

**Santé Vasculaire et Cardiaque, actualités de la recherche - 1<sup>ère</sup> édition**  
**AVC et Inflammation – Transplantation Cardiaque**  
**Rencontre chercheurs-associations-grand public**  
Mairie de Lyon 7<sup>ème</sup> - 9 Avril 2024

La première édition de la rencontre "Santé Vasculaire et Cardiaque" s'est tenue le 9 avril 2024 à Lyon dans le cadre des rencontres Chercheurs-Associations-Grand public organisées par la **délégation régionale Inserm AuRA**, en partenariat avec la **mairie du 7<sup>ème</sup> arrondissement de Lyon**.

Une centaine de participants se sont déplacés pour cette soirée. En préambule, Claudie Lemerrier, chercheuse Inserm et chargée de mission auprès des associations, a brièvement présenté l'Inserm et les actions menées à la délégation Inserm AuRA en direction des associations de patients et du grand public.

Huit associations étaient présentes : citons **France ADOT** (association pour le Don d'organes et de tissus humains, **délégations de l'Ain et délégation du Rhône**), **France AVC 69**, **ARRPAC** (Accompagnement, Réadaptation, Répit Post AVC et Cérébrolésés), **l'AGCP** (association Greffe Cœur Poumon Auvergne Rhône Alpes), **l'ACS** (Action Contre les Spondylarthrites délégation Rhône-Alpes), **SporLyGref** (réhabilitation par le sport des greffés), et **l'Union Nationale des Combattants** du Rhône et de la Métropole de Lyon.



Le programme de la soirée incluait 2 thématiques : **Accident vasculaire cérébral (AVC) et Inflammation** d'une part avec l'intervention des Drs Laura Mechtouff, neurologue aux HCL, et Marlène Wiart, Docteur en Ingénierie Biomédicale, chercheuse CNRS au laboratoire CarMeN et **les enjeux de la transplantation cardiaque** d'autre part, avec l'intervention de René Ferrera, Docteur en Biologie, Ingénieur Inserm au laboratoire CarMeN également.

## Accident Vasculaire Cérébral et Inflammation

**Dr Laura Mechtouff**, Neurologue aux Hospices Civils de Lyon, chef de service adjointe à l'hôpital Pierre Wertheimer, service de Neurologie vasculaire et rattachée au laboratoire Inserm CarMeN.

**Dr Marlène Wiart**, chercheuse CNRS, laboratoire Cardiovasculaire Métabolisme Diabète et Nutrition, CarMeN (Inserm, CNRS, INRAé)

### Données générales : L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une urgence absolue

- *Les types d'AVC*

Les AVC constituent la première cause de **handicap** acquis chez l'adulte. Dans 80 % des cas, ils sont dus à l'**obstruction d'une artère du cerveau** par un caillot sanguin (AVC ischémique, aussi appelé embolie cérébrale) ce qui va **priver le cerveau d'une oxygénation** normale jusqu'à l'élimination du caillot. Lorsque le blocage de l'artère cérébrale se résout spontanément, en quelques minutes, on parle d'accident ischémique transitoire (AIT). Les autres 20% de cas des AVC sont provoqués par la rupture d'une artère du cerveau, engendrant une hémorragie cérébrale (AVC hémorragique).

Quel que soit le type d'AVC, les symptômes apparaissent brutalement, avec possibilité de difficultés d'élocution ou de compréhension, déformation de la bouche, paralysie ou engourdissement d'un membre ou d'un côté du corps, troubles de la vue, etc. C'est une **urgence absolue**, la récupération des capacités et les séquelles ultérieures dépendant grandement de la vitesse de prise en charge de l'AVC. Rappelons qu'il faut **contacter le numéro 15 ou le 112** (le numéro européen) **pour appeler les secours qui vont cibler l'AVC et orienter la prise en charge directement dans une unité neurovasculaire spécialisée.**

Les AVC touchent **150 000 personnes par an en France** ce qui en fait un problème de santé publique. En plus d'être la première cause de handicap acquis chez l'adulte, ils constituent la première cause de mortalité chez la femme et la deuxième cause chez l'homme. Ils sont également la 2<sup>ème</sup> cause de démence après la maladie d'Alzheimer.

- *Facteurs de risque pour l'AVC*

Les principaux facteurs de risque de l'AVC sont l'âge, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies (cholestérol ou triglycérides élevés), le diabète, le tabagisme et l'alcoolisme. Associés à ces facteurs de risque majeurs, on retrouve l'obésité, la sédentarité et le syndrome d'apnée du sommeil.

- *L'imagerie cérébrale pour visualiser l'AVC et les traitements*

Le diagnostic de l'AVC se fait par imagerie cérébrale d'où l'importance d'être orienté directement dans une structure capable de pratiquer de suite les examens. L'imagerie du cerveau et des vaisseaux permettent de faire la part des choses entre un AVC ischémique ou hémorragique, et en cas d'AVC ischémique de localiser l'artère bouchée et l'étendue de la zone touchée. Les traitements de l'AVC ischémique consistent à déboucher l'artère obturée, soit par thrombolyse par les veines pour essayer de dissoudre le caillot, soit en enlevant mécaniquement le caillot par l'intérieur des artères (thrombectomie mécanique). Bien que ces traitements permettent de déboucher l'artère dans la plupart des cas, une partie non négligeable des patients ne retrouvent pas leur autonomie. Cela pourrait s'expliquer par les phénomènes inflammatoires au niveau du cerveau qui sont déclenchés par l'AVC et qui pourraient impacter plus ou moins la qualité de récupération chez les patients. Pour cette raison, des travaux de recherche sont menés sur la réaction inflammatoire post-AVC afin d'améliorer les traitements et la récupération des patients.

- *La recherche chez des patients sur l'inflammation post-AVC*

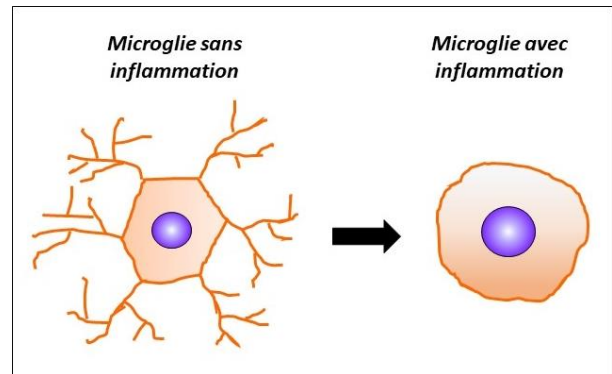
Aux Hospices Civils de Lyon, la cohorte Hibiscus-Stroke comprend des patients victimes d'un AVC ischémique, qui ont été diagnostiqués par IRM cérébrale et traités par thrombectomie mécanique. Le but de cette cohorte est d'étudier les marqueurs circulants de l'inflammation en lien avec un pronostic

clinique. Plusieurs prélèvements sanguins sont réalisés dans les 48 premières heures de l'AVC puis 3 mois après l'AVC. Des analyses du microbiote intestinal sont également incluses à 24h puis 3 mois après AVC, de même qu'une IRM cérébrale 6 jours après AVC. Ces différents examens biologiques et d'imagerie permettent de mieux comprendre et de suivre l'inflammation dans le cerveau après un AVC.

### La recherche fondamentale sur l'inflammation cérébrale post-AVC

Malgré les études déjà réalisées, il manque encore à l'heure actuelle une ou des méthodes permettant de relier directement par imagerie la zone du cerveau touchée par un AVC et l'inflammation du cerveau qui en résulte. Cet aspect constitue l'un des thèmes de recherche de Marlène Wiart au laboratoire CarMeN. Autrement dit, pourrait-on diagnostiquer l'inflammation cérébrale post-AVC par IRM ?

Les microglies, ou cellules microgliales, constituent l'un des types de cellules du cerveau, en dehors des neurones. Ces microglies sont les macrophages résidant dans le système nerveux central, elles ont un rôle essentiel dans le cerveau, permettant la défense contre les pathogènes via le système inflammatoire et immun. Elles ont aussi un rôle d'éboueur dans le cerveau, ingurgitant les restes de cellules mortes. Un agent de contraste IRM (le nanogadolinium) a été développé et testé pour mettre en évidence les microglies dans le cerveau dans des études précliniques. Dans les zones saines du cerveau, ces cellules ont une morphologie en étoile, avec de nombreux prolongements et ramifications (cellule à gauche). Cependant, lors de l'inflammation cérébrale, les microglies deviennent arrondies, avec perte de leurs ramifications (cellule à droite). L'ingestion des particules magnétiques de nanogadolinium par les microglies permet de visualiser la zone de l'inflammation dans le cerveau en IRM.



Ces études sont faites actuellement chez l'animal en préclinique mais des études préliminaires ont aussi permis de visualiser la neuroinflammation du cerveau chez quelques patients. Ces travaux prometteurs se poursuivent.

## Transplantation cardiaque : Enjeux médicaux, scientifiques et éthiques

**Dr René Ferrera**, Ingénieur Inserm, laboratoire Cardiovasculaire Métabolisme Diabète et Nutrition, CarMeN (Inserm, CNRS, INRAé)

### Historique

Même si des tentatives de greffes ont été rapportées depuis des siècles, les années 1950-1960 sont marquées par des différentes transplantations d'organes abdominaux (rein, foie, pancréas, etc...). Les patients de l'époque ne survivaient que quelques jours à quelques semaines avant rejet du greffon. La première transplantation cardiaque fut réalisée en 1967 par Pr Christiaan Barnard au Cap en Afrique du Sud après avoir appris la technique aux Etats Unis auprès du Pr Norman Shumway. Cet évènement hors normes fut médiatisé dans le monde entier pendant des mois, le patient transplanté surviva 18 jours avec son nouveau cœur.

En France, les tentatives de transplantation cardiaque suivent dès 1968 à Paris (Pr Christian Cabrol) et à Lyon (Pr George Dureau).

En 1970, la ciclosporine, un médicament antirejet, est découverte ce qui va considérablement augmenter la durée de vie des greffons chez des patients transplantés.

La première greffe cœur-poumon est réalisé en 1981 par Pr N. Shumway aux Etats Unis.

### Les difficultés à surmonter pour réaliser une transplantation cardiaque

Comme le cerveau, le cœur est situé dans un endroit protégé par un emballage osseux, ici la cage thoracique et les côtes, ce qui rend difficile son accès. Le patient qui est greffé doit subir une anesthésie et une intubation. Une circulation extracorporelle via une machine est mise en place le temps de l'opération pour maintenir en vie le receveur. Après son prélèvement, le greffon cardiaque est refroidi à 4°C et immergé avec un liquide qui le maintient viable durant le transport vers l'hôpital où se trouve le receveur, ceci dans un délai de 4h. Le cœur est connecté à de très nombreux vaisseaux : il a donc été nécessaire de développer des techniques chirurgicales pour permettre la connexion du nouveau cœur au système circulatoire du receveur. Pour cela, le nouveau cœur est suturé sur les deux oreillettes restées en place du receveur, l'aorte et l'artère pulmonaire. La perte de sang est abondante lors de la chirurgie ce qui peut nécessiter une transfusion sanguine.

### Le parcours des greffons cardiaques

C'est l'agence de Biomédecine qui gère l'attribution des greffons, en fonction de l'état de gravité du malade et du caractère d'urgence et des compatibilités entre le donneur et le receveur. Les greffons sont prélevés chez des personnes en état de mort encéphalique (Maastricht IV) ou chez les donneurs décédés après arrêt circulatoire et interruption des traitements (Maastricht III). Pour un cœur, le temps de transport (par train, avion, voiture) jusqu'au receveur est de maximum 3h. En France 400 à 450 transplantations cardiaques sont pratiquées chaque année contre plus de 3000 greffes de rein.

### La pénurie de greffons cardiaques

Actuellement il y a plus de 1000 patients en liste d'attente pour une greffe cardiaque (plus de 28000 tous organes confondus) alors que le nombre de greffés cardiaques restent stables à environ 400 greffes par an (près de 5500 greffes tous organes confondus par an). Les personnes meurent donc en liste d'attente faute de greffons disponibles. De plus, chaque année, 70 000 patients meurent d'insuffisance cardiaque, parmi eux 2000 à 5000 malades pourraient être candidat à une transplantation cardiaque.

L'objectif du plan greffe national 2017-2021 était de dépasser les 7000 greffes par an mais cet objectif n'est pas atteint. Quelles seraient les solutions pour tenter d'y arriver ?

### Les enjeux éthiques de la pénurie d'organes

La pénurie d'organes conduit à l'existence d'un marché parallèle de vente d'organes, notamment pour le rein, qui peut être acheté à l'étranger au marché noir. Le comité éthique insiste pourtant sur le principe qu'il n'est pas possible de vendre une partie de son corps, celui-ci étant sacré et inaliénable. Qui peut autoriser un prélèvement d'organes et comment concilier le respect du mort et de sa famille et la possibilité de sauver des vies ? La loi Caillavet de 1976 énonce les deux principes fondamentaux du don d'organes : le **consentement présumé du donneur**, excepté s'il a fait opposition de son vivant, et **seule l'opinion de la personne décédée compte**. Selon un sondage de l'Agence de Biomédecine, 20% des français sont opposés au don d'organes. Or le refus au don des familles est de 40%. Cette différence est liée à une **méconnaissance à différents niveaux** : méconnaissance du souhait de la personne disparue, méconnaissance en ce qui concerne l'utilisation des organes et méconnaissance de la position des religions sur le don d'organes.

### Comment résoudre la pénurie d'organes ?

- *Les solutions « sociétales »*

L'agence de Biomédecine insiste sur **une éducation du public** afin que celui-ci connaisse l'opinion de ses proches en ce qui concerne le don d'organes. A noter que les **associations de patients greffés** œuvrent aussi dans ce sens au travers de leurs interventions multiples auprès de publics variés pour faire connaître le don d'organes.

Les critères d'âge pour le don d'organes ont été étendus et aujourd'hui le don d'organes est possible à tout âge. C'est l'état de l'organe lors du décès qui est le critère retenu pour le prélèvement ou non.

- *La recherche et les solutions scientifiques*

4 solutions sont envisageables pour combattre la pénurie de greffons cardiaques.

- **Les organoïdes** : l'objectif est d'obtenir des amas de cellules cardiaques en culture, à partir de cellules souches qui vont se différencier en cellules cardiaques, puis de réinjecter ces cellules souches différenciées dans le cœur défaillant. Ces travaux de recherche sont en cours.
- **Les xéno greffes** : Les organes à transplanter sont prélevés dans une autre espèce que l'homme. Des cœurs de porc modifiés génétiquement pour être plus compatibles au niveau immunitaire ont pu être transplantés chez le singe avec une survie de 6 mois. Chez l'homme, deux expériences de xéno greffes ont été tentées aux USA, toujours à partir de porcs modifiés génétiquement pour être plus compatibles avec l'homme. La première transplantation a eu lieu en 2022 sur un patient en fin de vie, la survie a été de 2 mois. La 2<sup>ème</sup>, en 2023, a permis une survie de 6 semaines du patient. Les xéno greffes, une fois optimisées, pourraient être une source abondante d'organes à destination des patients en attente de greffe.
- **Le cœur artificiel** : Inventé par le cardiologue français **Alain Carpentier**, le cœur artificiel CARMAT est en phase d'étude chez l'homme. Il s'agit d'un **cœur « total », entièrement implantable**, destiné aux patients en phase d'insuffisance cardiaque terminale. Trois études cliniques ont été réalisées chez l'homme, la dernière (étude EFICAS) a repris en 2023 après une phase de d'amélioration des composants. Cette étude réalisée intégralement en France est encore en cours et elle a pour objectif d'atteindre une durée de survie de 6 mois avec ce cœur artificiel, ou d'avoir une transplantation cardiaque réussie dans les 6 mois suivant l'implantation.
- **Augmenter les allogreffes** : Dans les allogreffes, le cœur provient d'un donneur humain en état de mort cérébrale (Maastrich IV) ou pour lequel les traitements qui maintenaient le patient en vie sont arrêtés (Maastrich III). Actuellement, le temps maximum entre le prélèvement du greffon cardiaque et la transplantation chez le receveur est de 4h. Cette durée courte limite les transplantations possibles en raison des contraintes géographiques. **Donner du temps de survie supplémentaire au cœur prélevé** permettrait de parcourir de plus grandes distances, par exemple à l'étranger ou dans la France d'outre-mer. C'est le projet sur lequel travaille le Dr Ferrera avec la mise au point du **système INOVAGRAFT à Lyon** qui est une « boîte » de transport améliorée pour le greffon cardiaque qui est perfusé dans un liquide de conservation froid.

Pour en savoir plus en image sur Inovagraft\_ : <https://www.youtube.com/watch?v=nCLxC-hqc8A>

Un grand merci à nos trois intervenants pour leurs présentations très claires et pour leurs échanges avec le public présent. Merci à la mairie du 7<sup>ème</sup> arrondissement de Lyon qui nous a à nouveau accueilli dans la très belle salle des mariages. Et enfin merci aux associations de patients, aux malades qui se sont exprimés et à l'ensemble du public présent. Nous vous retrouverons en 2025 pour une nouvelle édition du cycle « Santé Vasculaire et Cardiaque ».

Rédaction : Claudie Lemerrier, chercheuse Inserm, Relations avec les Associations, délégation Inserm AuRA

Relecture et corrections: Laura Mechtouff, Marlène Wiart, René Ferrera