

Le docteur Juan-Carlos Chachques est actuellement responsable d'un des programmes du [Laboratoire de Recherches Biochirurgicales](#), installé dans les locaux du Centre de Recherche de l'Hôpital Européen Georges Pompidou. Ce laboratoire a été fondé en 2008 par le professeur [Alain Carpentier](#), ancien chef du département de Chirurgie Cardio-vasculaire de l'Hôpital Broussais (Président de l'Académie des Sciences pour 2011 et 2012). Il prenait la suite du Laboratoire d'Etude des Greffes et Prothèses cardiaques, également fondé par Alain Carpentier et implanté initialement à l'Hôpital Broussais.

Juan-Carlos Chachques cite d'abord quelques noms et événements de la chirurgie cardiaque depuis 40 ans ; en évoquant notamment [Charles Dubost](#), l'un des pionniers de la chirurgie cardio-vasculaire (réalisation, en 1955, de la première intervention française "à coeur ouvert", utilisant un coeur-poumon artificiel) ; en soulignant le rôle du Professeur Carpentier et de ses collègues, dans le développement d'une coopération exemplaire entre biologistes et chirurgiens, à travers la création des deux laboratoires précités.

Le conférencier développe ensuite son propos en trois étapes :

1. Il replace d'abord le coeur et son fonctionnement cyclique dans l'ensemble des cycles vitaux. Dans la rédaction du compte rendu de cette étape, il nous a paru utile de rappeler - très brièvement - quelques données concernant les mécanismes du rythme cardiaque. Pour ce faire, nous sommes partis de la réponse du conférencier à une question posée dans la discussion et de divers documents puisés dans la littérature sur le sujet.
2. Il présente ensuite rapidement la pathologie de l'insuffisance cardiaque : ses causes, ses signes cliniques et ses effets.
3. Il détaille enfin les différentes thérapies disponibles, leurs principes, leurs indications, les différentes variantes apparues successivement et les pistes de recherche en cours. Il termine cette partie très dense, en dressant un tableau des progrès dans le domaine du coeur artificiel et en présentant bien sûr le dispositif CARMAT actuellement en cours.

### **Le coeur dans l'ensemble des cycles vitaux**

*Le cœur, c'est d'abord le temps.* Le cœur est une horloge biologique dont le rythme normal varie au long de la journée. Cette observation est l'occasion pour notre conférencier de dresser un tableau de l'intervention du temps en biologie et en médecine. Il présente ainsi la séquence des événements et modifications de paramètres biologiques constatés chez l'Homme au cours du *cycle circadien* (cycle de 24 heures). Sont par exemple mentionnées, au cours de ce cycle, les modifications de la température corporelle, de la pression artérielle, du taux de sécrétion de différentes hormones (mélatonine, testostérone), de la vigilance et de la réactivité, de l'efficacité musculaire, de l'intensité des mouvements intestinaux.

Les données de cette séquence sont clairement à prendre en compte dans l'organisation quotidienne des activités humaines (cf par exemple le problème des rythmes scolaires) ; et bien sûr dans la compréhension des moments du cycle présentant le plus de risques de certains accidents (ainsi le pic de pression artérielle, un peu avant 7 heures du matin, en relation avec la fréquence d'occurrence des accidents cardio-vasculaires).

## Chrono-biologie et Chrono-physiologie

Cette intervention du temps dans la vie, sous la forme d'une succession de cycles composés eux-mêmes de différentes phases, se manifeste sur des échelles allant en deça et au delà du cycle diurne, dans le fonctionnement de différents "appareils" et processus vitaux. L'étude de ces cycles et de leurs mécanismes de régulation est le domaine de la *chrono-physiologie*. Juan-Carlos Chachques mentionne ainsi, entre autres, les cycles de l'appareil respiratoire (inspiration/expiration), de l'appareil digestif, génital.

## Chrono-pathologie

La référence au temps donne l'occasion au conférencier d'évoquer brièvement les pathologies spécifiques aux différentes périodes de la vie, depuis la tendre enfance jusqu'à la vieillesse : par exemple, l'apparition à l'âge adulte des maladies cardio-vasculaires et respiratoires, la fréquence et les conséquences des chutes au troisième âge ; il mentionne aussi les variantes constatées selon les pays, les cultures et les milieux sociaux.

## Chrono-physiologie du coeur.

Rappelons, comme nous l'avons annoncé, quelques éléments du cycle cardiaque. Pour reprendre l'Atlas de la biologie (La Pochothèque, Librairie Générale Française, 1994, page 109), le coeur se compose de deux pompes juxtaposées. La première pompe, le coeur droit, propulse le sang vers les poumons, pour y être réoxygéné. La seconde pompe, le coeur gauche, relance le sang issu des poumons - donc réoxygéné - dans la circulation générale.

Ces deux pompes alternent de façon synchrone les deux grandes phases du cycle cardiaque :

1. une phase "foulante" de contraction, d'éjection du sang, qui se trouve ainsi propulsé vers l'extérieur du coeur (i.e. poumons pour le coeur droit, autres organes pour le coeur gauche) : la [systole](#).
2. une phase "aspirante", phase de relâchement, d'expansion, et donc d'aspiration du sang vers l'intérieur : la [diastole](#)

Ces pompes forment un *système autonome*, fonctionnant toute la vie, avec un rythme compris, en valeurs normales, entre 60 et 90 cycles par minute. Les mécanismes assurant un tel fonctionnement rythmique et sa régulation sont complexes. Ils font l'objet de nombreux travaux de modélisation et de simulation sur ordinateur, à différentes échelles : depuis l'échelle des cellules cardiaques prises isolément, jusqu'à l'échelle du coeur dans son entier, en intégrant de diverses façons son architecture et les diverses interactions en oeuvre. Une vue d'ensemble du fonctionnement cardiaque et de ses différentes approches de modélisation peuvent être trouvées, par exemple, dans la [thèse de Virginie Le Rolle](#), soutenue en 2006 à l'Université de Rennes (composante Structure et Propriétés de la Matière). Il faudrait citer aussi les nombreux ouvrages concernant la même question, tels que "*Computational Cardiology*" de Frank B. Sachse (2004), et les proceedings de la série des workshops "*Functional Imaging and Modeling of the Heart*" (FIMH, 2001 ... 2015). Sans souci d'exhaustivité, on peut encore mentionner les travaux du

biologiste britannique [Denis Noble](#), du canadien [Leon Glass](#), les travaux [des équipes de l'INRIA](#) autour de [CardioSense3D](#) (2005 - 2009), et enfin le projet européen actuel [euHeart](#).

### Un pacemaker biologique.

Le coeur est ainsi un *pacemaker* biologique, littéralement un producteur, un générateur de rythme. Les cellules composant l'essentiel de la masse musculaire du coeur, les cardiocytes, n'ont pas toutes exactement le même rôle. Certaines d'entre elles sont davantage orientées vers la production des signaux électriques périodiques et leur transmission aux fibres musculaires proprement dites. Ces cellules forment le [tissu cardionecteur](#), constitué de plusieurs zones distinctes.

1. deux "noeuds", le noeud sinusal, situé dans la paroi de l'oreillette droite et le noeud atrio ventriculaire, situé au sommet de la cloison séparant les ventricules droit et gauche. Le rôle de ces noeuds est de générer les signaux périodiques (noeud sinusal) et d'introduire le retard correspondant au temps de passage du sang des oreillettes aux ventricules, avant contraction de ces dernières (noeud atrio ventriculaire).
2. des filaments, formant le faisceau de His et le réseau de Purkinje, intervenant dans la distribution des signaux sur l'ensemble du myocarde.

### Biophysique des oscillations

Rappelons maintenant brièvement le principe de la production d'un signal périodique - donc d'une oscillation - par le [noeud sinusal](#), à l'échelle d'une cellule de ce collectif.

L'oscillation en jeu est celle d'un potentiel électrique, le *potentiel membranaire*, différence de charge de part et d'autre de la membrane constituant l'enveloppe de la cellule. Cette oscillation résulte de migrations alternées d'ions positifs - ions sodium, potassium, calcium ... - traversant la membrane, de l'extérieur vers l'intérieur ou vice versa : à chaque instant la perméabilité de la membrane, pour les différentes catégories de charges et dans chaque direction, détermine la vitesse et le sens de la variation du potentiel ; *reciproquement*, la valeur atteinte du potentiel fixe la valeur de ces perméabilités. Cette boucle d'interaction, ce "feedback" potentiel/perméabilités est fondamentalement la source du caractère périodique du processus.

Les divers documents de la littérature sur le sujet décrivent abondamment les structures et mécanismes moléculaires, impliqués dans cette modulation des perméabilités membranaires : *canaux "passifs"*, simples voies de passage plus ou moins étroites mais restant toujours ouvertes à telle ou telle charge ; canaux actifs dits *canaux ioniques*, capables de se fermer ou de s'ouvrir selon la valeur du potentiel ; "*pompes*" renvoyant peu à peu à leur compartiment initial les charges concernées, et assurant ainsi sur le long terme les rééquilibrages et la stabilité des concentrations.

Pendant la diastole, phase aspirante, les charges positives sont plus nombreuses à l'extérieur de la membrane qu'à l'intérieur, la membrane se présente comme *polarisée*. A un certain moment de la phase, la différence de charge atteint une valeur maximale, portant la différence de potentiel - entre l'intérieur et l'extérieur - à environ -50 millivolts. C'est l'état d'hyperpolarisation. La littérature détaille les séquences successives de migrations : entrées dans la cellule d'ions potassium et sodium ; ouverture brusque et massive des canaux ioniques laissant

entrer les ions calcium ; forte montée du potentiel, dont la valeur devient légèrement positive (dépolarisation) ; fermeture des canaux précédents et activation de pompes renvoyant les ions calcium et sodium vers l'extérieur ; donc, repolarisation, reconduisant la membrane dans l'état hyperpolarisé, et refermant ainsi le cycle. La systole, phase contractante, est provoquée par l'arrivée massive des ions calcium ; elle s'arrête lorsque le potentiel redevient négatif, dans la phase de repolarisation.

### **L'insuffisance cardiaque : aperçu général.**

Juan-Carlos Chachques est ensuite entré dans le vif de son sujet, à savoir l'insuffisance cardiaque (Heart Failure) et les différentes manières actuelles d'y faire face.

Les manifestations de l'insuffisance cardiaque ont des intensités diverses, selon la gravité de la maladie. Elles se traduisent par la difficulté de "faire des efforts et de respirer correctement". On sait dans quelle angoisse peuvent se trouver les patients devant ces symptômes, lorsque les difficultés s'aggravent.

L'insuffisance cardiaque est une maladie très fréquente, dont la prévalence croît avec l'âge, et se trouve donc renforcée par l'augmentation de la durée de vie. En Europe, elle atteint 14 millions de personnes en 2012 et devrait passer à 30 millions en 2020. Aux Etats Unis, le graphique présenté par le conférencier montre une croissance quasi exponentielle depuis 1950, faisant prévoir en 2020 plus de dix millions de personnes. On peut parler à son propos d'une véritable "épidémie", et un vrai "défi" pour la médecine.

### **Les facteurs de risques et l'étiologie de l'insuffisance cardiaque**

Les facteurs de risques de l'insuffisance cardiaque sont ceux des maladies cardio-vasculaires. Juan-Carlos Chachques nous en rappelle une liste : facteurs génétiques, familiaux, facteurs comportementaux ou environnementaux (vie sédentaire, consommation de tabac, d'alcool, stress, ...), obésité, présence d'un diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie...

L'*étiologie* de l'insuffisance cardiaque (ses causes "immédiates", les pathologies, accidents, dysfonctionnements qui en sont l'origine) rassemble diverses manifestations. Citons en quelques unes : obstruction des artères coronaires (artériosclérose) et infarctus du myocarde qui en est parfois la résultante ; dysfonctionnement des valves cardiaques ; malformation du coeur au cours de son développement pendant la vie intra-utérine ; autres maladies affectant directement le muscle cardiaque, avec des causes pouvant être virales, parasitaires - le conférencier cite la [maladie de Chagas](#) (trypanosomiase américaine) ou d'origine toxique, etc...

### **signes cliniques, diagnostic**

Juan-Carlos Chachques aborde alors la question de l'évolution d'une insuffisance cardiaque chronique, et du moment à partir duquel il devient obligatoire de s'en occuper. Ce moment est lié à la constatation - par échocardiographie, et donc par un moyen simple à mettre en oeuvre - d'une modification de la géométrie des cavités cardiaques. Cette modification affecte les ventricules, leur taille et leur forme, aussi parfois la couleur et la texture (présence de cicatrices)

de leur enveloppe : il y a à la fois dilatation et déformation, le coeur passant d'un aspect conique à un aspect davantage sphérique.

Cette déformation peut s'accompagner d'un dysfonctionnement des [valves](#) qui contrôlent le passage du sang, des oreillettes aux ventricules ; lequel dysfonctionnement se traduit par une [régurgitation](#) du sang vers l'amont, qui peut aller parfois jusqu'à 30% du volume sanguin présent dans le coeur. Cette régurgitation est très "délétère", selon le mot employé par notre conférencier, entraînant divers troubles graves - oedèmes par exemple - au niveau des organes concernés. Elle fatigue encore plus le coeur, qui doit pomper davantage, pour assurer la bonne oxygénation de ces organes.

### **L'insuffisance cardiaque : thérapies.**

Juan-Carlos Chachques introduit la partie de son exposé, consacrée aux thérapies de l'insuffisance cardiaque, en dressant une liste de différentes approches. Il les échelonne en fonction du degré de gravité des situations auxquelles elles font face. Ainsi mentionne-t-il en premier les actions de prévention et les prescriptions concernant l'hygiène de vie. Concernant les cas déclarés, viennent d'abord les traitements pharmacologiques, qui de toute façon restent présents, quelle que soit l'approche mise en oeuvre. Viennent ensuite : les prescriptions de rééducation (ou réhabilitation) cardiaque dans des centres spécialisés ; les mises en place de pacemakers (traitement des dérèglements chroniques du rythme cardiaque), les pontages ; les systèmes de compression (pour éviter que le coeur ne se dilate) ; différents types de cardiomyoplastie, par [implantation d'un muscle contractant](#), ou par thérapie cellulaire (visant à greffer des cellules sur les parties défaillantes du myocarde : injection de cellules souches, utilisation de patches) ; transplantation cardiaque et, in fine, implantation d'un coeur artificiel.

Juan-Carlos Chachques revient alors en détail sur ces dernières thérapies. Il les regroupe sous le terme de bio-assistance ("cardiac Bio-Assist"), en soulignant la source de leur inspiration : la nature elle-même, les solutions que la sélection darwinienne a fait émerger au cours de l'évolution. C'est ce qu'il appelle une inspiration *biomimétique*.

### **Cardiomyoplastie par implantation du muscle grand-dorsal.**

Cette approche est déjà ancienne, puisqu'elle date des années 1985. Étudiée, puis mise en oeuvre par l'équipe d'Alain Carpentier et notamment par notre conférencier, elle a pu traiter dans le monde entier quelques 3000 malades.

Elle consiste à détourner de sa fonction première le [muscle grand-dorsal](#) gauche, pour le transformer en quelque sorte en muscle cardiaque d'appoint. Dans cette opération, ce muscle va garder son attache sous l'aisselle, mais sa partie dorsale est repositionnée de façon à envelopper le coeur au niveau des ventricules. Un pacemaker complète le dispositif ; il alimente des électrodes placées à l'intérieur du muscle, pour le faire battre à un rythme asservi au pacemaker biologique naturel et exercer ainsi sur le coeur un massage périodique. L'un des graphiques présentés met ainsi en rapport l'évolution de la stimulation exercée - intervenant au départ seulement une systole sur deux - et l'évolution de l'électrocardiogramme. On peut y voir ainsi l'amélioration progressive du fonctionnement cardiaque sur une période de plus de deux mois.

Une conséquence remarquable de la mise en oeuvre de cette technique est la transformation du tissu musculaire dont on a détourné la fonction. Cette conséquence est révélée par les études histologiques (i.e. de structure des tissus) : sous l'effet de l'électro-stimulation, les fibres du muscle deviennent en majorité "non-fatigables". Elles ressemblent de plus en plus à celles du myocarde lui-même, qui a pour vocation de fonctionner effectivement toute la vie.

Juan-Carlos Chachques termine ce chapitre en indiquant les résultats - concluants - de cette thérapie, sur le plan des performances d'éjection sanguine à chaque systole et sur le plan de la survie à long terme. Par exemple, en comparaison d'une population présentant les mêmes caractéristiques mais non traitée, le taux de survie à 12 ans après ce type d'intervention s'établit à 54% (de survivants) contre 20% sur la population test, presque les mêmes performances que celles atteintes par transplantation cardiaque.

### **Transplantation (greffes) de cellules.**

Après mention de systèmes passifs comme les filets de compression (fourreau de constriction ayant pour effet de contenir le volume du coeur en cas de gonflement des ventricules), le conférencier traite des thérapies par transplantation de cellules (Cellular cardiomyoplasty). L'idée est d'injecter des cellules non spécialisées (cellules souches) qui vont se spécialiser en cellules cardiaques et donc - en principe - régénérer le myocarde défectueux. Sont citées diverses pathologies cardiaques susceptibles de relever de ce type de thérapie. Mention particulière est faite de son intérêt pour les enfants : elle fournit une solution d'attente, évitant une intervention chirurgicale qui serait prématurée.

Le docteur Chachques énumère ensuite les différentes sources possibles de cellules souches. D'abord les cellules étrangères à l'individu atteint (cellules embryonnaires, cellules du cordon ombilical, du liquide amniotique,...) avec les questions afférentes de compatibilité, de rejet, et parfois aussi d'éthique. Ensuite les cellules que l'on peut prélever sur l'individu malade lui-même. Les cellules souches ne sont pas présentes dans le myocarde, raison pour laquelle ce dernier se régénère très peu : il n'y a pas de "cellules de réserve", "*tout a été utilisé à la naissance*". Elles existent par contre ailleurs : moelle osseuse, tissus musculaires ordinaires (prélèvement par biopsie, par exemple sur les muscles de la cuisse, muscles qui se régénèrent très bien), et aussi tissus adipeux, dont les prélèvements s'opèrent par liposuction.

Sont enfin présentés les avantages et les limites de ce type de thérapie. Les *avantages* découlent de la possibilité d'effectuer les injections, sans faire appel à la chirurgie (en passant par exemple le dispositif d'injection par l'artère fémorale). Les *limites sont* en relation avec les pertes, c.a.d. avec la forte mortalité des cellules injectées ; celles-ci, une fois dans la partie défectueuse du coeur, manquent d'apport sanguin suffisant et disparaissent rapidement.

### **Ingénierie tissulaire : création d'un myocarde bio-artificiel**

La forte mortalité des cellules directement injectées constitue précisément l'un des problèmes que l'ingénierie tissulaire essaye de résoudre. On en revient un peu à la solution précédemment exposée de l'enveloppe par le muscle grand-dorsal, doublant la paroi cardiaque. Mais cette fois-ci, le doublage s'effectue, par apposition d'un "patch" sur la partie nécrosée. Ce patch est constitué d'une [matrice extra-cellulaire](#) artificielle, "ensemencée" par des cellules souches, qui se reproduiront et migreront ensuite à l'intérieur du myocarde nécrosé, rejoignant éventuellement

d'autres cellules directement injectées. La matrice est une structure en trois dimensions, formée d'un certain matériau, et comprenant de multiples "niches" réceptacles.

Ce schéma général se décline en différentes variantes et fait l'objet d'une abondante littérature. Le conférencier commence par nous présenter une expérimentation menée sur 20 patients : MAGNUM Trial. Ces patients souffraient d'une insuffisance cardiaque sévère, consécutive à un infarctus du myocarde au niveau du ventricule gauche. Le traitement de ces patients requérant un pontage coronarien, l'intervention chirurgicale était l'occasion d'appliquer les deux techniques précitées : injection de cellules souches (de la moelle osseuse, 10 patients) et injection de cellules souches + apposition d'un patch (10 patients). Le matériau utilisé pour le patch est un [collagène](#), issu de prélèvements effectués sur des bovins. Le bilan (positif) de cette expérimentation a été [publié](#) en mars 2008 dans "The Annals of Thoracic Surgery".

Les propriétés mécaniques de tels "échafaudages" (scaffold), à base de collagène, présentent cependant des faiblesses ; par ailleurs le collagène étant biodégradable, la structure spongieuse du patch se dégrade assez vite et disparaît donc au bout de quelques mois. C'est pourquoi la recherche s'est tournée vers des matériaux *hybrides* - i.e. associant matériaux synthétiques et matériaux d'origine biologique - qui assurent une certaine pérennité. Les structures dans lesquelles ils seront utilisés peuvent être alors de simples patchs, mais aussi fournir une enveloppe complète (cardiac wrapping), voire se substituer au myocarde défaillant (myocardial replacement). Juan-Carlos Chachques détaille ainsi sur plusieurs de ses diapositives (73 et suivantes) le projet européen [RECATABL](#), achevé en 2014. Il mentionne notamment les diverses associations qui ont été testées et leurs avantages comparatifs (diverses par leur composition, leur texture, leur dégradabilité partielle, la nature des cellules souches incorporées).

### **Encore plus de bio-mimétisme !**

A la fin de cette partie de l'exposé, Juan-Carlos Chachques revient sur un caractère commun à tous ces travaux : prêter une grande attention aux solutions mises en place par "la nature", en identifier les composantes essentielles, mobiliser et au besoin inventer pour les reproduire les techniques les plus adaptées. Il donne comme exemple, dans les diapositives 83-85, l'intérêt de bien comprendre l'organisation spatiale des fibres du myocarde - en bande hélicoïdale - et son rôle dans le bon fonctionnement cardiaque. Tout naturellement les chercheurs sont alors amenés, dans la conception de ces prothèses cardiaques, à reproduire une telle organisation, et à mobiliser, pour ce faire, les travaux en matière de nouveaux matériaux textiles par exemple. De même encore, à tenir compte de façon précise des différences de physiologie entre les deux ventricules ; et aussi à chercher comment incorporer directement, dans de telles prothèses, un réseau d'électrodes - faisant pacemaker - de façon à les faire battre au rythme désiré.

Le Docteur Chachques évoque aussi la perspective d'une entière reconstruction du coeur défaillant, par un remplacement total de ses cellules, dans un double processus de "décellularisation" et de recellularisation".

## Enfin le coeur artificiel.

Juan-Carlos Chacques aborde enfin le coeur artificiel. Contrairement aux approches précédentes, il ne s'agit plus d'aider le coeur à remplir sa fonction, mais de concevoir et mettre en place une machine qui fasse circuler le sang à sa place, ou contribue directement à cette circulation. Il énumère quelques uns des différents systèmes apparus jusqu'à présent, sous le terme générique de "[ventricular assist device](#)" (VAD) : la turbine à flux axial continu, de [Michael E. DeBakey](#) ; le ventricule (gauche) artificiel "Novacor" (dispositif électromagnétique pulsant) ; les systèmes bi-ventriculaires de Thoratec et de Jarvik Heart ; le système bi-ventriculaire CardioWest et son successeur SynCardia, de Syncardia Systems inc. Ces systèmes ont assuré (et assurent dans leurs versions actuelles) la survie d'un nombre non négligeable de patients, ou bien leur permettent d'atteindre l'opportunité d'une transplantation cardiaque. La description plus détaillée que le conférencier fait du système SynCardia (voir aussi le dernier avis de la Haute Autorité de la Santé, [23 avril 2013](#)) fait mieux comprendre le saut qualitatif que constitue le coeur artificiel mis au point par CARMAT

Par rapport aux systèmes existants, plusieurs défis étaient en effet à relever. Un [défi anatomique](#) et de miniaturisation d'abord : faire en sorte, notamment, que le "moteur" du coeur artificiel et l'ensemble du système d'auto-régulation puissent être placé à l'intérieur du corps du patient. Un défi hématologique, l'[hémocompatibilité](#) : faire en sorte que les propriétés du sang - sa composition, sa fluidité, ...- ne soient pas affectées par le contact avec les matériaux utilisés, par la dynamique de sa circulation à l'intérieur du dispositif, ou encore par la chaleur produite par l'appareil. *Des défis de confort*, notamment concernant le bruit produit et perceptible par le patient et son entourage. *Un défi de pérennité* encore, puisque le dispositif, qui exclut toute nouvelle intervention, doit se maintenir sur le long terme.

Pour faire face à ces défis, deux principes ont été convoqués dès le démarrage du projet (à la fin des années 1980) : imiter le coeur naturel dans sa morphologie et son fonctionnement (caractère biomimétique) ; utiliser une combinaison de matériaux de synthèse et de matériaux biologiques (caractère biohybride). Ces principes sont à l'oeuvre dans le système actuel.

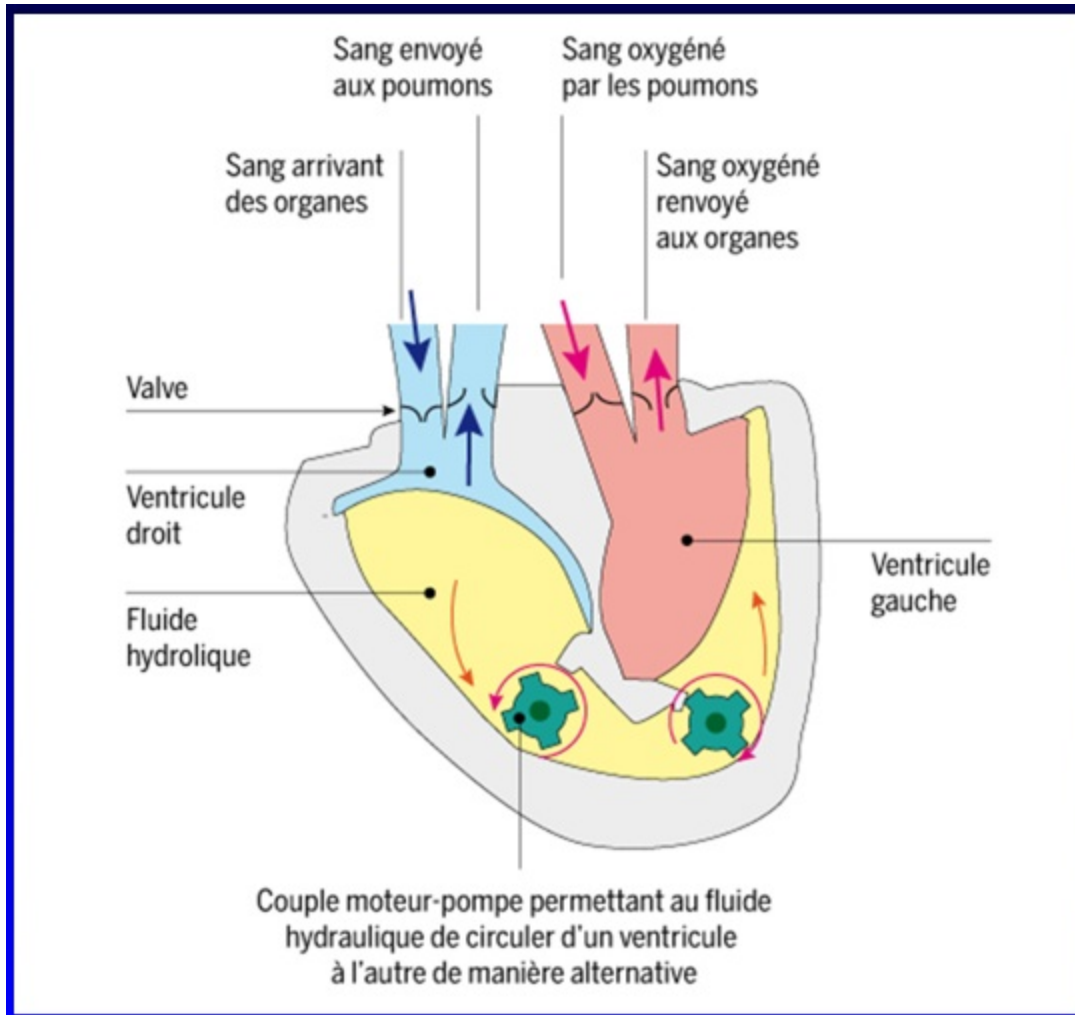
Ainsi notamment :

1. le coeur artificiel CARMAT est bien formé de deux ventricules, *accolés* et réunis dans une même enveloppe externe. Ces deux ventricules se contractent (il est vrai de façon alternée et non de façon synchrone), en imitant les mouvements des parois ventriculaires du coeur humain. Ces contractions s'effectuent sous l'action de deux pompes hydrauliques, selon un schéma très éclairant présenté dans la diapositive 102 du conférencier et que nous nous sommes permis de reproduire ci dessous.
2. les matériaux en contact avec le sang (valves et parois internes) comprennent une composante biologique, extraite de tissus du péricarde bovin. Les membranes des parois ventriculaires à l'interface, entre le liquide des pompes hydrauliques et le sang, associent par exemple du tissu péricardique et un élastomère, afin de garantir la meilleure élasticité.

Dans le dispositif actuel, les batteries alimentant les deux pompes et les dispositifs électroniques de régulation restent externes et sont placées sur un système portable, une ceinture avec 2



batteries (poids total 3 kg). Leurs performances devraient très certainement s'améliorer dans l'avenir, l'autonomie pouvant ainsi passer de 4 heures, actuellement, à quelque 12 heures.



## Discussion

A l'issue de l'exposé, plus d'une dizaine de questions ont été posées au conférencier. Nous en évoquerons ici quelques unes.

Une première question concernait la *provenance des tissus péricardiaux* utilisés dans le coeur artificiel CARMAT. Elle a permis au docteur Chachques de préciser : il s'agit du péricarde de veau. Ce péricarde - le tissu enveloppant le coeur - est en effet très élastique et, en même temps épais, ce qui le rend particulièrement intéressant. Le problème de la fixation (tannage) de ce tissu a été résolu par le choix de la [glutaraldéhyde](#), choix qui permet d'éviter le rejet - éviter toute "antigénicité" - et qui garantit les conditions d'antiseptie requises. Notre conférencier fait remarquer que cette solution s'inspire... de l'industrie du cuir !

Une seconde question porte sur l'éventuelle possibilité d'*utiliser des coeurs d'animaux* (bovins) dans les transplantations cardiaques. Le conférencier évoque en effet des travaux ayant porté sur des singes et des porcs, mais souligne d'emblée les dangers auxquels il faudrait faire face et qui condamnent de telles solutions : dangers de rejet bien sûr, mais aussi dangers liés à la transmission possible de maladies bactériennes, virales ou autres. Le docteur Chachques mentionne notamment les zoonoses et la transmission de prions (maladie de la vache folle).

Une autre question concerne le *choix des cellules souches*, utilisées en cardiomyoplastie cellulaire. L'intervenant souligne ainsi son interrogation, quant à la pertinence du choix de cellules souches embryonnaires, trop "multi-potentes" pour pouvoir se spécialiser en cellules cardiaques, dans les proportions et avec la rapidité requises. Le conférencier revient sur ce problème, en évoquant d'abord le contexte de la neurologie, et la difficulté de produire des neurones avec des cellules souches adultes. En cardiologie, le choix de cellules embryonnaires - donc nécessairement celles d'une autre individu - implique(ra)it des traitements d'immuno-suppression. Compte tenu des dangers liés à ces traitements, le rapport bénéfices/risques d'un tel choix - avec un résultat très incertain - n'est pas en sa faveur.

Une question sur l'apparition de tachycardies soudaines donne au conférencier l'occasion de revenir sur l'architecture des connexions électriques à l'intérieur du coeur (noeuds, faisceau de His, Purkinje) et d'évoquer ses dysfonctionnements et leurs diverses origines.

Plusieurs questions portent directement sur le coeur artificiel CARMAT et les expérimentations en cours. La première concerne l'alimentation électrique. L'intervenant évoque ainsi, pour s'en étonner, l'éventuel emploi dans le futur de *piles à combustible*. Cette possibilité est effectivement mentionnée par CARMAT. Mais Juan-Carlos Chachques pense que l'on reste pour l'instant, de toute façon, dans l'idée de systèmes d'alimentation *portables*, donc extérieurs, avec des batteries *rechargeables*. On ne se trouve pas dans le contexte des pacemakers, où l'énergie requise est beaucoup moindre ; peut être des solutions seront-elles apportées par les fabricants opérant dans ce dernier domaine ? Le conférencier souligne, à un autre moment de la discussion, le travail conséquent effectué pour économiser l'énergie et augmenter ainsi la durée d'autonomie.

Une question a porté sur le *patient* qui a fait l'objet de la dernière intervention. L'exposé de Juan-Carlos Chachques a eu lieu avant l'annonce officielle que ce patient vivait désormais chez lui. Le docteur Chachques nous a simplement confirmé son bon état de santé et sa capacité à aller et venir dans l'enceinte de son lieu d'hébergement hospitalier.

Est alors posée la question du coût unitaire du coeur artificiel CARMAT, avec en arrière-plan la perspective d'un développement industriel. Selon le conférencier, le coût de l'appareil tourne autour de 100.000 euros, ce qui correspond au coût "d'une année de transplantation cardiaque" : la transplantation elle-même plus la première année de traitement d'immuno-suppression et de suivi clinique.

Une question concerne la manière dont le coeur artificiel se régule, pour s'adapter aux efforts opérés par le patient. Pour effectuer cette adaptation, le paramètre auquel le système est sensible est essentiellement le volume de sang qui arrive au coeur, autrement dit la pression exercée,

mesurée par des capteurs (lorsqu'on fait un effort, "le retour augmente"). Le système réagit alors en augmentant la fréquence de battement, c'est-à-dire par accélération.