptide pouvant s'auto-assembler en un hydrogel (PuraMatrix : *self-assembling peptide nanofiber scaffolds RAD16*), matériel approprié à la création d'environnements 3D qui supportent la croissance et la différenciation cellulaire.

Les propriétés électrophysiologiques d'un myocarde bioartificiel ("*bioactive implant*") doivent faire l'objet de futures recherches. Un treillis composé de multiples électrodes épicaudiques de stimulation pourrait être adjoint à la greffe cellulaire et à sa matrice, de façon à programmer la progression de la contraction sur l'ensemble du myocarde ventriculaire pour une meilleure efficacité hémodynamique. Il deviendrait alors possible d'optimiser la séquence de contraction des cellules greffées et des cardiomyocytes du receveur.

## **Bioprothèses de contention ventriculaire**

Afin d'éviter la progression de la dilatation cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque chronique (remodelage postischémique), de nouvelles bioprothèses semi-dégradables pour contention ventriculaire et régénération myocardique ont été développées afin de redonner la forme conique originale aux cœurs dilatés (sphériques). Ces bioprothèses peuvent couvrir totalement ou partiellement les ventricules gauche et/ou droit, en tenant compte de la physiologie et de la pathologie de chaque ventricule. En outre, elles présentent une configuration hélicoïdale (concept de l'"*helical ventricular myocardial band*"), fondée sur le biomimétisme anatomique et physiologique du cœur humain.

## **Indications du myocarde bioartificiel (patch) et des bioprothèses de contention ventriculaire**

En pédiatrie, il s'agit de patchs pour la fermeture des communications interauriculaires et interventriculaires, d'élargissement de l'infundibulum pulmonaire dans

la tétralogie de Fallot, de contention ventriculaire et de régénération myocardique dans les cardiomyopathies, ou d'un renforcement de l'artère pulmonaire dans l'intervention de Ross (transposition de la valve pulmonaire en position aortique) à l'aide d'une prothèse semi-résorbable qui autorisera une croissance normale tout en prévenant l'évolution anévrysmale de la greffe.

Chez l'adulte, les indications sont les suivantes : cardiomyopathies ischémiques et non ischémiques, dysplasie du ventricule droit, cardiomyopathies diabétiques, maladie de Chagas (trypanosomiase américaine), patchs pour restauration du ventricule gauche après résection des cicatrices d'infarctus.

## **Organes bio-artificiels**

La fabrication d'organes par bio-ingénierie sera bientôt rendue possible par l'ajout aux cultures cellulaires de biomatériaux offrant un environnement favorable à la maturation tissulaire. Ainsi, la médecine régénérative est en voie de devenir une alternative à la transplantation pour le remplacement des organes perdus ou déficients. Il est maintenant possible de créer des tissus et des organes ayant des propriétés structurelles et fonctionnelles similaires à celles des matrices extracellulaires naturelles, contenant des nanostructures tridimensionnelles, capables d'assurer la propagation de signaux cellulaires et la fonctionnalité tissulaire.

Un cœur issu de l'ingénierie tissulaire présenterait des avantages théoriques déterminants comparativement aux autres alternatives pour le traitement de l'insuffisance cardiaque terminale. Il offrirait une compatibilité immunologique bien supérieure à la transplantation cardiaque et un risque thrombo-embolique et infectieux bien moindre que l'assistance circulatoire mécanique. Le défi est grand, car il s'agirait de reconstituer une architecture complexe avec des composants cellulaires appropriés, doués d'automatisme et de fonction contractile. Il semble qu'il est actuellement possible d'obtenir un squelette d'organe vascularisé servant de support à la synthèse par ingénierie tissulaire d'organes tels que le foie, le cœur, la cornée et d'autres encore (pancréas, intestin). Ces néo-organes permettent en outre d'étudier le comportement des cellules sous l'action de nouveaux médicaments dans leur environnement naturel plutôt que d'observer des cellules cultivées sur boîtes de Petri. Des cœurs ont été perfusés à l'aide d'une solution de décellularisation épargnant la trame extracellulaire et le système vasculaire. Un squelette maintenant l'architecture des cavités cardiaques et la fonctionnalité des valvules a ainsi été obtenu. Celui-ci a étéensemencé à l'aide de cardiomyocytes et de cellules endothéliales.

### Impression 3D d'implants et de prothèses

L'impression 3D apparaît comme une vraie révolution technologique. Les principales expérimentations dans la santé de l'impression 3D portent sur la fabrication de prothèses ou d'implants. La fabrication additive dans le secteur des dispositifs médicaux (implantables ou non) met en évidence la présence de nombreux produits utilisables dans le genou, le rachis et la chirurgie maxillofaciale. Des applications cliniques orthopédiques sont déjà en cours, des vertèbres imprimées en 3D ont été implantées dans le rachis cervical dans des cas de cancer des os.

Les progrès de l'impression 3D combinés aux avancées de la médecine régénérative ont stimulé la recherche scientifique, laissant entrevoir la possibilité de créer un tissu humain pour pouvoir effectuer des tests pharmacologiques, voire de créer ou de régénérer des tissus et organes par impression 3D. Des imprimantes 3D fabriquant couche par couche des objets en polymères permettent la création de structures poreuses très fines, utilisées ensuite comme supports pour faire croître des cellules dans un incubateur.

### Bioprinting : alliance d'impression 3D et de matières vivantes

Les difficultés soulevées par la réponse inflammatoire aux implants en polymère ont poussé la recherche scientifique à imprimer directement les tissus. La bio-impression consiste à imprimer des tissus vivants par des approches d'impression 3D, ce qui ouvre la voie à une médecine individualisée et réduit le risque de rejet des implants. Ainsi, les méthodes d'impression utilisant des cellules se sont multipliées.

Pour faire face aux limites de l'ingénierie tissulaire, la bio-impression 3D procède à l'assemblage couche par couche de constituants des tissus biologiques selon des modèles prédéfinis par ordinateur. La bio-impression diffère de la fabrication de prothèses ou d'implants par impression 3D, de par la nature de la matière déposée (vivante et non pas inerte) ; la cartouche d'encre est remplacée par une bio-encre : des cellules humaines et les biomatériaux font office de supports (échafaudages, ou *scaffolds*).

#### Étapes de la fabrication d'un tissu biologique par bio-impression

Les étapes sont les suivantes :

- ✓ conceptualisation par ordinateur de l'architecture du tissu biologique ;
- ✓ programmation des paramètres d'impression des encres contenant des cellules ;
- ✓ impression couche par couche des tissus biologiques ;

- ✓ maturation du tissu imprimé en bioréacteur permettant aux cellules de s'auto-organiser jusqu'à faire émerger des fonctions biologiques spécifiques.

#### Applications

L'objectif de la bio-impression est de faciliter la fabrication de modèles prédictifs qui intéresseront les industries pharmaceutiques, biotechnologiques et cosmétiques. Ce procédé permet de reproduire la physiologie des tissus humains afin de tester de manière plus prédictive des molécules, ingrédients et médicaments candidats et de réduire ainsi le recours à l'expérimentation animale.

En matière de médecine régénératrice, cette technologie va permettre de pallier le manque de greffons naturels, en mettant au point des greffons artificiels pour des spécialités telles que l'ophtalmologie, la dermatologie, la chirurgie réparatrice (brûlures) et la cardiologie. La fabrication de tissus biologiques représente un enjeu socio-économique majeur : le marché de l'ingénierie tissulaire est évalué à 15 milliards de dollars en 2014 et devrait doubler dans 5 ans.

### Impression 3D par micro-extrusion

La micro-extrusion consiste à injecter dans une micro-aiguille des agrégats de cellules, en alternance avec un hydrogel. Après passage dans un incubateur, le tissu acquiert sa structure 3D finale. Cette technique a permis la création des vaisseaux sanguins et des nerfs.

### Laser et jet d'encre

Dans les imprimantes LAB ("*laser assisted bioprinting*"), des impulsions laser éjectent vers un support des micro-gouttes contenant des cellules. La viabilité de ces cellules a été démontrée *in vitro* et *in vivo*. Les points forts de cette approche sont sa haute résolution, favorable à une bonne interconnexion des cellules, et son faible coût. Ainsi, l'impression par jet d'encre offre le meilleur compromis entre bonne résolution spatiale, respect de l'intégrité des cellules et facilité d'utilisation. Le jet d'encre commence à être utilisé pour imprimer des "films" contenant plusieurs types de cellules localisées à des endroits ciblés. Les films sont ensuite empilés pour former un tissu en 3D. L'objectif est de fabriquer des greffons fonctionnels en ORL.

### Tissus vascularisés par impression hybride

Les imprimantes hybrides sont en développement pour l'impression de tissus humains complexes nécessitant la création d'une structure organique 3D, composée de plusieurs types de cellules et de petits vaisseaux sanguins apportant oxygène et nutriments. Ce type

d'architecture tissulaire englobe les cellules et une vascularisation efficace, se rapprochant de la complexité d'un tissu humain.

La création d'un réseau vasculaire en biomatériau est possible avec une imprimante 3D, mais le vrai défi est de maintenir cette structure dans un bioréacteur en contrôlant la croissance des cellules afin d'assurer une vascularisation à long terme. L'injection d'endothélium vasculaire qui sera en contact avec le sang semble possible, les cellules peuvent continuer leur croissance à l'intérieur des néovaisseaux, la biologie devrait faire la plus grosse partie du travail.

L'impression d'organes tels que le cœur humain, le rein ou le foie devrait faire l'objet de développements scientifiques à long terme. Des problèmes sont à résoudre, comme la "reverse engineering" et la "morphogénèse", processus de formation des tissus et organes, puisqu'ici c'est la matière vivante qui fait l'ingénierie.

### Neuromodulation : nouveaux traitements pour l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est la pathologie cardiovasculaire qui présente le taux de croissance le plus rapide en raison du vieillissement de la population et d'une meilleure prise en charge des infarctus du myocarde.

Le traitement "non pharmacologique" de l'insuffisance cardiaque a connu de nombreux développements au cours des dernières années. La thérapie de resynchronisation par stimulation cardiaque biventriculaire est aujourd'hui très développée et concerne plus de 200 000 patients : des stimulateurs associés ou non à des défibrillateurs leur sont implantés. Cependant, pour la majorité des patients insuffisants cardiaques symptomatiques qui ne présentent pas d'indication à la resynchronisation et réfractaires au traitement médicamenteux, il n'y a pas d'alternative efficace reconnue. L'insuffisance cardiaque est une pathologie évolutive qui se développe graduellement. Pour pallier la baisse du débit cardiaque, une cascade de mécanismes compensateurs neuro-hormonaux se développe. Ces phénomènes, bénéfiques à court terme, deviennent délétères à plus long terme en exposant la pompe cardiaque à un stress prolongé. L'équilibre du système nerveux autonome (SNA) est alors perturbé : une hyperactivité du système sympathique se met en place, aux dépens de l'activité du système parasympathique. L'effet bénéfique à long terme des médicaments bêta-bloquants qui s'opposent à l'hyperactivité sympathique démontre d'ailleurs l'importance de ce concept dans la progression de la maladie.

L'objectif de la neuromodulation en tant que traitement non pharmacologique de l'insuffisance cardiaque est de moduler l'activité du SNA. Fondés sur la neuromodulation, de nouveaux traitements électrophysiologiques se développent actuellement, tels que la dénervation rénale, la stimulation du nerf vague et des barorécepteurs carotidiens ainsi que de la moelle épinière, toutes en phase d'évaluation clinique.

Le système cardiovasculaire est en permanence régulé par le SNA avec ses 2 composantes : d'une part le système sympathique, qui accélère la fréquence cardiaque, et augmente la contractilité et les résistances artérielles, et, d'autre part le système parasympathique (ou vagal), qui a les actions inverses. L'insuffisance cardiaque est caractérisée :

- ✓ par une hyperactivation du système sympathique, dont les effets bénéfiques à court terme (augmentation de la contractilité) deviennent, en augmentant le travail cardiaque, rapidement délétères ;
- ✓ par une baisse du tonus vagal.

Si l'hyperstimulation sympathique peut être contrôlée par le traitement bêtabloquant (classe thérapeutique validée dans l'insuffisance cardiaque), il n'existe pas de médicament par voie orale stimulant le parasympathique.

Quatre axes de développement sont en cours d'évaluation pour réaliser une neuromodulation non pharmacologique :

- ✓ La dénervation rénale dont l'objectif est de détruire, par application d'un courant de radiofréquence délivré au niveau des artères rénales, les terminaisons sympathiques impliquées dans la régulation de la vasoconstriction artérielle. Cela a pour effet de diminuer la postcharge cardiaque et, donc, le travail cardiaque ;
- ✓ L'électrostimulation du nerf vague au niveau cervical, qui a pour objectif de ralentir la fréquence cardiaque et d'optimiser le remplissage et la contraction cardiaque ;
- ✓ La stimulation des barorécepteurs carotidiens impliqués dans la régulation de la vasoconstriction artérielle ;
- ✓ La stimulation médullaire, qui cherche à moduler directement (au niveau des afférences médullaires) le tonus sympathique. La neuromodulation par stimulation thoracique de la moelle épinière semble améliorer la fonction ventriculaire gauche et le remodelage en cas d'insuffisance cardiaque systolique.

Les développements technologiques pour la neuromodulation concernent la mise au point d'électrodes spécifiques de stimulation et de stimulateurs adaptés. Le travail de validation clinique porte sur les modalités de mise en œuvre de ces nouvelles technologies et l'évaluation du bénéfice clinique en complément des traitements déjà validés.

### Stimulation du nerf vague

La stimulation du nerf vague, qui permet de moduler l'activité parasympathique pour rééquilibrer la balance sympathovagale, fait partie des approches novatrices potentielles pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Dans ce cadre, la stimulation du nerf vague, principal composant du système parasympathique, apparaît comme une approche thérapeutique majeure qui offrirait une alternative aux patients en insuffisance cardiaque ne répondant pas à la thérapie par resynchronisation (30 % de non-répondeurs) et à une grande partie de ceux qui ne sont pas éligibles à la resynchronisation cardiaque, notamment les patients en insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, qui représentent la moitié des insuffisants cardiaques. D'ailleurs, l'activité réduite du système parasympathique est associée à une surmortalité chez les patients en insuffisance cardiaque.

La neurostimulation est fondée sur la capacité qu'a un stimulus électrique à dépolariser (éventuellement à hyperpolariser) la membrane d'une cellule nerveuse, généralement au niveau de son axone. Ce procédé agit directement sur les nerfs et/ou sur des structures cérébrales. Le stimulus électrique, selon ses paramètres et son mode d'application au travers d'une géométrie particulière d'électrode, peut activer, inhiber ou moduler une structure nerveuse, elle-même reliée à la fonction que l'on veut suppléer ou contrôler.

La stimulation du nerf vague a été largement étudiée quant à son effet sur les arythmies et l'ischémie. Son potentiel dans le traitement de l'insuffisance cardiaque a été exploré plus récemment et soulève un grand intérêt.

### Résultats d'études cliniques préliminaires

Deux études évaluant la stimulation vagale dans l'insuffisance cardiaque chronique présentées au congrès de l'ESC de 2014 ont apporté des résultats négatifs.

L'étude NECTAR-HF, prospective et randomisée, a évalué l'impact de la stimulation vagale droite sur le remodelage ventriculaire (critère principal : le diamètre télésystolique ventriculaire gauche à 6 mois). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le groupe stimulation vagale et le groupe placebo pour le critère primaire, de même que pour les volumes ventriculaires gauches. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes pour les paramètres de variabilité sinusale et de fréquence cardiaque.

L'étude ANTHEM-HF, non randomisée, a comparé la stimulation vagale droite et gauche (sans groupe contrôle). Aucune amélioration des volumes ventri-

culaires gauches n'était retrouvée, seule une discrète amélioration de la FEVG de 5 % a été observée avec la stimulation vagale (sans comparaison à un groupe placebo). Des résultats équivalents de l'électrostimulation du nerf vague droit versus le nerf gauche ont été observés.

### Stimulation sélective multipolaire

Des projets de recherche en cours ont pour objectif d'explorer et de valider le concept de stimulation multipolaire, sa mise en œuvre en chronique et le bénéfice qu'elle apporte par rapport à une stimulation plus classique. L'excitation globale indifférenciée du nerf peut nécessiter une stimulation électrique plus importante que celle utile à la seule activation des fibres ciblées et avoir par ailleurs, outre l'effet thérapeutique souhaité, des effets indésirables au niveau d'organes, de muscles ou de structures qui ne sont pas concernés par la thérapie.

L'association d'électrodes multipolaires et d'un générateur d'impulsions multiprogrammable, telle que proposée dans de nouveaux modèles de neurostimulateurs implantables, doit permettre de répondre à cette problématique en jouant sur le nombre et la distribution des cathodes et des anodes, ainsi que sur les répartitions du courant, pour optimiser la zone de stimulation et focaliser le courant injecté de façon appropriée.

### Cardiomyopathie du péripartum

Les pathologies cardiovasculaires liées à la grossesse sont associées à un risque majeur de morbidité. La cardiomyopathie du péripartum (CMP-PP) est une forme rare d'insuffisance cardiaque touchant la femme jeune. Elle se manifeste par un épisode d'insuffisance cardiaque entre le dernier mois de grossesse, et les 5 premiers mois du post-partum.

Cette maladie se présente comme une cardiomyopathie dilatée hypokinétique, en l'absence de cardiopathie antérieurement connue : son incidence est estimée à 1 naissance sur 3 000 à 4 000. Son origine semble être multifactorielle, les modifications hormonales au décours de l'accouchement (chute des taux d'œstrogènes fœtaux cardioprotecteurs et synthèse du fragment 16-kDa de la prolactine cardiotoxique) semblant jouer un rôle déterminant. Des antécédents familiaux de CMP-PP doivent être explorés.

Le tableau classique est celui d'une insuffisance cardiaque globale de survenue inopinée, en général sévère, et d'installation extrêmement rapide, parfois en quelques heures. L'échocardiographie permet d'affirmer

le diagnostic, d'éliminer les diagnostics différentiels (autres cardiomyopathies, embolie pulmonaire massive) et de surveiller l'évolution, qui a 3 issues possibles : favorable ad integrum, persistance de la dépression myocardique, ou aggravation et décès.

Le potentiel évolutif extrêmement rapide et totalement imprévisible de la CMP-PP et la possibilité d'une installation brutale d'un choc cardiogénique réfractaire dans les premières 24 à 48 heures justifient une prise en charge dans un centre spécialisé avec réanimation cardiovasculaire, équipé d'une assistance circulatoire extracorporelle (oxygénation par membrane extracorporelle [ECMO]), pouvant aboutir à une transplantation cardiaque.

Le risque de thrombus intracardiaque et d'embolie systémique est particulièrement élevé dans la CMP-PP, justifiant un traitement anticoagulant. En outre, un traitement spécifique par immunosuppresseur et/ou immunoglobulines intraveineuses peut être envisagé dans les formes graves, montrant une biopsie endomyocardique très inflammatoire.

Une guérison complète de la CMP-PP est observée chez la moitié des patientes, tandis que l'autre moitié conservera une cardiomyopathie dilatée responsable d'une insuffisance cardiaque chronique plus ou moins sévère. Il est préconisé de déconseiller une future grossesse à une patiente présentant des séquelles de défaillance ventriculaire gauche.

### **Biomarqueurs plasmatiques de la CMP-PP**

La prise en charge périobstétricale de la pré-éclampsie a bénéficié d'avancées récentes fondées sur une meilleure maîtrise de sa physiopathologie : déséquilibre de la balance angiogénique mis en évidence par l'augmentation du ratio sFlt-1/PlGF dans le plasma maternel.

Malgré le pronostic grave de la CMP-PP, aucun marqueur plasmatique ou urinaire n'est décrit à ce jour pour aider au diagnostic ou évaluer le pronostic. Des biomarqueurs plasmatiques sont en évaluation, le déséquilibre de la balance angiogénique et le déficit en relaxine-2 au cours de la CMP-PP sont d'un grand

intérêt. Les facteurs anti-(sFlt-1) et proangiogéniques (PlGF ou VEGF) et la relaxine-2 ont été mesurés aux niveaux plasmatiques et tissulaires myocardiques chez des patientes. L'association d'un bas ratio sFlt-1/PlGF et d'un taux bas de relaxine-2 plasmatique peut être associée au diagnostic de CMP-PP. Des traitements par bromocriptine et par serelaxine (relaxine-2 recombinante humaine) sont à prévoir au cours de la CMP-PP.

### **Biomarqueurs du rejet dans la transplantation cardiaque**

En Europe, plus de 2000 nouvelles transplantations cardiaques sont réalisées chaque année. Cinq pays (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni) concentrent 70% de ces transplantations, dont la moitié est réalisée dans 25 centres hospitaliers majeurs. Le nombre total de patients transplantés cardiaques vivant actuellement est estimé à plus de 15 000 en Europe. Ces patients ont besoin d'être suivis régulièrement pour détecter la survenue d'un rejet cellulaire aigu. La biopsie du myocarde est la méthode de référence utilisée en routine pour effectuer cette surveillance, bien qu'elle soit invasive et présente des risques d'effets indésirables graves. L'analyse des biopsies peut également être incertaine, car elle dépend de l'échantillon prélevé et du médecin la pratiquant.

Une nouvelle méthode se développe actuellement pour le suivi des rejets, fondée sur la mesure de l'expression génique dans le sang périphérique des patients. Son utilisation approuvée en 2008 par la Food and Drug Administration aux États-Unis est recommandée en tant que méthode non invasive par le guide de l'ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation).

Une étude présentée au congrès de l'ESC 2014, réalisée chez les transplantés cardiaques, a montré que l'analyse des micro-ARN circulants permettait de prédire le rejet et d'éviter le recours aux biopsies endomyocardiques chez 70% des patients. ■

*J.C. Chachques déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.*