

Dossier thématique de la  
Fondation de l'Avenir

## **MALADIES CARDIO-VASCULAIRES**

### SOMMAIRE

#### **I - Les maladies cardiovasculaires et leur traitements**

##### **A - Le Cœur**

##### **B - Les maladies cardiovasculaires**

- 1 – Les maladies cardiaques
- 2 – Les maladies vasculaires
- 3 - Facteurs de risques et prévention

##### **C - Traitements des maladies cardiovasculaires**

- 1 - Traitements médicamenteux
- 2 - Les traitements chirurgicaux
  - a) L'angioplastie et la mise en place des stents
  - b) Le pontage coronarien
  - c) La chirurgie des malformations congénitales
  - d) La chirurgie des valves
  - e) La greffe cardiaque

#### **II - La recherche**

##### **A - Les grands axes de la recherche cardio-vasculaire**

- 1 – En quoi consiste la recherche sur les stents ?
- 2 - Qu'en est-il de la recherche sur l'infarctus ?
- 3 - Quelles sont les meilleures perspectives à court terme ?

##### **B – Les projets de recherche soutenus par la Fondation de l'Avenir**

- 1 - Vaisseaux : meilleure circulation et meilleure réparation
- 2 - Soigner l'infarctus du myocarde
- 3 - Prévention de l'embolie pulmonaire
- 4 - Prévention et rééducation

# MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Avec 180 000 décès par an, les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité en France, bien avant le cancer.

Problème de santé publique n°1, les maladies cardio-vasculaires préoccupent et touchent un grand nombre de français. Qui ne souffre pas personnellement de maladies cardio-vasculaires connaît, hélas, sans doute quelqu'un dans son entourage frappé par ces maladies. En effet, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque et la rupture d'anévrisme sont responsables d'un tiers des décès chaque année en France.

Malgré les progrès considérables dans la prise en charge des maladies et des accidents cardiovasculaires, alliant réanimation, médicaments, traitements chirurgicaux, endovasculaires, et rééducation, de nombreux patients voient encore leur maladie évoluer vers une insuffisance cardiaque handicapante pour les gestes de tous les jours. C'est pourquoi il est important d'innover encore et de poursuivre les recherches.

Ce dossier vous présente ces avancées et les recherches en cours.

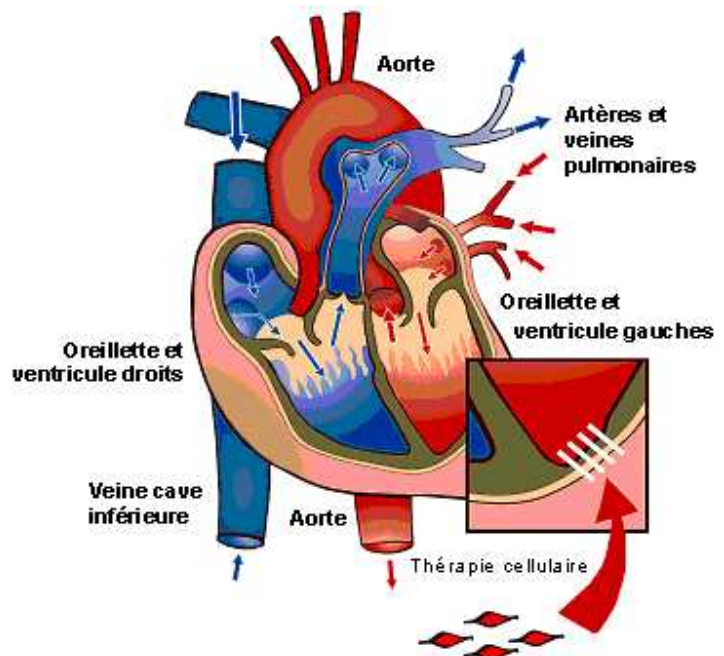
## I – Les maladies cardiovasculaires et leur traitements

### A - Le Cœur

Le cœur est un système de pompe à 4 cavités. Chaque cavité est séparée de la suivante par une valve : valves mitrale et aortique à gauche, valves tricuspide et pulmonaire à droite.

Le ventricule droit envoie le sang vers la circulation pulmonaire pour l'oxygéner. Ce sang oxygéné retourne vers le cœur dans l'oreillette gauche. Le ventricule gauche envoie le sang oxygéné vers les muscles et les organes, où l'oxygène est consommé.

Le sang retourne ensuite vers l'oreillette droite... et la boucle est bouclée.



## **B – Les maladies cardiovasculaires**

Il existe d'une part les maladies cardiaques qui concernent uniquement le cœur (muscle et valves) et d'autre part des maladies vasculaires qui touchent les vaisseaux (surtout les artères et tout particulièrement les artères coronaires qui irriguent le muscle cardiaque, et dont l'atteinte touche bien évidemment le cœur).

### **1 – Les maladies cardiaques**

Ces pathologies concernent :

- les valves cardiaques : les plus fréquentes sont les atteintes des valves aortique et mitrale ; elles provoquent des rétrécissements ou des fuites – appelées insuffisances – ou les deux associés.  
La cause des lésions valvulaires était autrefois surtout infectieuse. Aujourd'hui, les maladies de dégénérescence des valves liés à l'âge (rétrécissement aortique et insuffisance mitrale) sont devenues les plus fréquentes.  
Par ailleurs, les anomalies congénitales, présentes à la naissance (et souvent difficiles à détecter avant la naissance) continuent de toucher environ 4 500 enfants par an.
- le cœur : ces maladies peuvent s'attaquer au muscle cardiaque lui-même : ce sont les cardiomyopathies. Elles peuvent avoir des causes multiples : génétiques, toxiques, infectieuses ou bien résulter d'une « surcharge » du cœur en cas d'HTA sévère ou d'un rétrécissement aortique. Elles finissent par aboutir à une insuffisance cardiaque.

### **2 – Les maladies vasculaires**

Ces pathologies concernent les vaisseaux. C'est à dire :

- les artères coronaires (que l'on appelle couramment «les coronaires») qui sont les vaisseaux nourriciers du cœur,
- ou les gros vaisseaux comme l'aorte et ses branches artérielles qui distribuent le sang à l'organisme.

Les maladies des vaisseaux sont liées à des plaques d'athérosclérose, constituées par le dépôt de cholestérol sur leur paroi auquel viennent se rajouter des cellules sanguines et du tissu fibreux, dans la paroi des vaisseaux. C'est l'**athérome**, ou **artériosclérose**, qui s'aggrave avec l'âge. Ses conséquences peuvent être soit une obstruction progressive des artères, soit une dilation par fragilisation de la paroi : l'anévrisme.

Une des maladies vasculaires les plus courantes est l'**infarctus du myocarde**. Il s'agit de la mort d'une zone plus ou moins étendue du muscle cardiaque. Elle survient à la suite d'une ischémie - interruption de l'irrigation sanguine privant les cellules musculaires d'oxygène - à la suite de l'obstruction d'une artère coronaire. L'infarctus du myocarde frappe chaque année 100 000 personnes en France, entraînant entre 5 et 10% de mortalité. Une intervention d'urgence permet souvent de sauver la vie du patient en relançant le cœur, mais avec souvent de lourdes séquelles.

### **3 - Facteurs de risques et prévention**

#### **- Facteurs de risques :**

Ce sont les mêmes pour tous les accidents qu'ils soient coronariens ou vasculaires : l'hypertension artérielle, l'excès de cholestérol, le tabac, l'obésité et plus généralement le mode de vie (sédentarité et alimentation déséquilibrée). Le diabète mal équilibré est également un facteur de risque important.

#### **- Prévention**

La politique de prévention est donc une priorité de santé publique : faire au moins 20 minutes d'exercice physique adapté à ses capacités un jour sur deux, modifier notre mode de vie (pas de tabac, lutter contre l'obésité, consommer beaucoup plus de fruits et légumes) permettrait de diminuer considérablement le nombre de morts prématurées par accident vasculaire.

Par ailleurs, il s'agit de généraliser le dépistage préventif. C'est le rôle de la médecine préventive, effectué par les médecins généralistes et par la médecine du travail chez l'adulte. Le bilan comporte la surveillance de la tension artérielle, la vérification régulière du taux de cholestérol et l'auscultation du cœur. Il est important de corriger rapidement les anomalies pour éviter que la maladie ne progresse.

## **C - Traitement des maladies cardiovasculaires**

Il existe des traitements médicamenteux en fonction des maladies, mais le recours aux méthodes chirurgicales reste le plus efficace mode de traitement des maladies cardiovasculaires.

Sur les 40 000 interventions de chirurgie cardiaque pratiquées en France chaque année, 3 000 concernent des enfants porteurs d'une malformation congénitale, 12 000 sont des remplacements de valves cardiaques et 25 000 des pontages coronariens.

On note également une importante progression des méthodes moins invasives par voie endovasculaire, en particulier pour les coronaires.

### **1 – Traitements médicamenteux**

En plus de l'aspirine qui, prise régulièrement et à faible dose, diminue de 25% les risques d'infarctus, de nouveaux médicaments sont apparus. Ils permettent à des dizaines de milliers de malades de vivre mieux et plus longtemps, et d'éviter ou de retarder le recours à la chirurgie.

Ce sont :

- Les médicaments contre l'hypertension artérielle permettant au cœur de travailler "à l'économie" en faisant baisser la tension artérielle.
- Les hypolipémiants conduisant à une baisse du taux de cholestérol.
- Produits permettant de dissoudre les caillots obstruant les artères dès la survenue de l'accident, donnant ainsi un bien meilleur pronostic à l'infarctus.

Le médecin dispose donc d'une panoplie très diversifiée qui lui permet de prescrire à chacun l'association médicamenteuse la mieux adaptée à son cas. Il s'agit, en effet, de produits dont les effets secondaires ne sont pas toujours négligeables et qui doivent être maniés avec précaution.

## **2 - Les traitements chirurgicaux**

### a) L'angioplastie et la mise en place des stents

Si les médicaments ne suffisent pas, on peut intervenir directement sur les artères. Sans intervention chirurgicale lourde, sous anesthésie locale, on introduit une sonde appelée cathéter par une artère accessible, comme l'artère fémorale au niveau de l'aîne. Cette sonde permet de dilater l'artère bouchée sous contrôle radiographique : c'est l'angioplastie (35 000 par an).

On visualise par rayons X le rétrécissement coronaire et on élargit ensuite, en gonflant le ballonnet, le calibre du vaisseau atteint. On place ensuite un « stent » à l'endroit dilaté. Il s'agit d'un petit ressort qui va maintenir le calibre coronaire et éviter la resténose (rétrécissement de l'artère après intervention). Depuis quelques années, les stents contiennent en plus des médicaments pour améliorer encore cet effet anti-resténose.

Cette technique se pratique désormais tous les jours. Elle est devenue la principale intervention chirurgicale dans les maladies coronariennes. On continue de l'améliorer en travaillant sur les différents types de stents (longueur, diamètre) et sur les produits pharmacologiques qu'ils délivrent.

### b) Le pontage coronarien

En cas d'obstruction ou de rétrécissement des coronaires, et si les malades ne sont pas curables par angioplastie, il devient nécessaire de réaliser un pontage. Les pontages coronariens restent des interventions chirurgicales très lourdes.

Le pontage coronarien permet d'établir une dérivation contournant les sections sténosées (rétrécies) ou obstruées des coronaires.

Pour ce pontage, on utilise soit un segment de veine des jambes, soit une artère mammaire. Le pontage veineux est suturé à l'aorte pour être ensuite relié à une ou plusieurs ramifications de la coronaire concernée.

### c) La chirurgie des malformations congénitales

Elle consiste à réparer les défauts de fabrication du cœur. Elle reste une chirurgie « lourde » qui nécessite souvent plusieurs interventions. De nombreuses recherches tentent de diminuer le nombre d'interventions et leurs lourdeurs.

### d) La chirurgie des valves

Elle consiste à réparer ou à remplacer les valves cardiaques défectueuses. La chirurgie du rétrécissement aortique, maintenant bien maîtrisée, peut être effectuée jusqu'à un âge très avancé.

### e) La greffe cardiaque

Pour ceux qui n'ont « plus de cœur », c'est à dire en insuffisance cardiaque « terminale », la seule solution reste la transplantation. Malheureusement, les donneurs sont rares et un rejet du cœur greffé est toujours possible. Il y a bien une alternative à la transplantation grâce au cœur artificiel. Mais cette solution est encore temporaire. Les patients qui ont survécu plus d'un an avec un cœur artificiel restent des exceptions.

## II - La recherche

### A - Les grands axes de la recherche cardio-vasculaire

Il y a d'abord l'amélioration de la prévention, en particulier le dépistage des maladies génétiques. D'autre part, il y a la mise au point de médicaments nouveaux, notamment anti-cholestérol, anti-hypertenseur. Il y a aussi la recherche d'une chirurgie de moins en moins invasive, avec des incisions de plus en plus petites. Il y a la thérapie cellulaire, avec la recherche pour essayer de faire proliférer les cellules souches et essayer de les placer dans le muscle cardiaque pour fabriquer du muscle après l'infarctus. C'est aussi la recherche de l'industrie sur les prothèses implantables et les récents « stents couverts ».

#### 1 – En quoi consiste la recherche sur les stents ?

Le stent est un petit ressort à mailles que l'on met dans les artères au moment de la dilatation et qui permet de les maintenir ouvertes. Mais cette technique a ses limites : il arrive fréquemment que la cicatrisation de l'artère dilatée rebouche le stent aux travers des mailles. Pour limiter cet effet « re-sténose », on essaie de fabriquer actuellement des stents dont la paroi permet la libération de médicaments et surtout de molécules biologique actives, qui limitent la prolifération de la cicatrice dans la zone dilatée. La recherche sur les stents progresse énormément.



Un stent comparé à 1 pièce jaune

#### 2 - Qu'en est-il de la recherche sur l'infarctus ?

L'étendue de l'infarctus dépend de la taille et de la localisation du vaisseau bouché. Si c'est une petite coronaire « secondaire », l'infarctus ne sera pas trop important ; si c'est une grosse coronaire principale, l'infarctus sera d'autant plus grave. Une importante recherche est en cours pour réparer la zone d'infarctus grâce aux cellules souches.

On retrouve des cellules souches dans tout l'organisme et plus particulièrement dans la moelle osseuse. Elles sont capables, grâce à des techniques de culture cellulaire, de se transformer en cellules différenciées : véritables cellules spécialisées comme par exemple les cellules musculaires.

#### 3 - Quelles sont les meilleures perspectives à court terme ?

Les recherches sur l'utilisation des cellules souches dans le traitement de l'infarctus du myocarde sont très prometteuses. Elles pourraient permettre d'augmenter significativement la contractilité du cœur et le débit sanguin pour éviter l'insuffisance cardiaque. Si les résultats se confirment, cette technique intégrera rapidement les protocoles thérapeutiques de routine.

**1 - Vaisseaux : meilleure circulation et meilleure réparation**

**a) Revasculariser pour diminuer les conséquences de l’artérite :**

L’artérite des membres inférieurs (c’est à dire la privation d’oxygène ou ischémie critique chronique des jambes) concerne 1,5 % des adultes et peut évoluer jusqu’à un arrêt total de la circulation sanguine (4 personnes sur 10 000 par an). A ce stade, alors que les chirurgiens amputent un patient sur quatre, le taux de survie à 5 ans est de moins de la moitié.

Le docteur **Philippe Bourin** (Toulouse) explore les voies ouvertes par la thérapie cellulaire pour revasculariser les membres. Sur quelques patients, son équipe va prélever des cellules souches dans le tissu adipeux, les cultiver et les ré-injecter dans les membres afin de tenter de les revasculariser.

L’équipe du docteur **Xavier Chaufour** (également à Toulouse) travaille de son côté sur l’amélioration de la revascularisation des tissus. En association avec une unité spécialisée en angiogénèse (développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir du réseau existant) elle développe des vecteurs permettant d’acheminer des molécules qui seront utilisées pour la reperfusion des tissus.

**b) Une nouvelle génération de stents**

L’équipe du professeur **Laurent Feldman** (Paris) travaille à une nouvelle génération de stents libérant de l’ADN, pour modifier les cellules environnantes. Ces stents bioactifs à l’ADN pourraient aussi être utilisés dans le traitement de certaines tumeurs, des greffons vasculaires utilisés pour les pontages ou encore pour empêcher les anévrismes de se rompre.

**c) Lutter contre l’anévrisme**

L’anévrisme de l’aorte est la troisième cause de décès d’origine cardiovasculaire. Les cellules souches permettraient de créer un « pansement » biologique et d’éviter la chirurgie. Le docteur **Marianne Gervais-Taurel** (Créteil) cherche à remodeler la paroi des vaisseaux abîmés afin de stabiliser les anévrismes et de les cicatriser.

Parallèlement, le professeur **Eric Allaire** (Créteil) développe d’autres techniques de biothérapies pour stabiliser le diamètre des anévrismes de l’aorte abdominale sans recours à des prothèses synthétiques. Car, si l’échographie permet maintenant de diagnostiquer précocement nombre d’anévrismes avant la rupture, la chirurgie préventive garde un taux élevé de complications graves. Le transfert endovasculaire de gènes et de cellules qui régénèrent les vaisseaux donne expérimentalement de très bons résultats. Si l’application à l’homme en confirme les promesses, une généralisation du dépistage des anévrismes pourrait être envisagée. Une approche similaire est en cours de développement pour les anévrismes intra-cérébraux, qui touchent 1% à 5% de la population, et dont la rupture est elle aussi dramatique.

## 2 - Soigner l'infarctus du myocarde

Lorsqu'une artère cède ou se bouche, l'infarctus guette. Même si le cœur repart, une partie du muscle est détruite. Pour la régénérer, une technique en développement, mais délicate, consisterait à y injecter des cellules souches, mais beaucoup se « perdent » et ne se développent pas. D'où l'intérêt de la molécule « recruteuse » mise au point par l'équipe du professeur **Romain Gherardi** (Créteil). Une fois mise en contact avec les tissus à réparer, grâce à une cellule « porteuse », elle attirerait les cellules souches déjà présentes dans l'organisme ou introduites par voie intraveineuse vers les lésions.

Pour redonner vie à la partie du cœur lésée par l'infarctus, les chercheurs explorent d'autres voies, comme la thérapie cellulaire. Il s'agit de greffer dans le myocarde des cellules souches musculaires, les myoblastes, prélevées sur le patient lui-même, afin de rétablir sa contractilité. La technique est très prometteuse, mais seulement 10 % de ces cellules survivent à la greffe. L'équipe du professeur **Philippe Ménasché** (Paris) cherche donc à augmenter la durée de vie de ces cellules grâce à l'utilisation d'une hormone, l'erythropoïétine (EPO).

Lors de la prise en charge en urgence d'un infarctus (en débouchant l'artère obstruée) on provoque le rétablissement brutal de la circulation sanguine dans la zone atteinte, ce qui est mal supporté par le muscle cardiaque. Un contrôle plus précis du débit sanguin lors de la revascularisation peut permettre de sauver une plus grande partie du muscle. Le docteur **Bijan Ghaleh-Marzban** et son équipe (Maisons-Alfort) travaillent à mettre au point cette méthode.

Des accidents vasculaires endommagent aussi les cellules qui rythment les pulsations du cœur. Le *pacemaker* électronique a révolutionné la vie de ces patients, mais ces appareils de stimulation cardiaque restent imparfaits. Le docteur **Flavien Charpentier** (Nantes) travaille donc à transférer certains gènes dans des cellules myocardiques afin de les doter à nouveau de la capacité à rythmer les pulsations. Après des résultats encourageants, son équipe poursuit ses travaux sur ces *pacemakers* biologiques.

## 3 - Prévention de l'embolie pulmonaire

Les veines peuvent elles aussi se boucher. Des caillots peuvent s'en détacher et provoquer des embolies pulmonaires, responsables de 10 000 décès par an. Même sous anticoagulants, il est parfois nécessaire de mettre en place un système de « filtre » pour arrêter les caillots, mais ce filtre peut par la suite se boucher à son tour, avec des conséquences graves. L'équipe du professeur **Patrick Mismetti** (Saint-Étienne) évalue sur des patients l'intérêt d'un filtre « optionnel » qui peut être retiré une fois l'alerte passée.

#### **4 - Prévention et rééducation**

Les espoirs portés par les nouvelles techniques chirurgicales, la thérapie génique et moléculaire dans la lutte contre les maladies cardiovasculaires ne doivent pas occulter les progrès réalisés en matière de réadaptation fonctionnelle des patients.

En effet, pour les patients cardiaques, l'entraînement physique encadré améliore grandement le pronostic et la qualité de vie. L'équipe du docteur **Catherine Monpère** (Ballan-Miré) étudie ainsi les résultats de l'entraînement en piscine. Elle vise à déterminer quels sont les bénéfices de cette méthode par rapport à un entraînement à l'air ambiant, et à caractériser ses effets précis sur la circulation sanguine.

Le docteur **Paul Calmels** et son équipe (Saint-Étienne) comparent de leur côté les résultats de plusieurs programmes de ré-entraînement à la marche suivis par des patients atteints d'hémiplégie, sur leurs capacités cardiovasculaires, musculaires et neuromotrices. L'objectif est d'élaborer des programmes personnalisés permettant aux patients de retrouver les meilleures capacités fonctionnelles et une meilleure qualité de vie.