



D. LOISANCE
CHU Henri Mondor, CRETEIL.

Assistance circulatoire mécanique prolongée des cardiopathies non ischémiques : un réel espoir

Une publication dans le *New England Journal of Medicine* par le groupe de Harefield dirigé par Magdi Yacoub rapporte la récupération d'une fonction cardiaque autonome satisfaisante et une survie prolongée chez des patients présentant une cardiomyopathie dilatée idiopathique arrivée à un stade avancé de décompensation, traités par un système d'assistance mécanique de la circulation implanté et un traitement pharmacologique original.

Cette publication très préliminaire ouvre cependant de nouveaux espoirs de guérison chez les patients en insuffisance cardiaque chronique avancée.

L'assistance circulatoire mécanique à l'aide de systèmes implantés de dérivation ventriculaire gauche est devenue une option thérapeutique particulièrement efficace dans la prise en charge des patients en attente de greffe cardiaque et celle des patients ne pouvant être greffés car trop âgés ou porteurs de co-morbidités sévères.

L'étude prospective REMATCH, réalisée sous le contrôle de la FDA [1] chez ces derniers malades, montre à la fois la gravité du pronostic des patients sous seul traitement médical même optimal, moins de 25 % de survivants à un an, l'amélioration (le doublement) des chances de survie, de la durée et de la qualité de la vie sous assistance ventriculaire gauche. Depuis cette étude, la technologie des pompes a encore progressé et les améliorations techniques dont bénéficient les nouveaux systèmes d'assistance circulatoire rendent leur utilisation beaucoup plus facile aux chirurgiens, leur tolérance bien meilleure chez les malades [2].

Nous sommes ainsi progressivement après plus de 20 ans de développement arrivés à un tournant dans la prise en charge des nombreux malades arrivés à un stade avancé de l'insuffisance cardiaque.

■ DES PREMIERES PUBLICATIONS TRES ENCOURAGEANTES MAIS DISCUTEES

La publication du groupe de Harefield dans le *New England Journal of Medicine* [3] décrit une évolution tout à fait inattendue chez ces malades en insuffisance cardiaque avancée, placés sous assistance circulatoire prolongée, habituellement en attente de greffe : la récupération d'une fonction ventriculaire autonome satisfaisante, autorisant le sevrage, et une évolution prolongée satisfaisante sous traitement médicamenteux. Un second élément du protocole doit retenir toute notre attention : ce bénéfice procuré par l'assistance circulatoire est amplifié par un traitement pharmacologique tout à fait original.

Cette évolution tout à fait inattendue de certains patients en insuffisance cardiaque avancée placés sous assistance mécanique, et notamment ceux présentant une cardiopathie dilatée idiopathique, avait été évoquée dans deux groupes tout à fait experts dans l'utilisation des machines d'assistance circulatoire. En effet,

il y a déjà une dizaine d'années, le groupe de Berlin [4] avait montré que 5 parmi 16 malades présentant une cardiopathie dilatée idiopathique placés sous assistance avaient pu être sevrés et bénéficier d'une évolution prolongée sous seul traitement médicamenteux. Clairement donc, chez certains malades en attente de greffe cardiaque, l'indication de la greffe elle-même disparaît, et chez les malades non candidats à la greffe, une nouvelle perspective s'ouvre rendant inutile le maintien définitif sous assistance.

Une seconde publication du même groupe est encore plus intéressante : elle révèle un taux de survie de 78 % à 5 ans après le retrait d'une assistance ventriculaire prolongée chez 31 malades. Ces premières publications ont naturellement beaucoup surpris la communauté internationale ! Le mécanisme invoqué par ces spécialistes de Berlin était une possible nature auto-immune de la maladie myocardique. Chez les incroyables, le sevrage de l'intoxication par la bière imposé par l'hospitalisation prolongée de ces malades présentant une cardiomyopathie dilatée dite idiopathique expliquait peut-être beaucoup de chose !

Un second groupe, celui de Houston [5], a confirmé très rapidement les observations de Berlin en montrant chez 11 patients une évolution extrêmement favorable de la fonction ventriculaire sous assistance circulatoire, autorisant le sevrage et la survie prolongée.

Bien évidemment, les observations faites dans ces deux centres ont été contestés dans la très grande majorité des autres centres experts en assistance circulatoire, et notamment celui de New York qui relevait, d'une part, le caractère tout à fait exceptionnel de ces récupérations sous assistance et, d'autre part, le caractère fugace de cette amélioration, après sevrage de l'assistance. Dans notre expérience à l'hôpital Henri Mondor, si comme dans tous les centres nous avons pu montrer la récupération ventriculaire chez certains malades, et notamment chez les patients présentant une myocardite aiguë ou une cardiomyopathie ischémique récente, jamais une amélioration de la fonction ventriculaire gauche n'avait pu être observée chez les patients placés sous assistance en raison de l'évolution terminale d'une cardiomyopathie dilatée idiopathique. Tout au plus, avons-nous observé presque constamment une réduction de la largeur de la silhouette cardiaque sous assistance prolongée.

■ UN REMODELAGE MYOCARDIQUE

En réalité, dans de très nombreux centres, des études très précises ont permis de montrer que sous assistance circulatoire,

- ▶ **L'assistance circulatoire mécanique prolongée permet un remodelage inverse du myocarde, corrigeant les modifications anatomiques, histologiques, cellulaires et génétiques caractéristiques de l'insuffisance cardiaque au cours des cardiomyopathies dilatées idiopathiques.**
- ▶ **Cette seule observation permet d'espérer le sevrage de l'assistance, l'explantation de la pompe après une période prolongée plusieurs mois chez des patients dont l'avenir était soit la transplantation cardiaque soit l'implantation définitive de la pompe.**
- ▶ **La combinaison aux effets bénéfiques de l'assistance d'un traitement pharmacologique original associant bêta 1 bloqu岸 et bêta 2 agonistes permet d'amplifier les phénomènes de récupération myocardique.**
- ▶ **L'arrivée de nouvelles pompes d'assistance ventriculaires gauches, plus compactes et silencieuses, rend plus acceptable cette alternative thérapeutique chez les malades en insuffisance cardiaque avancée.**

il existait bien un remodelage inverse du myocarde, à l'échelon cellulaire et moléculaire, couplé à la disparition d'un état pro-inflammatoire et à la normalisation des protéines structurales du myocarde [6]. L'assistance circulatoire entraînerait une désactivation des marqueurs cellulaires et moléculaires de l'insuffisance cardiaque, une normalisation des critères échocardiographiques de celle-ci et une normalisation des modifications cellulaires et histologiques qui caractérisent le myocarde des patients en insuffisance cardiaque.

Si l'on reprend point par point ces conclusions, on peut insister sur le fait, en allant d'une investigation grossière vers des investigations de plus en plus précises, que la silhouette du ventricule gauche s'amincit et que la taille des myocytes qui augmente dans l'insuffisance cardiaque se normalise significativement dès que le ventricule gauche est déchargé par l'assistance mécanique prolongée. Cette réduction de la taille des myocytes est corrélée à la durée de l'assistance circulatoire et à l'importance de la décharge ventriculaire.

La concentration en collagène régresse, et est parallèle à l'amélioration de la fonction myocardique. Le taux de collagène I et de collagène III mesuré dans des échantillons myocardiques au moment de l'explantation sont strictement superposables à ce qui est observé dans un cœur normal. L'état inflammatoire qui caractérise un myocarde défaillant se normalise progressivement avec une réduction du taux de TNF α . Les cytokines pro-inflammatoires circulantes, l'interleukine 6 et l'interleukine 8, très élevées avant implantation d'un système d'assistance circulatoire se normalisent rapidement et deviennent identiques aux

valeurs normales. Les protéines de structure se normalisent également. Les gènes responsables de la synthèse de cette protéine de structure ont été identifiés, et eux aussi se normalisent.

Il a été tout à fait curieux d'observer que si constamment des modifications fines, cellulaires et génétiques étaient observées quand elles étaient recherchées par des examens spécifiques, l'amélioration clinique était, elle, beaucoup plus inconstante. Il a également été observé que lorsque l'amélioration clinique se manifestait, elle était rarement suffisante pour permettre un sevrage de la machine. Ainsi, l'assistance circulatoire prolongée conduirait à une récupération partielle de la fonction ventriculaire.

■ ASSISTANCE MECANIQUE ET TRAITEMENT MEDICAMENTEUX ORIGINAL

C'est tout l'intérêt du travail qui a été réalisé sous la direction de Magdi Yacoub. L'étude prospective réalisée a testé non seulement l'intérêt de l'assistance ventriculaire prolongée chez les patients présentant des cardiomyopathies dilatées idiopathiques, mais aussi l'intérêt du couplage à cette assistance d'un traitement médicamenteux original dont le but est d'accélérer les phénomènes de remodelage inverse.

Pendant la période initiale de l'assistance, ce traitement comprend lisinopril, carvedilol, spironolactone et losartan, somme toute un traitement assez classique de l'insuffisance cardiaque dont le but est de faciliter le processus de "reverse remodelling" du myocarde ! Par contre, quand l'échocardiographie montre une réduction nette des dimensions du ventricule gauche, et que celle-ci apparaît stable sur une période de 15 jours, le carvedilol est remplacé par un bêta-1 bloqueur en association avec un bêta-2 agoniste – le clerebutol – à doses progressivement croissantes. Le clerebutol aurait des effets bénéfiques sur le couplage excitation-contraction et sur le métabolisme myocardique. Il provoquerait une hypertrophie modérée des myocytes, qui viendrait ainsi contrebalancer les effets "atrophiant" de la décharge ventriculaire.

A l'évidence, toutes ces observations doivent être prises avec la plus grande prudence. Les auteurs eux-mêmes reconnaissent le caractère tout à fait préliminaire de ce travail. Une réflexion s'engage d'ailleurs sur l'organisation d'une étude multicentrique, randomisée vérifiant le point précis de l'intérêt du traitement pharmacologique original décrit dans cette étude préliminaire. La portée de cette étude est tout à fait considérable car pour la première fois un traitement au fond de

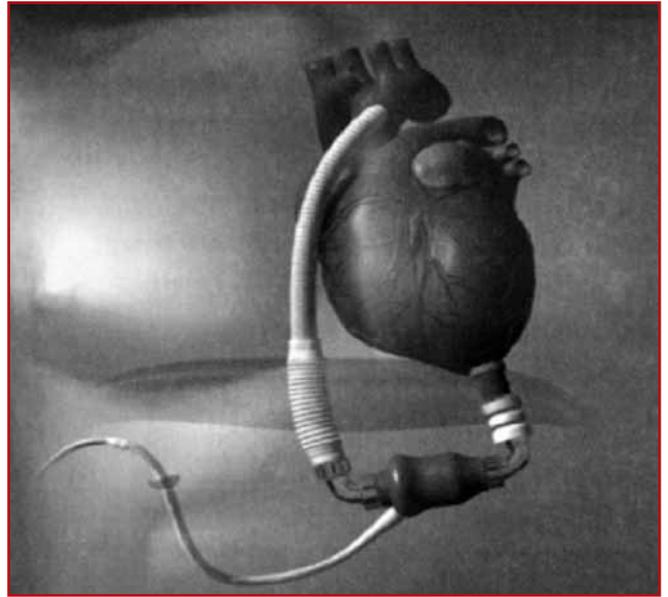


Fig. 1 : Le système de dérivation ventriculaire gauche implanté type Heartmate II (société Thoratec) est compact, silencieux, facile à implanter et mieux supporté par le patient que les volumineuses pompes pulsatiles type Novacor utilisées dans le passé. La pompe délivre un écoulement continu.

l'insuffisance cardiaque avancée dans les cardiomyopathies dilatées non ischémiques dites idiopathiques serait disponible.

Cette publication intervient par ailleurs à un moment tout à fait particulier : les progrès de la technologie des pompes ont permis récemment la mise sur le marché de pompes axiales, petites et compactes, totalement silencieuses, beaucoup plus facilement implantables sans création d'une grande poche pariétale pour loger une pompe pulsatile de grande taille (*fig. 1*), beaucoup mieux acceptées par le patient. Ces progrès technologiques expliquent une très nette augmentation dans l'activité d'assistance circulatoire observée depuis quelques mois, le transfert progressif d'une activité d'extrême urgence sur des malades sur le point de mourir vers une activité plus programmée chez des malades plus stables.

Il est clair aujourd'hui que le contexte dans lequel est réalisée la mise en œuvre de l'assistance conditionne les chances de succès : le risque de déchéance polyviscérale dans la période post-opératoire est réduit chez les malades stables, permettant des suites opératoires simples et courtes, le démarrage de la réadaptation à l'effort du malade très rapidement, un retour à domicile dans de bien meilleures conditions que par le passé. Certes, l'espoir de la simplification de l'assistance mécanique par l'utilisation de ces nouvelles pompes ne doit pas être déçu par un taux plus élevé de dysfonctions mécaniques de la pompe, et il faut reconnaître que nous manquons encore de recul.



Fig. 2: Cet homme vit depuis trois ans et demi grâce à une pompe axiale.

Il faut aussi montrer que la qualité de la décharge du ventricule gauche de ces nouvelles petites pompes, qui donnent un écoulement continu, est comparable à ce qui a été démontré avec les grosses pompes pulsatiles. Il y a toutefois beaucoup de raisons d'être optimiste quand on regarde les résultats préliminaires obtenus au cours des cinq dernières années : l'un de nos malades équipé avec une petite pompe axiale, un Berlin Heart Incor, vit normalement depuis plus de trois ans et demi (**fig. 2**).

Ces observations récentes sur le potentiel de récupération du myocarde chez certains patients présentant une cardiomyopathie dilatée idiopathique révélé par la décharge mécanique du ventricule gauche et un traitement pharmacologique original à un moment où les techniques d'assistance circulatoire se simplifient offrent donc bien une nouvelle perspective pour de nombreux malades. ■

Bibliographie

1. ROSE E, GELIINS AC, MOSKOWITZ AJ *et al.* Long term mechanical left ventricular assistance for end stage cardiac failure. *NEJM*, 2001 ; 345 : 1435.
2. GOLDING L, EL BANAYOSI A, KORMOS R, FARRAR D, SCHMID C, JASSAWALLA J, MILLER O, KASIRAJAN V, WOODART J, ESMORE D. Emerging left ventricular assist devices in Mechanical Circulatory Support, a ISHLT. *Monograph*, 2006 ; 1205-17.
3. BIRKS EJ, TANSLEY PD, HARDY J, GEORGES RS, BOWLES CT, BURKE M, BANNER N, KHAGANI A, YACCOUB MH. Left ventricular assist devices and drug therapy for reversal of heart failure. *NEJM*, 2006 ; 355 : 1873.
4. LOEBE M *et al.* Long term mechanical circulatory support as a bridge to transplantation for recovery from cardiomyopathy and for permanent replacement. *Ann Thor Surg*, 1997 ; 11 : S18-24.
5. FRAZIER OH *et al.* Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *Ann Thorac Surg*, 1996 ; 62 : 675-81.
6. TORRE-AMIONE G, LOEBE M. Myocardial recovery following prolonged mechanical support in mechanical circulatory support ISHLT. *Monograph*, 2006 ; 1155-69.