

Après l'infarctus, réparer les dégâts

CARDIOLOGIE | Plusieurs stratégies innovantes sont à l'étude pour protéger ou restaurer les tissus lésés après une crise cardiaque. L'une d'elles cible le système immunitaire

FLORENCE ROSIER

Dans les grandes crises, le cœur se brise ou se bronze», observait Balzac. Comment, dans ce séisme interne qu'est l'infarctus du myocarde, privilégier la seconde option ? C'est l'enjeu de nombreuses recherches visant à préserver ou réparer le muscle cardiaque endommagé par l'infarctus, ce tissu ayant été privé d'oxygène à la suite de l'obstruction de l'une des artères qui l'irriguent par un caillot sanguin.

« Les grands principes du traitement de l'infarctus n'ont pas changé depuis quinze ans, estime Ziad Mallat, professeur de médecine cardio-vasculaire à l'université de Cambridge (Royaume-Uni). Pour accomplir de nouveaux progrès, il faut trouver d'autres cibles thérapeutiques. » Avec son équipe Inserm, à l'hôpital européen Georges-Pompidou (Paris), il a publié, le 15 septembre dans *Nature Medicine*, une étude qui offre une cible inédite : le système immunitaire.

Son travail montre que chez la souris, après un infarctus, le manque d'oxygène (« ischémie ») active des cellules de l'immunité qui jouent un rôle délétère : les lymphocytes B. Ceux-ci attirent alors sur les lieux de l'infarctus d'autres cellules immunitaires qui aggravent les dégâts. « Lorsque nous enlevons ou inactivons ces lymphocytes B chez l'animal, nous réduisons la taille de l'infarctus et nous améliorons la jonction cardiaque, son ancrage dans le myocarde. Nous avons des indices de l'existence de mécanismes similaires chez l'homme. »

On dispose déjà d'un anticorps qui neutralise les lymphocytes B, le rituximab, pour traiter certains cancers ou maladies auto-immunes. Le chercheur propose d'en évaluer les effets chez l'homme lors de la phase aigüe de l'infarctus – en plus du traitement habituel.

« Les grands principes du traitement de l'infarctus n'ont pas changé depuis quinze ans »

ZIAD MALLAT

professeur de médecine cardio-vasculaire à Cambridge

Le traitement classique de l'infarctus consiste en une double intervention, qui doit être la plus précoce possible. Le patient reçoit d'abord des médicaments qui fluidifient le sang (antiagrégant plaquettaire et anticoagulant). Puis le cardiologue pratique une désobstruction de l'artère bouchée. Pour cela, il introduit dans l'artère, par cathétérisme, un ballonnet qu'il gonfle ensuite sur le site obstrué (angioplastie). Lors de cette reperfusion, il pose généralement un minirressort, ou stent, qui maintient l'artère dilatée. Si cette intervention n'est pas rapidement réalisée, des médicaments fibrinolytiques (qui détruisent le caillot) sont injectés.



Artère coronarienne en microscopie électronique.

COSMOS

En vingt ans, la mortalité cardio-vasculaire a été réduite de moitié en Europe. « Ce progrès reflète trois avancées, explique le professeur Gilles Montalescot, cardiologue interventionnel à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris). Un meilleur traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire, comme le tabagisme ou le cholestérol. Une meilleure prise en charge des patients par les SAMU, les réseaux de soins et les centres consacrés à l'infarctus, facilitant un accès rapide aux techniques de revascularisation. Et une amélioration de ces techniques. » Reste que l'infarctus du myocarde frappe encore chaque année 120 000 personnes en France, entraînant plus de 18 000 décès.

Contre ce fléau résiduel, les chercheurs rivalisent d'imagination. Le 17 août, la revue *The Lancet* dressait un panorama de leurs travaux, distinguant notamment trois voies de progrès potentiels : améliorer les techniques de reperfusion, protéger le tissu cardiaque ou le réparer dans les jours ou mois qui suivent l'infarctus.

« Il existe aujourd'hui des stents spécifiques », indique Gilles Montalescot. Deux d'entre eux sont déjà disponibles : l'un piège le caillot responsable de l'infarctus pour éviter qu'il rebouche l'artère. L'autre, composé d'un métal qui se dilate, s'ajuste précisément à la taille de l'artère. Chez les patients ayant reçu ces stents, les registres suggèrent une mortalité réduite.

Mais la revascularisation n'est pas dénuée d'effets secondaires : « L'apport soudain en oxygène peut aggraver la nécrose cardiaque », explique le professeur Michel Ovize, cardiologue à l'hôpital Louis-Pradel de Lyon. De nombreux

essais ont tenté de réparer ces dégâts collatéraux, mais la revue *The Lancet* en dresse un inventaire négatif. Avec son équipe Inserm, Michel Ovize s'intéresse à une autre molécule administrée lors de la reperfusion : la ciclosporine (un immunosuppresseur utilisé contre les rejets de greffe). « En 2008, dit-il, nous avons montré l'intérêt de cette approche chez 60 patients. La ciclosporine diminuait la taille de la zone nécrosée. » Il conduit aujourd'hui un essai clinique européen chez 1 000 patients.

En aval de la reperfusion, peut-on favoriser la régénération du muscle cardiaque lésé ? Les greffes de cellules souches ont suscité un vif engouement... que la revue *The Lancet* refroidit par un bilan décevant. « On a longtemps cru que les cellules souches pourraient remplacer les cellules cardiaques détruites, mais 90 % des cellules greffées meurent après quelques jours, relève le professeur Philippe Menasché, chirurgien cardiaque à l'hôpital européen Georges-Pompidou. On observe pourtant quelques bénéfices sur la fonction cardiaque. D'où l'hypothèse que ces cellules libèrent des molécules stimulant des voies de réparation endogène. Et l'idée d'administrer un cocktail de ces molécules reproduisant cet effet. »

L'espoir pourrait venir des micro-ARN, ces petits acides nucléiques non codants. « Deux micro-ARN isolés induiraient, in vitro, l'entrée dans un cycle de multiplication active de cellules cardiaques adultes de souris », précise la revue *The Lancet*. Publiée le 8 septembre dans *Nature Biotechnology*, une autre étude fait appel à un ARN-messager synthétique, codant un facteur de croissance vasculaire (VEGF A). Chez la sou-

ris, une seule injection de cet ARN dans le muscle cardiaque, après infarctus, déclenche la formation de nouvelles cellules cardiaques.

En attendant l'éventuelle concrétisation de ces recherches, des progrès subtils dans la pratique quotidienne se font jour. En témoigne l'étude *Accoast* publiée le 12 septembre dans le *New England Journal of Medicine* par Gilles Montalescot. Elle concerne la prise en charge des « menaces d'infarctus » : l'infarctus se manifeste généralement par une douleur thoracique intense et persistante, alors que les « préinfarctus » se traduisent par une douleur intermittente.

« Depuis quinze ans, les recommandations sur l'utilisation des antiagrégants dans la menace d'infarctus n'ont guère changé », note Gilles Montalescot. Elles préconisent d'administrer à tous les patients, dès le diagnostic posé, un antiagrégant plaquettaire. Le lendemain, le patient passe un examen des artères coronaires (coronographie) qui détermine s'il doit ou non bénéficier d'une angioplastie.

Cette étude a été conduite chez 4 033 patients ayant présenté un syndrome de menace d'infarctus, dans 19 pays. Après tirage au sort, la moitié des patients recevaient tout de suite l'antiagrégant. Les autres attendaient les résultats de la coronographie et ne recevaient ce médicament qu'en cas d'angioplastie. Au septième jour, « le taux d'hémorragie était doublé dans le groupe traité immédiatement par l'antiagrégant, alors qu'aucun bénéfice clinique n'était observé », résume Gilles Montalescot. Il ne faut donc plus administrer ce médicament à l'aveugle, mais le réserver à ceux [les deux tiers] qui doivent subir une angioplastie. ■