

**UNIVERSITE MOHAMMED V RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

ANNEE : 2016

THESE N° :382

**LA CHIRURGIE CONSERVATRICE DE LA RACINE
AORTIQUE : GÉNÉALOGIE D'UN CONCEPT, HISTORIQUE
ET CE QUE NOUS RÉSERVE LE FUTUR**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle KONZI KASSANG MANZAMA-ESSO

Née le 25 juin 1991 à KARA TOGO

MÉDECIN INTERNE DU CHU IBN SINA RABAT

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Maladies annulo-ectasiantes, racine aortique, chirurgie conservatrice, bio-engineering.

JURY

Mr. A. BOULAHYA

Professeur de Chirurgie Cardio-Vasculaire

PRESIDENT

Mr. R. SAYAH

Professeur de Chirurgie Cardiaque

RAPPORTEUR

Mr. A. BENOMAR

Professeur de Neurologie

Mr. Y. BJIJOU

Professeur Agrégé d'Anatomie

Mme. N. DOGHMI

Professeur de Cardiologie

JUGES



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Ophthalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophthalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophthalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa

Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *

Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique



Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie



Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique


*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

9 JAN 2015





Dédicaces



« Dans tout ce qu'on entreprend, il faut donner les deux tiers à la raison, et l'autre tiers au hasard. Augmentez la première fraction, et vous serez pusillanime. Augmentez la seconde, vous serez téméraire. »

Napoléon Bonaparte-Extrait du Mémorial de Saint-Hélène



A mon père,

Tu es et tu resteras pour moi un modèle à suivre. Tu n'as cessé de m'inculquer de belles valeurs comme la discipline, le travail et la rigueur et surtout la persévérance tout en m'entourant d'amour et de bienveillance. Durant toutes ces années tu n'as ménagé aucun sacrifice pour que j'arrive au meilleur de moi-même. Je te dédie ce travail, reçois le comme l'expression de ma plus profonde gratitude. Il représente une étape importante dans le chemin que tu as tracé pour moi, le chemin au bout duquel je souhaite être à la hauteur de tes espérances.

Puisse Dieu te garder longtemps auprès de nous pour que nous puissions te rendre pleinement fiers de nous.





A ma mère,

Tu es pour moi comme une oasis au milieu d'un désert. Tu as toujours su trouver les mots pour me rassurer et me réconforter durant toutes ces années. Tu représentes la tendresse incarnée. Toutes ces prières que tu as faites pour moi, Maman, portent aujourd'hui leurs fruits. Depuis le tout début tu m'as façonnée et éduquée avec amour et dévouement. Je te dédie ce travail comme un modèle de réussite de l'éducation que tu m'as donnée. Je souhaite plus que tout arriver un jour à être digne de tous les efforts que tu as faits pour moi.

Que Dieu t'accorde son souffle pour que tu continues à nous guider et nous aimer comme tu le fais.





A mes frères et sœurs,

Emmanuel, Bénédicte, Elsa, Erica et Inès

Vous êtes pour moi une source de motivation inouïe. J'ai abattu ce travail durant toutes ces années en espérant vous transmettre à chaque fois la notion du travail bien fait et de la persévérance. Vous m'avez soutenue durant ce parcours, chacun à sa façon et vous avez aussi une part de mérite dans ce travail. C'est avec tout mon amour que je vous le dédie.

Que Dieu vous protège et vous réserve le meilleur avenir qui soit.





A Achraf,

Je reprends cette citation de Montesquieu qui illustre parfaitement notre amitié.

« Ce ne sont pas seulement les liens du sang qui forment la parenté, mais ceux du cœur et de l'intelligence »

Notre aventure n'est qu'à son début.

A mes amis,

Ce long parcours a été jalonné de beaux et de mauvais moments. Les beaux moments étaient ponctués par votre présence et vos éclats de rire ; et dans les mauvais moments vous saviez être ceux sur qui je pouvais compter pour retrouver le sourire. Je vous remercie infiniment et que nos amitiés respectives perdurent.

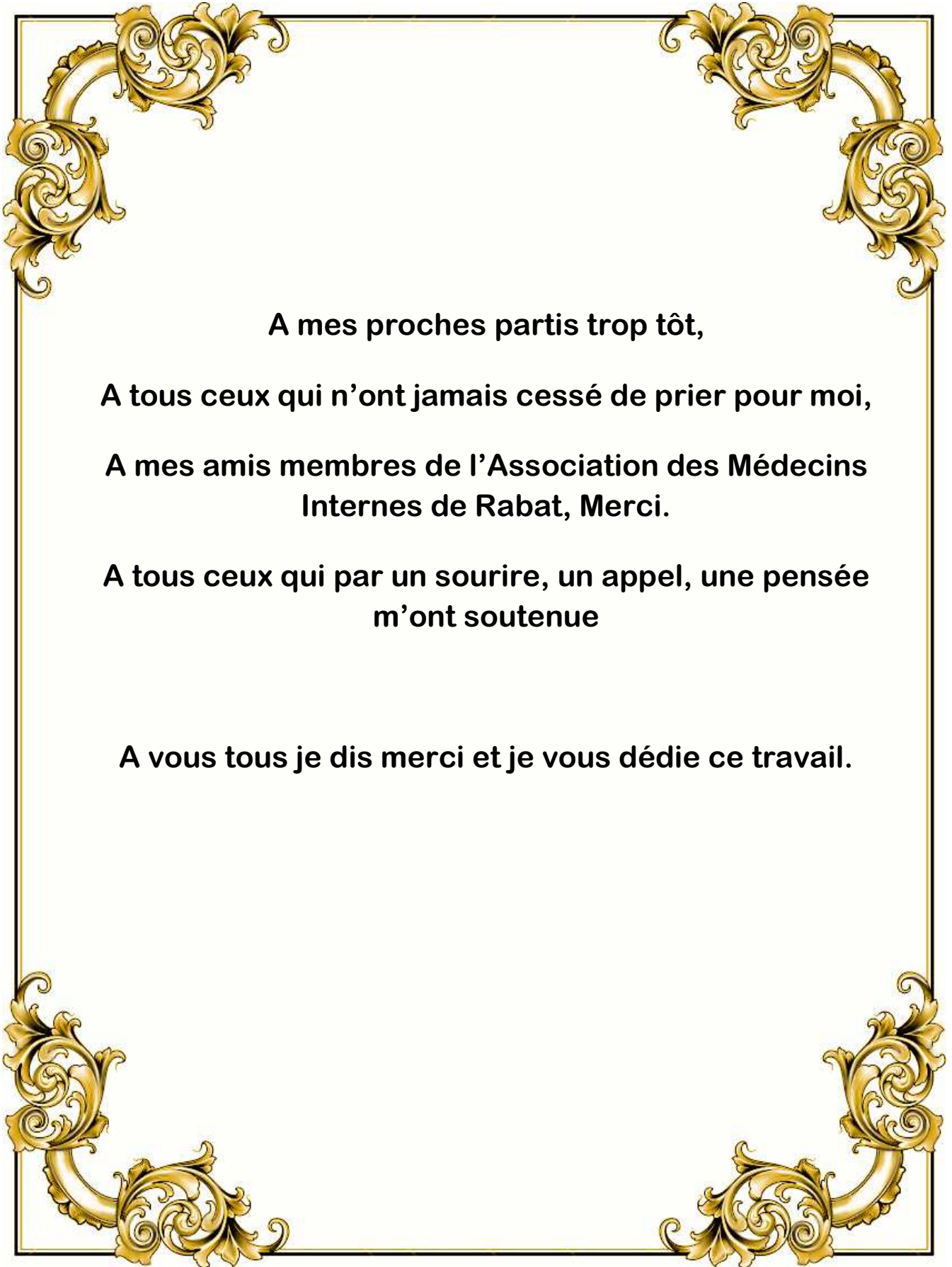
A tous mes anciens du Maroc et d'ailleurs,

Je vous remercie infiniment pour les conseils que vous n'avez cessé de me prodiguer. Vous avez su

me faire profiter de votre expérience tout le long de mes études.

Que Dieu vous rende vos bienfaits au centuple.





A mes proches partis trop tôt,

A tous ceux qui n'ont jamais cessé de prier pour moi,

**A mes amis membres de l'Association des Médecins
Internes de Rabat, Merci.**

**A tous ceux qui par un sourire, un appel, une pensée
m'ont soutenue**

A vous tous je dis merci et je vous dédie ce travail.

Remerciements

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Pr BOULAHYA,

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Votre compétence ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.

À NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Pr SAYAH,

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier cette thèse. Vous nous avez guidés tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves et vos qualités professionnelles ont été un enseignement complémentaire pour notre vie professionnelle et privée. De plus votre esprit visionnaire et créatif dans votre discipline témoigne de l'amour pour le métier qui doit guider chaque médecin dans sa carrière.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Pr BENOMAR,

C'est pour nous un immense honneur de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles

Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre reconnaissance pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Pr BJIJOU,

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veillez accepter l'expression de notre profond respect et notre sincère reconnaissance.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Pr DOGHMI,

Votre présence dans ce jury témoigne de l'importance que vous accordez à chacun de vos étudiants. Permettez-nous de vous remercier pour l'amabilité d'avoir accepté de faire partie de nos juges et de vous exprimer notre profonde admiration.

**AU PERSONNEL DU LABORATOIRE DE MICRO-
ANATOMIE DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE DE RABAT,**

Merci de nous avoir ouvert vos portes. Vous nous avez été
d'une grande aide dans la réalisation de cette thèse.

AUX CHEFS DE SERVICE

De la Réanimation Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants de
Rabat,

De la Réanimation des Urgences Chirurgicales de l'Hôpital
Ibn Sina,

Du Pôle gynéco-mammaire de l'Institut National d'Oncologie,

De la Chirurgie Plastique et Réparatrice de l'Hôpital Ibn Sina

Je vous suis reconnaissante de la prise en charge et de la
qualité de formation dont j'ai bénéficié auprès de vous
pendant mon cursus d'Interne du CHU.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE I : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE.....	5
I. La racine aortique : Anatomie descriptive	6
A. Généralités	6
B. Les différents éléments de la racine aortique :	16
C. Rapports de la racine aortique :	17
D. Les diamètres de la racine aortique :	24
II. La racine aortique : Physiologie	27
A. Dynamique passive de la racine aortique	28
B. Dynamique active de la racine aortique :.....	30
PARTIE II: MICROSTRUCTURE-EMBRYOLOGIE-MECANOBIOLOGIE.....	36
III. La racine aortique : Microstructure et biologie.....	37
A. L'anneau aortique :	37
B. Les commissures :.....	37
C. Les triangles sous commissuraux :	37
D. Les sinus de Valsalva :.....	37
E. La jonction sino-tubulaire :.....	38
F. Les sigmoïdes :	38
1. La matrice extracellulaire (MEC) :.....	41
2. Les cellules interstitielles :.....	43
3. Les cellules endothéliales :.....	47
IV. La racine aortique : Embryologie et mécanotransduction	51
A. Embryologie.....	51
B. Mécanotransduction.....	53
V. Mécanobiologie de la valve aortique :.....	55
A. Les bases de la mécanobiologie :.....	55

B. Particularités des cellules endothéliales et interstitielles de la racine aortique :	57
1. Les cellules endothéliales	57
2. Les cellules interstitielles :.....	59
C. Implication dans la pathologie dystrophique de la racine aortique :	61
D. Implications dans la bicuspidie aortique :.....	67
PARTIE III: PATHOGENESE	69
VI. Pathogène de la racine aortique ; la nécessité d'une solution biologique :	70
A. Les étiologies congénitales :	72
1. La bicuspidie aortique :	73
2. Les maladies annulo-ectasiantes.....	76
B. Les étiologies acquises :	80
PARTIE IV: CHIRURGIE CONSERVATRICE DE LA RACINE AORTIQUE :	
Généalogie et Historique.....	82
VII. - Principes de la chirurgie conservatrice de la racine aortique:	83
A. Pourquoi réparer ?.....	84
B. Chez qui réparer ?.....	84
VIII. Quand la chirurgie s'en mêle ou réparer l'anatomie	87
A. Prélude historique :	87
B. Evolution des techniques chirurgicales de conservation de la racine aortique.....	88
1. Technique de Re Implantation selon David et Feindel (1992) TD I	88
2. Technique de Remodeling selon Yacoub (1993) :	92
3. « Re Implantation » versus « Remodeling » (1995) Feindel et Boss TD II	96
4. Re Implantation de la racine aortique avec pseudo reconstruction des sinus : technique de Seattle (1995).....	98
5. Remodeling de la racine aortique avec mobilisation de l'anneau aortique TD III (1996).....	100
6. « Sino-tubular ridge reconstruction » (2002) TD IV et V et Miller I :	101

7. Remodeling de la racine aortique avec stabilisation de l'anneau aortique et de la jonction sino-tubulaire Hopkins I :	102
8. L'ère contemporaine :	103
PARTIE IV: CE QUE NOUS RESERVE LE FUTUR.....	116
IX. Ce que le futur nous réserve : les nouveaux paradigmes de la chirurgie conservatrice de la racine aortique.....	117
A. La conception de prothèses par informatique computationnelle :	118
B. Le bio engineering : la conception de matériel valvulaire sur mesure	124
1. Matrices cellulaires décellularisées puis repeuplées « Decell-Recell » :	127
2. Tissue engineering avec l'utilisation de matrices synthétiques biodégradables :..	133
3. Le tissue engineering basé sur des protéines biologiques :	134
4. La culture in vivo de tissu valvulaire.....	135
5. Le tissue engineering utilisant des matrices hybrides :	135
6. La bio impression de valves 3D assistée	135
7. Les cellules utilisées dans le tissue engineering :	142
C. Réparer la biologie :	144
1. Les bases de la thérapie génique.....	144
2. Les méganucléases, « scalpels du génome » :	145
3. La thérapie génique par « Hammer Head ribozyme » : cas du syndrome de Marfan :	149
D. La réglementation de la thérapie génique et du tissue engineering :	156
CONCLUSION	

INTRODUCTION

« L'imagination est plus importante que le savoir »[1]

Albert Einstein

Des avancées conceptuelles immenses ont été réalisées dans la compréhension de la physiologie de la racine aortique. Cette dernière apparaît revêtir une incroyable complexité.

Mais cette complexité n'est pas le seul fait des déformations de diamètre et de forme de la racine aortique. Elle est aussi générée par une complexité biologique de chaque instant faisant de la racine aortique une structure vivante de tous les instants s'accommodant des différents stress s'exerçant sur chacun de ses composants.

Ces ajustements biologiques et mécaniques de chaque instant confèrent à la racine aortique une durabilité et une longévité exceptionnelle.

Les changements de forme et de taille des cusps au cours du cycle cardiaque sont sous-tendus par des changements de structure du collagène. Au-delà des modifications de longueur (raccourcissement et allongement) il existe un réarrangement et une réorientation des fibres de collagène.

Cette réorganisation du collagène détermine la direction et la zone où la cusp revêt la plus grande compliance (direction perpendiculaire à l'orientation des fibres de collagène) ou par opposition la zone de plus grande tension (direction parallèle à l'orientation des fibres de collagène). Ce réarrangement interne cyclique des fibres de collagène est régi par des modifications du stress mécanique de tous les instants.

L'objet de cette thèse est de rouvrir le débat sur le sens profond de l'évolution des nouvelles techniques chirurgicales de conservation de la racine aortique au cours de processus pathologiques divers.

Plus que toute chose, il est apparu que la dynamique de la racine aortique est consubstantielle à la stricte interrelation forme-fonction de cette structure.

Ainsi rétablir une forme permettrait de restituer la fonction de cette structure. Plus que jamais la stricte adéquation de différents diamètres de la racine aortique est le garant du bon fonctionnement de cette dernière.

Mais à cette complexité anatomique se sur-imprime une complexité biologique faisant de la racine aortique une entité particulière où le remaniement de structure matricielle et extra-matricielle de la racine aortique est continu et permanent.

La complexité biologique constitue le terreau du tissue-engineering et ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques aussi séduisantes qu'inquiétantes.

Ainsi nous voyons bien que la curiosité du chirurgien ne peut être assouvie qu'en adhérant à d'autres compétences, compétences venant de domaines aussi divers que la biologie, la nanotechnologie ou même l'informatique.

Le renouvellement permanent de la matrice extracellulaire de la racine aortique et des cellules qui la colonisent s'avère être une inscription de l'éphémère au cœur de la vie.

Le tissu engineering est-il alors une façon de s'émanciper de ce logiciel de la vie qui condamne tout organe à une longue et lente détérioration ?

La chirurgie est une discipline en perpétuelle évolution, l'objectif ultime étant d'assurer au patient une prise en charge optimale, le traitement le plus efficace, le plus durable tout en réduisant au maximum les contraintes liées à l'acte chirurgical.

Toutes les innovations dans le domaine de la chirurgie cardiovasculaire en général, et en particulier dans la chirurgie de la racine aortique se sont concrétisées grâce à une meilleure connaissance de son anatomie et de sa physiologie.

Cette connaissance a été mise au service de la créativité des chirurgiens. L'esprit créatif dont font preuve des chirurgiens de grande renommée tels que le Dr Ross, le Dr Yacoub, le Dr David a résulté en diverses procédures chirurgicales dans le traitement conservateur de la pathologie de la racine aortique.

Nous nous devons à ce jour de cultiver cet esprit créatif afin de ne pas tomber dans l'obsolète. Devant les percées impressionnantes de la science contemporaine et les progrès immenses faits grâce à la biologie, la biotechnologie et l'imagerie dans la compréhension du fonctionnement de la racine aortique[2] le chirurgien de notre époque se doit d'intégrer ces outils à ses pratiques quotidiennes.

Il en ressort qu'innover dans ce domaine ne peut se concevoir sans l'appui d'autres disciplines. Cette approche multidisciplinaire de la chirurgie pourrait révolutionner le traitement des atteintes, en particulier dystrophiques, de la racine aortique.

Plus que jamais la créativité est une des valeurs auxquelles doit se référer le chirurgien pour faire de sa discipline un réel patchwork scientifique. Nous devons apprendre des expériences du passé et utiliser toutes les possibilités actuelles comme un tremplin afin de bondir vers un futur meilleur. Notre objectif ultime est d'offrir aux patients un traitement chirurgical moins

invasif, plus sécurisé et surtout personnalisé. La connaissance précise de la racine aortique est un atout majeur dans cette démarche.

Partie I :

ANATOMIE

ET

PHYSIOLOGIE

« L'anatomie descriptive est à la physiologie ce que la géographie est à l'histoire, et comme il n'est pas suffisant de connaître la typographie d'un pays pour comprendre son histoire, il n'est pas suffisant de connaître l'anatomie des organes pour comprendre leurs fonctions »[3]

Claude Bernard

I. LA RACINE AORTIQUE : ANATOMIE DESCRIPTIVE

A. Généralités

La racine aortique représente la chambre de chasse du ventricule gauche et sert de support aux cusps ou sigmoïdes de la valve aortique[4]. Elle occupe une position centrale dans le cœur et a des rapports avec chacune des cavités cardiaques (Fig. 1).

Elle forme le pont entre le ventricule gauche et l'aorte ascendante. La racine aortique elle-même en englobant les cuspidés aortiques s'étend de leurs insertions basales dans le ventricule gauche jusqu'à la jonction sino-tubulaire (Figures 1 et 2).

La jonction anatomique ventriculo-aortique est circulaire et prend forme à l'endroit où le ventricule fournit les parois fibro-élastiques des sinus aortiques. L'anneau ainsi délimité est distinct de la zone d'insertion basale des cuspidés aortiques. Il est traversé par les lignes délimitées par l'insertion des cuspidés sur la longueur du mur aortique. Ces lignes sont semi-lunaires, allant de l'insertion basale dans le ventricule gauche à l'insertion distale au niveau de la jonction sino-tubulaire (Fig.3).

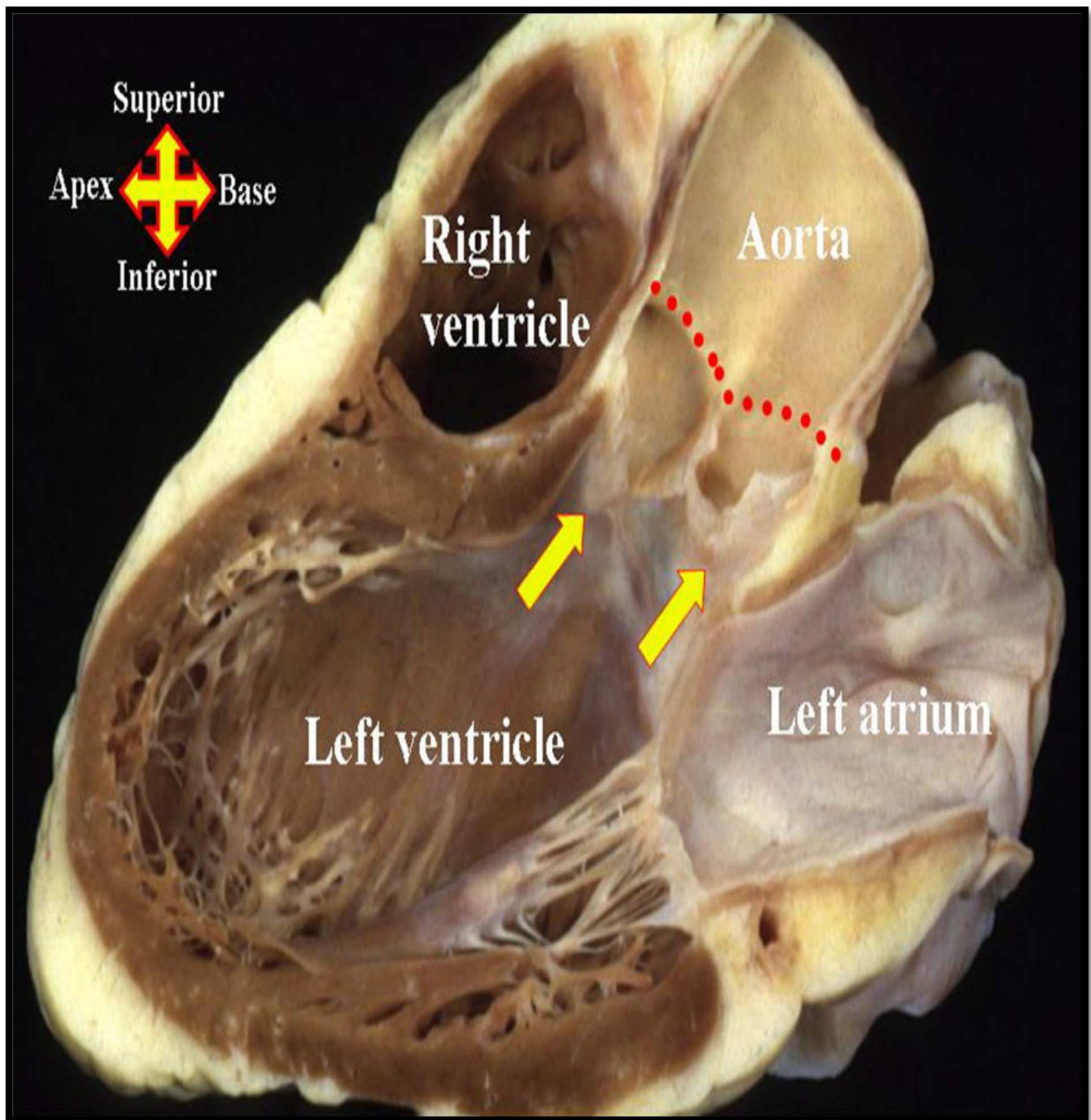


Figure 1: Coupe longitudinale du cœur passant par le ventricule et l'oreillette gauche montrant la localisation de la racine aortique et sa situation centrale dans le cœur.

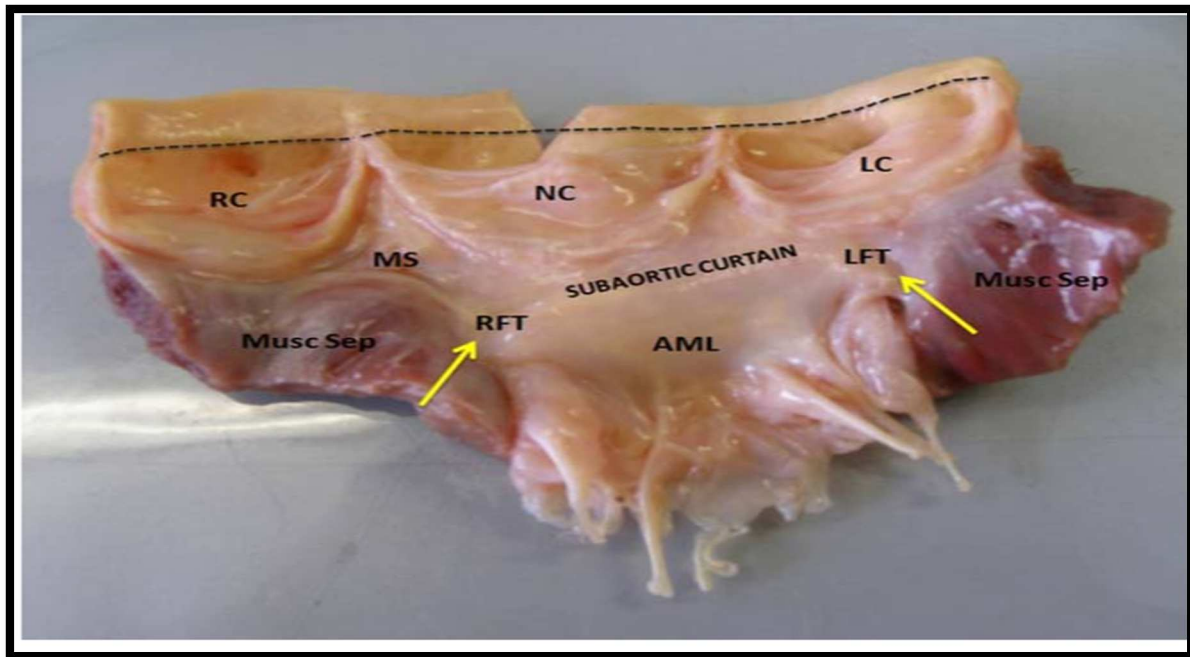


Figure 2 : Photographie d'une racine aortique ouverte et déroulée montrant ses composants (l'anneau, les sigmoïdes, les sinus de Valsalva et la jonction sino-tubulaire (ligne en tirets)) et leurs rapports avec la chambre de chasse du VG. RC : sigmoïde coronaire droite, NC : sigmoïde non coronaire, LC : sigmoïde coronaire gauche LFT:trigone fibreux gauche RFT trigone fibreux droit AML :valvule mitrale antérieure MS : septum membraneux

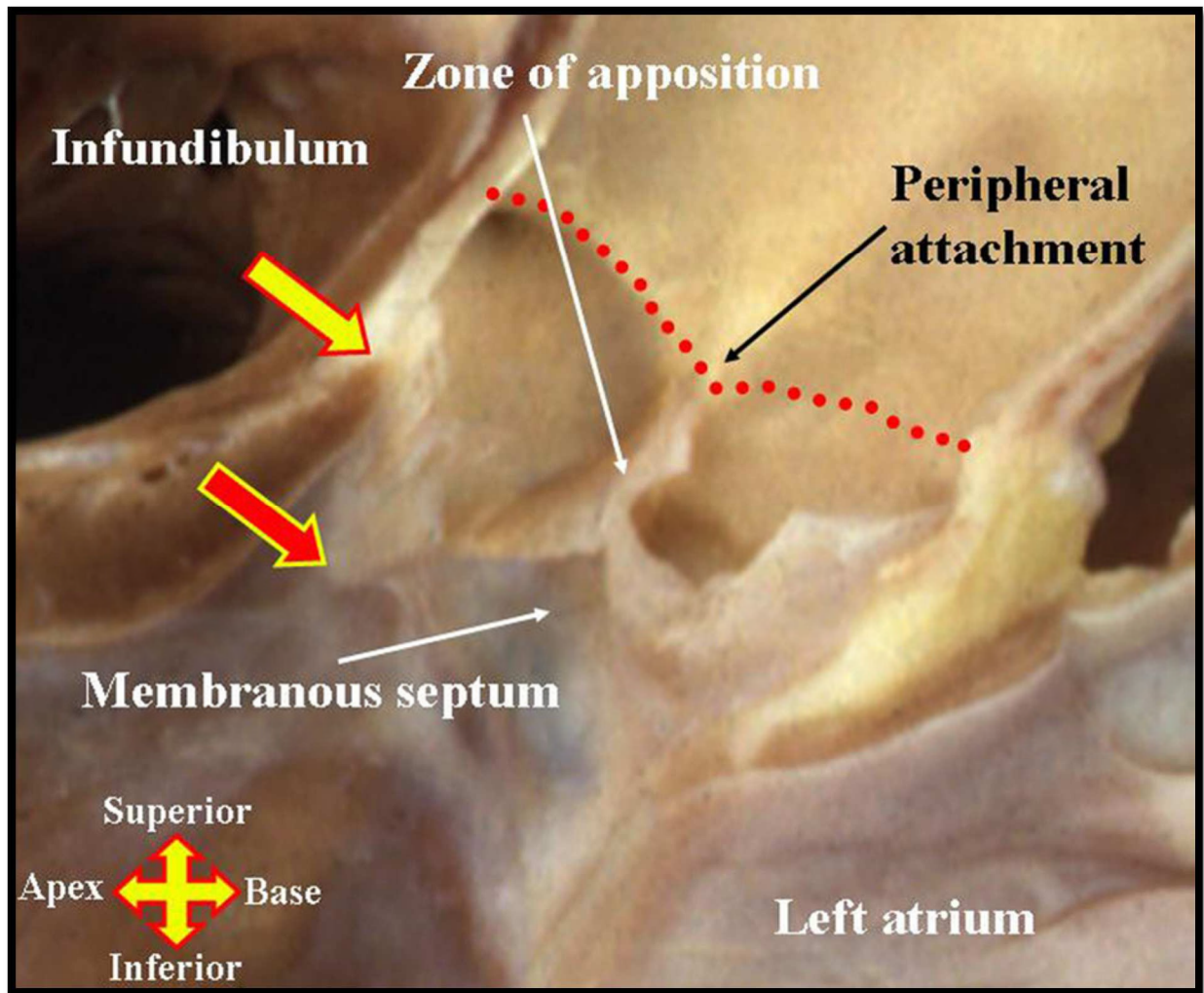


Figure 3 : Coupe longitudinale de la racine aortique montrant l'insertion semi-lunaire des cuspides aortiques. La ligne rouge montre la jonction sino-tubulaire (limite distale de la racine aortique). La flèche rouge désigne l'insertion basale de la cuspide aortique droite délimitant la limite proximale de la racine aortique. La flèche jaune montre la jonction ventriculo-aortique anatomique qui est traversée par les zones d'attaches des cuspides valvulaires.

La racine aortique a une forme cylindrique, ses parois sont formées par les sinus aortiques, les triangles fibreux inter-commissuraux et les deux petits croissants de muscle ventriculaire incorporés à son extrémité proximale (Figures 4 et 5)

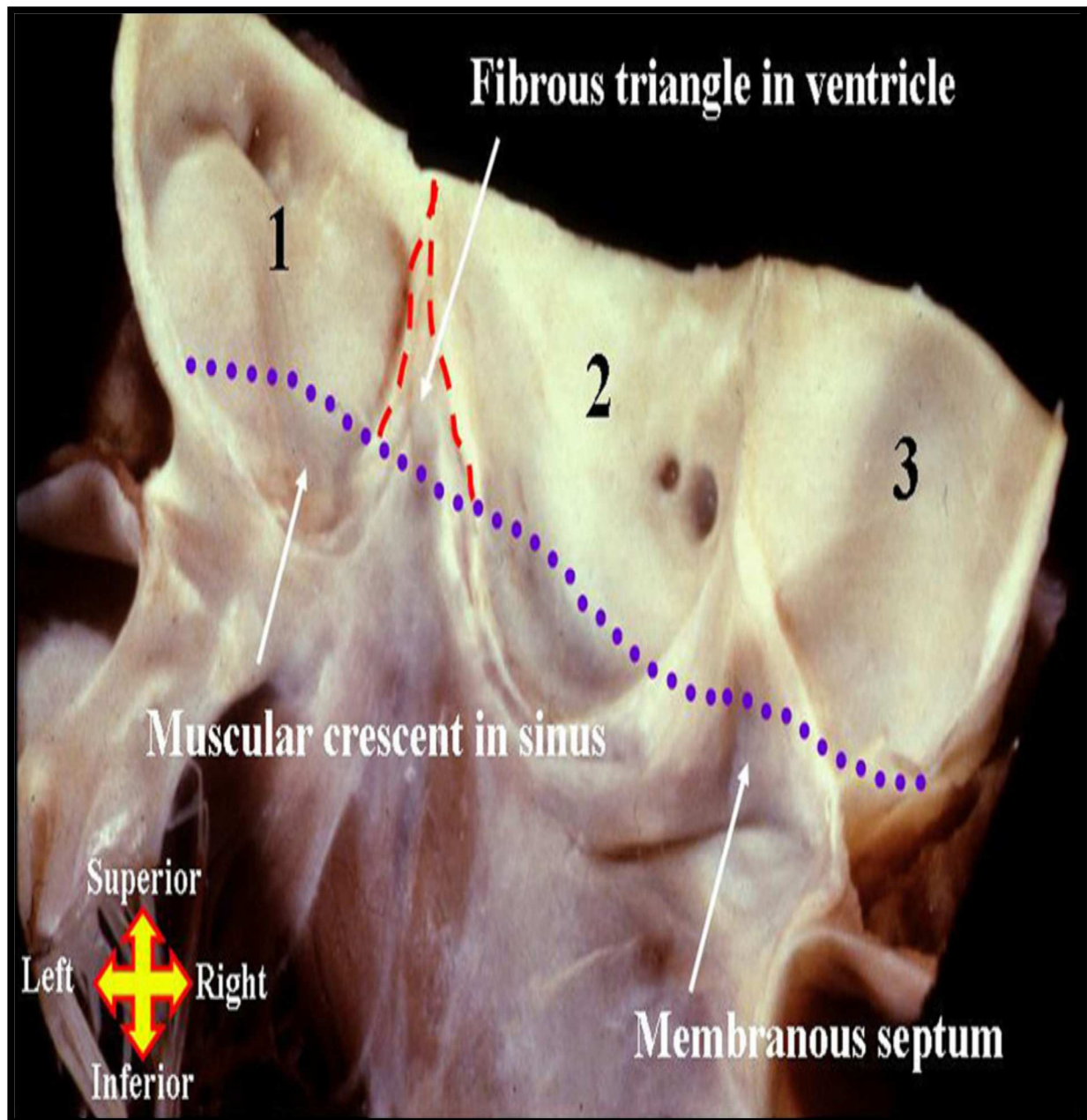


Figure 4 : Racine aortique ouverte et déroulée montrant sa forme cylindrique. Les cuspides ont été retirées. On peut observer leur insertion semi-lunaire. La ligne violette montre la jonction anatomique ventriculo-aortique qui est la zone de contact entre la paroi musculaire du ventricule gauche et le mur aortique marquée par la présence des sinus coronaires droit et gauche (1 et 2). On note pour le sinus non coronaire une continuité entre le mur aortique et le septum membraneux fibreux. Le triangle rouge montre un des triangles inter-commissuraux.

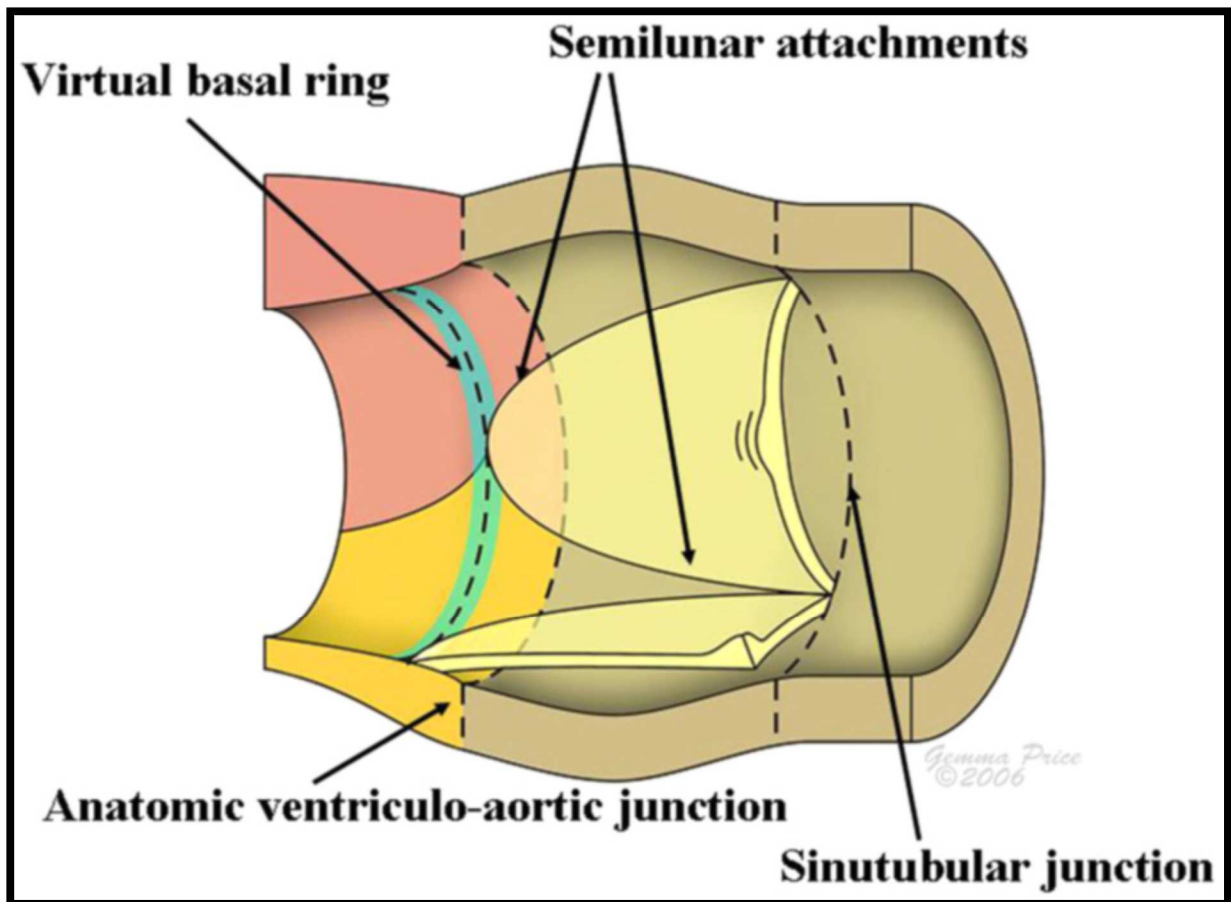


Figure 5 : Schéma d'une racine aortique illustrant la façon dont l'insertion semi-lunaire des cuspides incorpore le mur aortique dans les triangles inter-commissuraux, et le tissu musculaire ventriculaire à la base de chaque sinus aortique coronaire.

Ce sont les insertions semi-lunaires des cuspides qui forment la limite hémodynamique entre le ventricule gauche et l'aorte dans le sens où toutes les structures situées sur la face supérieure de ces insertions sont soumises aux pressions aortiques tandis que celles de la face inférieure sont soumises à des pressions ventriculaires.

Sur le plan fonctionnel les trois sinus aortiques et leurs sigmoïdes sont semblables. Mais sur le plan anatomique ils sont différents.

En effet, deux des trois sinus donnent naissance aux artères coronaires. On les nomme d'après ces artères ; les sinus coronaires droit et gauche donnant naissance respectivement aux artères coronaires droite et gauche. Ces sinus sont majoritairement formés par le mur aortique

(Fig.4). Mais vu le fait que l'insertion semi-lunaire des cuspides traverse la jonction anatomique ventriculo-aortique, un croissant musculaire ventriculaire est incorporé à la base de chacun de ces deux sinus. Le troisième sinus ne donne pas naissance à une artère coronaire, il est donc nommé sinus non coronaire. Il ne comporte pas de croissant musculaire à sa base. Il est formé principalement d'un mur fibreux, sa partie basale faisant partie de la continuité avec la valve mitrale ; une caractéristique importante de la racine aortique (Fig. 6 et 7).

Les zones délimitées par l'insertion basale des sinus aortiques à l'intérieur même du ventricule gauche qui s'étendent jusqu'à la jonction sino-tubulaire sont des extensions triangulaires de la chambre de chasse du ventricule. Ce sont de fines membranes fibreuses du mur aortique.

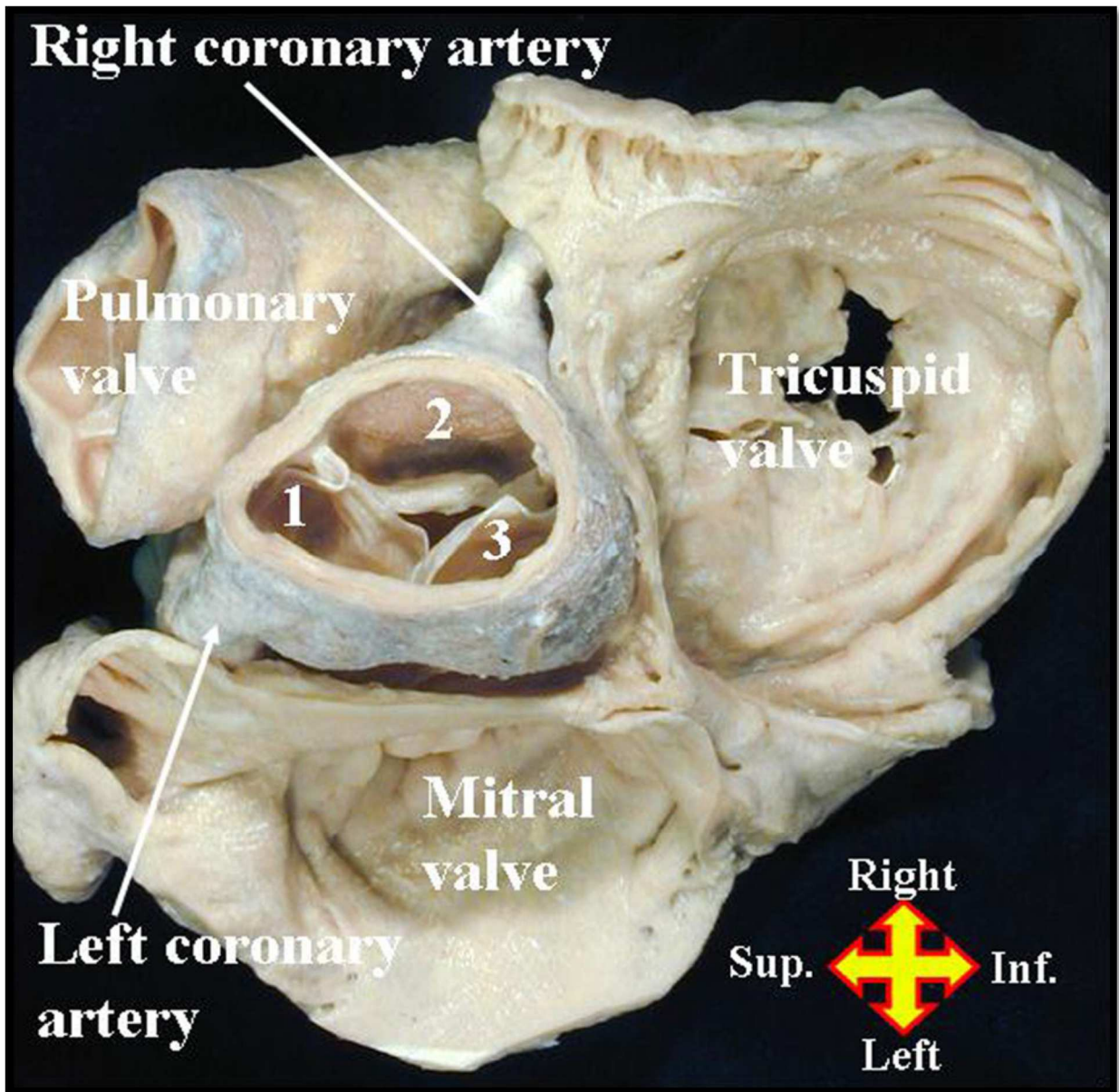


Figure 6 : Image montrant une vue d'en haut du cœur après section des atriums et des troncs artériels : La valve aortique est au centre du cœur. 1 et 2 sont les sigmoïdes aortiques donnant naissance aux artères coronaires gauche et droite. 3 désigne la sigmoïde non coronaire

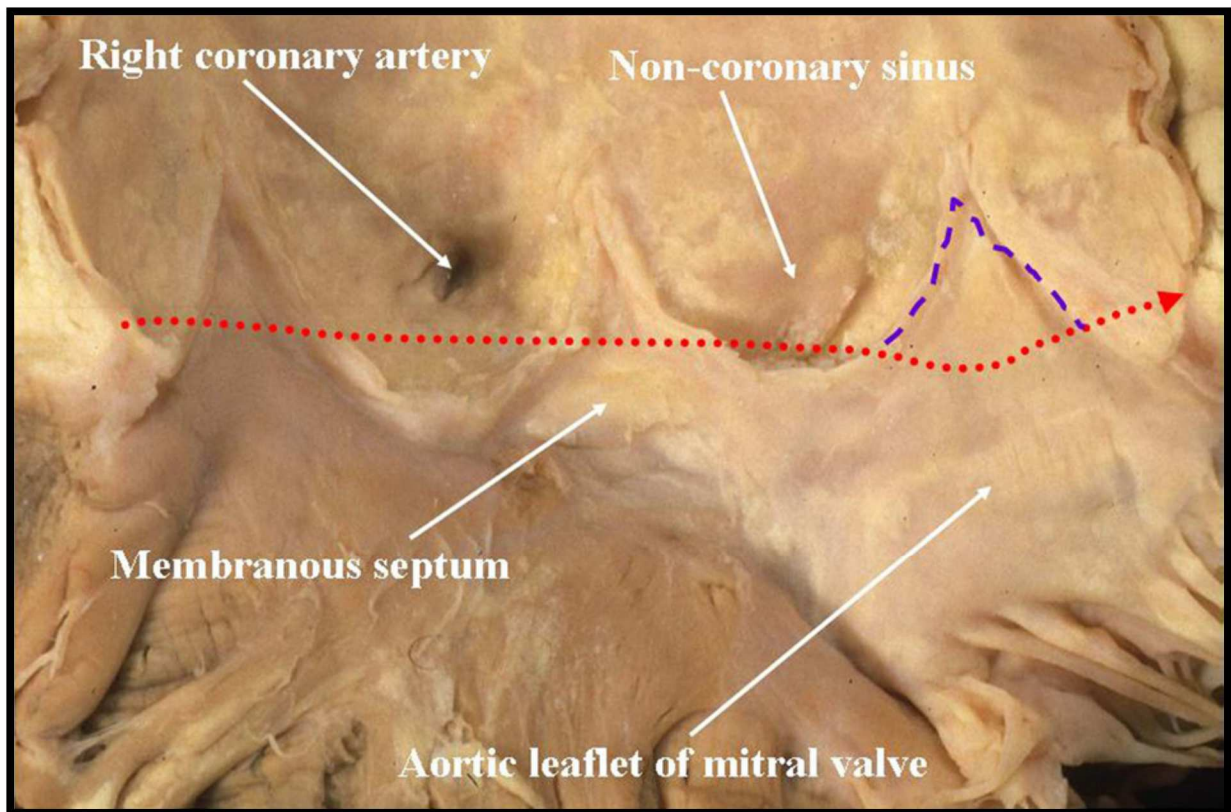


Figure 7 : Image obtenue par une coupe frontale de la racine aortique et résection des cuspides : Le triangle violet montre le triangle inter-commissural entre la cusp coronaire gauche et la cusp non coronaire. Il fait partie de la zone de continuité entre la valve aortique et la valve mitrale. La ligne rouge désigne la limite anatomique ventriculo-aortique.

L'insertion semi-lunaire des cuspides subdivisent la racine aortique en deux étages : l'étage sus-valvulaire et l'étage sous-valvulaire.

L'étage sus-valvulaire comporte les sinus aortiques qui sont des structures aortiques mais qui contiennent des structures ventriculaires à leur base. L'étage sous-valvulaire comporte des structures ventriculaires mais s'étend jusqu'à la jonction sino-tubulaire par les fines membranes fibreuses susmentionnées.

La jonction sino-tubulaire constitue la limite distale de la racine aortique. Les cuspides étant attachées en périphérie à son niveau, la jonction sino-tubulaire fait partie intégrante de la structure de la racine aortique et participe à son fonctionnement. Toute dilatation de la

jonction sino-tubulaire entraîne une dilatation de la valve aortique et donc une insuffisance aortique.

B. Les différents éléments de la racine aortique :

La racine aortique peut donc être définie comme une partie de la chambre de chasse du ventricule gauche qui comporte les cuspidés aortiques, délimitée par la jonction sino-tubulaire en haut et les bases des valvules en bas[5]. Elle comprend les sinus aortiques dits de Valsalva, les cuspidés (appelées aussi cusps ou sigmoïdes) aortiques, les commissures et les triangles inter-commissuraux (Fig. 2).

Les sigmoïdes sont des parties de la racine aortique qui séparent, sur le plan hémodynamique, l'aorte du ventricule gauche. Elles forment la valve aortique. Les cuspidés sont de forme semi-lunaire, définies par leur base implantée sur la paroi aortique (forme en "U") en regard de chaque sinus de Valsalva, leur corps et leur bord libre ; la base mesure 1.5 fois le bord libre ; les commissures sont suspendues au niveau de la jonction sino-tubulaire. Au milieu du bord libre de chaque sigmoïde, il existe un nodule fibreux appelé nodule d'Arantius.

Elles s'insèrent sur le mur de la racine aortique de façon semi-lunaire et la base de la racine aortique est définie par le cercle passant par le Nadir de leurs insertions.

Le terme « anneau aortique » ou « annulus » est fréquemment utilisé pour désigner ce cercle, particulièrement dans la littérature chirurgicale, mais ce terme pourrait être erroné vu qu'il sous-entend l'existence d'une structure circulaire anatomiquement individualisable[6]. Cependant sur le plan échographique ce cercle permet d'évaluer le diamètre de la valve aortique. L'« annulus » est donc une structure virtuelle.

Les trois sinus de Valsalva sont des renflements de la racine aortique en regard des cuspidés ; la coronaire droite part du sinus droit ; la coronaire gauche part du sinus gauche ; le sinus non-coronaire est le plus postérieur.

La jonction sino-tubulaire se situe entre les sinus de Valsalva et l'aorte ascendante. A son niveau sont retenues les commissures de la valve.

Les apex des insertions des sigmoïdes sont situés à la hauteur de la jonction sino-tubulaire.

Les commissures sont définies comme les « structures où les insertions des sigmoïdes

adjacentes sont parallèles sur un court trajet »[6]. En dessous on retrouve des surfaces limitées par les insertions des sigmoïdes appelées triangles inter-commissuraux.

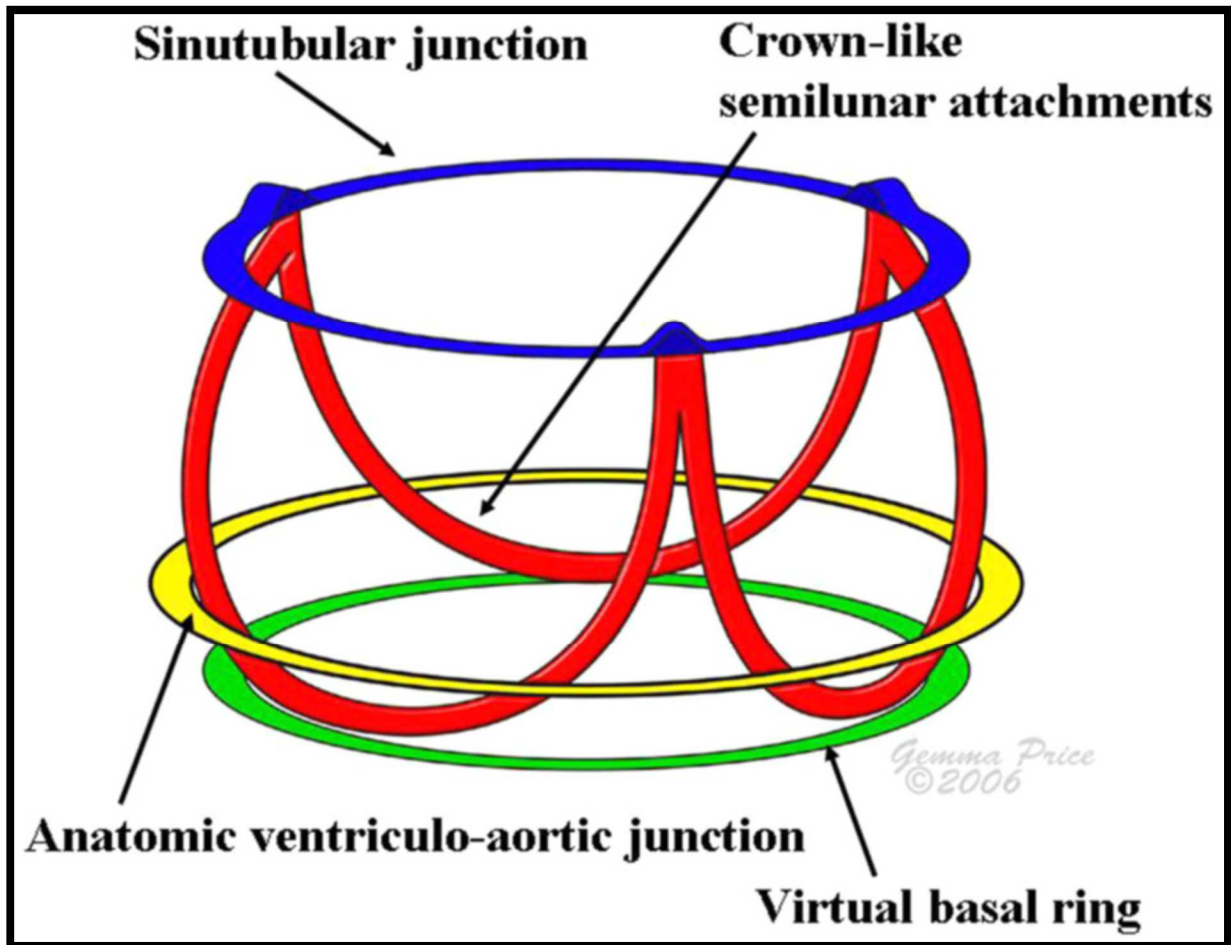


Figure 8 : Schéma montrant une racine aortique simplifiée. L'insertion des sigmoïdes est montrée en rouge et traverse toute la longueur de la racine aortique, depuis la jonction sinotubulaire en bleu jusqu'à l'annulus virtuel en vert. La jonction anatomique est illustrée en jaune.

C. Rapports de la racine aortique :

La racine aortique a une place centrale dans l'anatomie du cœur. Elle entretient des rapports anatomiques avec les quatre chambres cardiaques et ses feuillets sont attachés au squelette du

cœur. Ce dernier est une charpente fibreuse autour des orifices valvulaires qui permet une attache solide au myocarde et aux tissus valvulaires.

Le trigone fibreux droit est une structure triangulaire avec 3 angles :

- Un angle postérieur entre l'anneau mitral et tricuspide
- Un angle antérieur droit qui unit l'anneau aortique et l'anneau de la valve tricuspide et
- Un angle antérieur gauche qui unit l'anneau mitral et aortique.

Le trigone droit se continue par le trigone fibreux gauche entre la commissure qui unit les cuspidés aortiques coronaire gauche et non coronaire, et le feuillet antérieur mitral, définissant la continuité mitro-aortique (Fig.9)

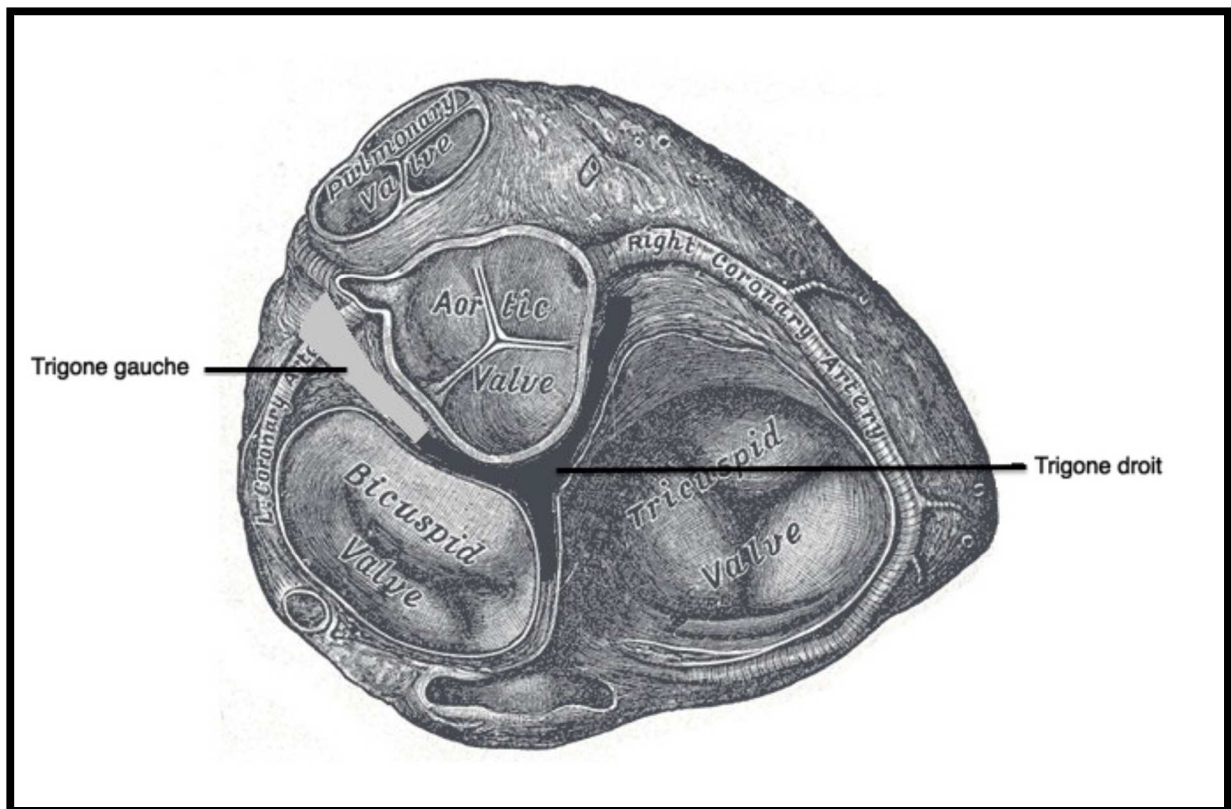


Figure 9 : Base des ventricules exposée par l'ablation des oreillettes.

La racine aortique est située à droite et en arrière de l'infundibulum pulmonaire (fig. 12). L'infundibulum pulmonaire est lui-même un tunnel musculaire qui supporte les valvules pulmonaires. Par contre la valve aortique n'est attachée qu'en partie à la paroi musculaire du ventricule gauche de telle sorte que la valve aortique et la valve mitrale puissent tenir dans l'orifice du ventricule gauche. De plus, la racine aortique est située entre les deux valves atrio-ventriculaires (la valve mitrale et la valve tricuspide). La racine aortique a donc des rapports avec les quatre cavités cardiaques (fig.13).

Ces rapports ont des implications cliniques.

La proximité de la racine avec l'espace inter-atrial antérieur est observée après l'insertion de matériel en vue de fermer un défaut de la fosse ovale. On observe que ce matériel peut éroder l'aorte dans sa partie initiale.

La relation avec l'infundibulum pulmonaire est démontrée par l'extension à son niveau d'infections bactériennes depuis la valve aortique. La relation la plus importante reste celle avec le nœud atrioventriculaire et son faisceau atrioventriculaire. Le nœud, localisé dans le mur de l'atrium droit est relativement distant de la racine aortique. Le faisceau de HIS conducteur pénètre le centre fibreux du cœur et se divise en deux branches à la hauteur du septum interventriculaire (fig. 10 et 11). Le faisceau gauche longe le ventricule gauche et rentre donc en contact avec la racine aortique en dedans et en inférieur.

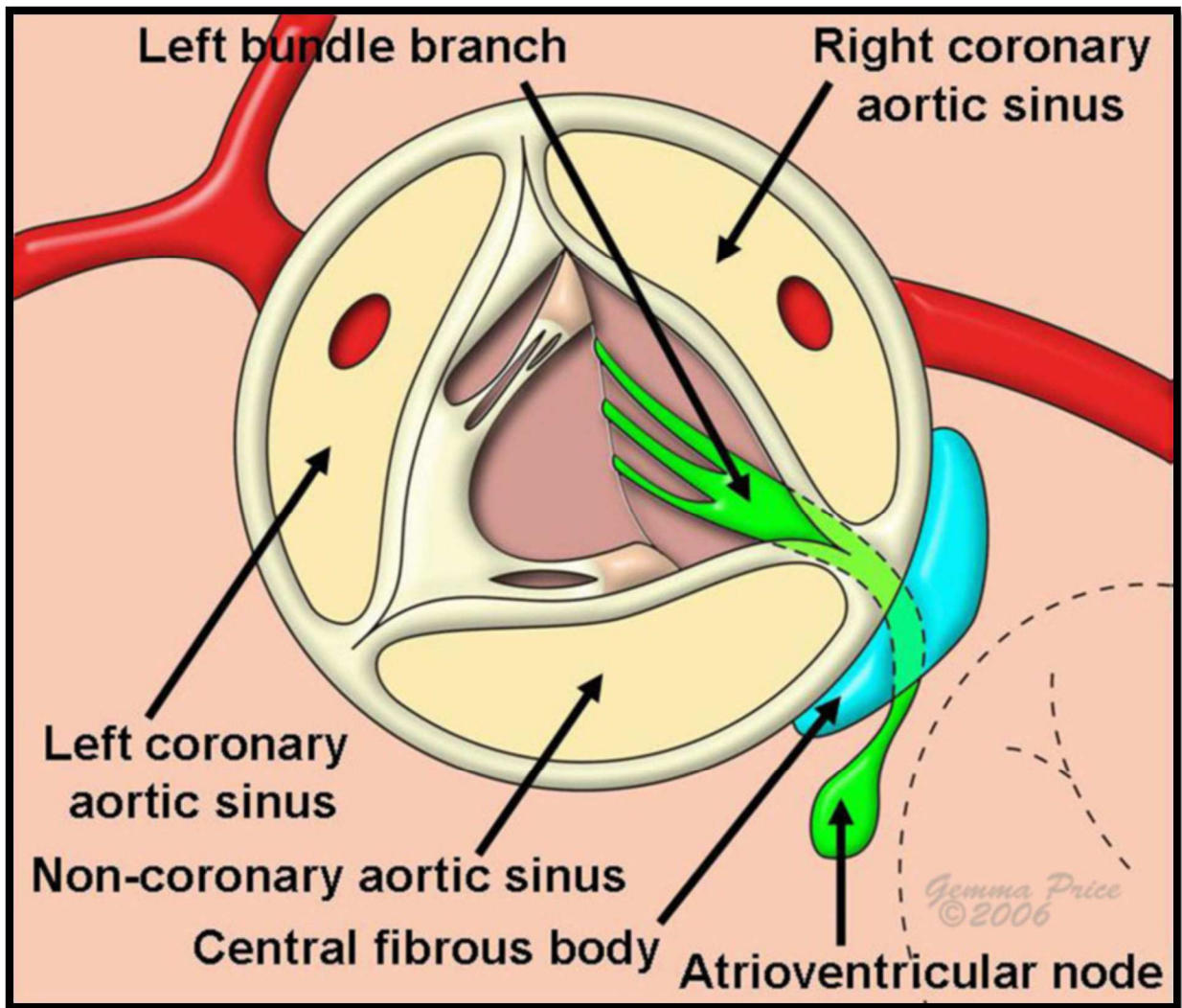


Figure 10 : Image schématique illustrant le rapport du faisceau de HIS avec la valve aortique.

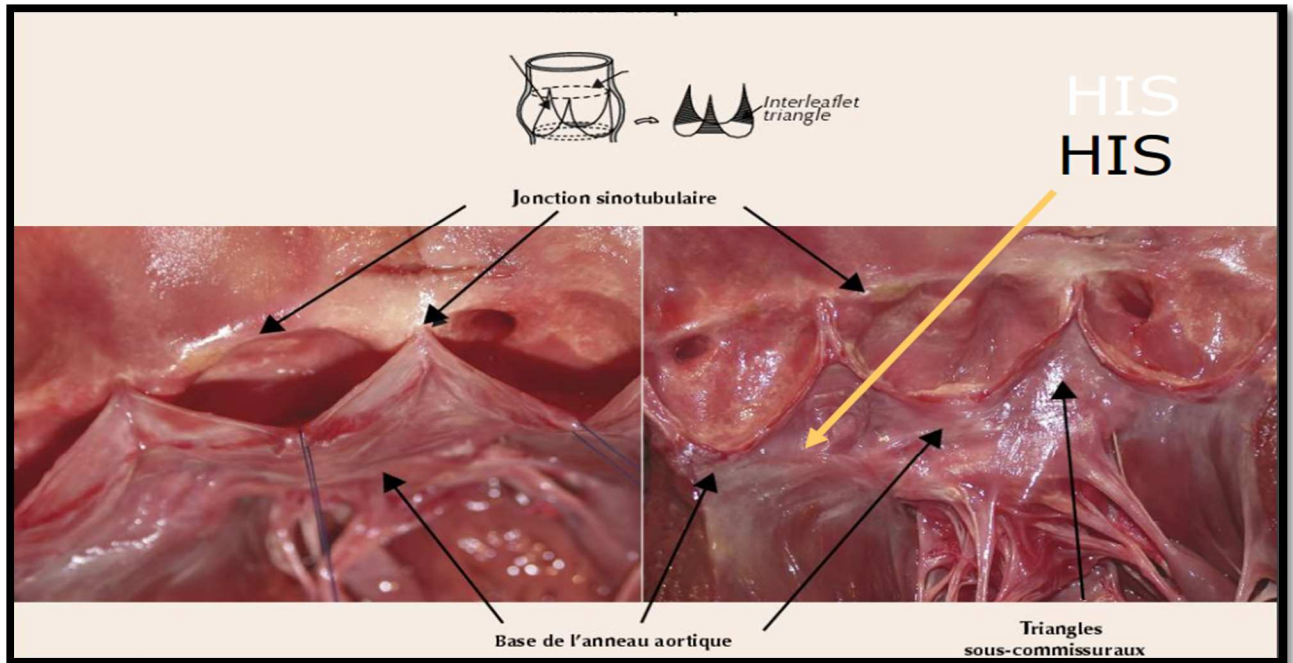


Figure 11 : Coupe de la racine aortique montrant les triangles inter-commissuraux et le rapport avec le faisceau de HIS

La face postérieure de la racine aortique (formée principalement de la sigmoïde non coronaire) est maintenue par un tissu fibreux sur environ 55% de sa surface (il s'agit d'une partie du trigone fibreux), le reste est soutenu par du muscle ventriculaire, une distinction importante quand il s'agit de réaliser une annuloplastie.

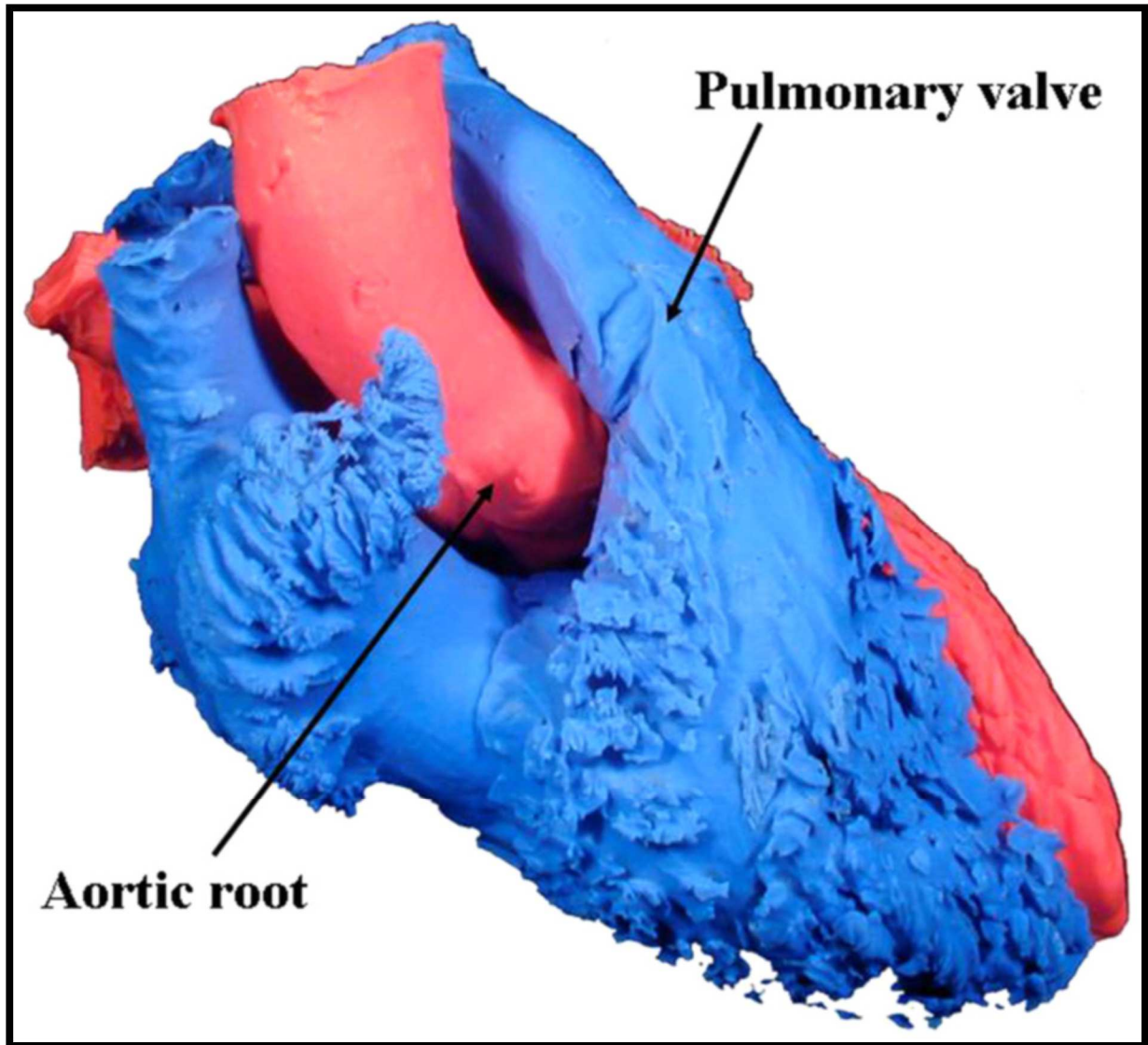


Figure 12 : Image montrant les cavités cardiaques gauches en rouge et droite en bleu montrant la racine aortique en arrière et à droite de la valve pulmonaire

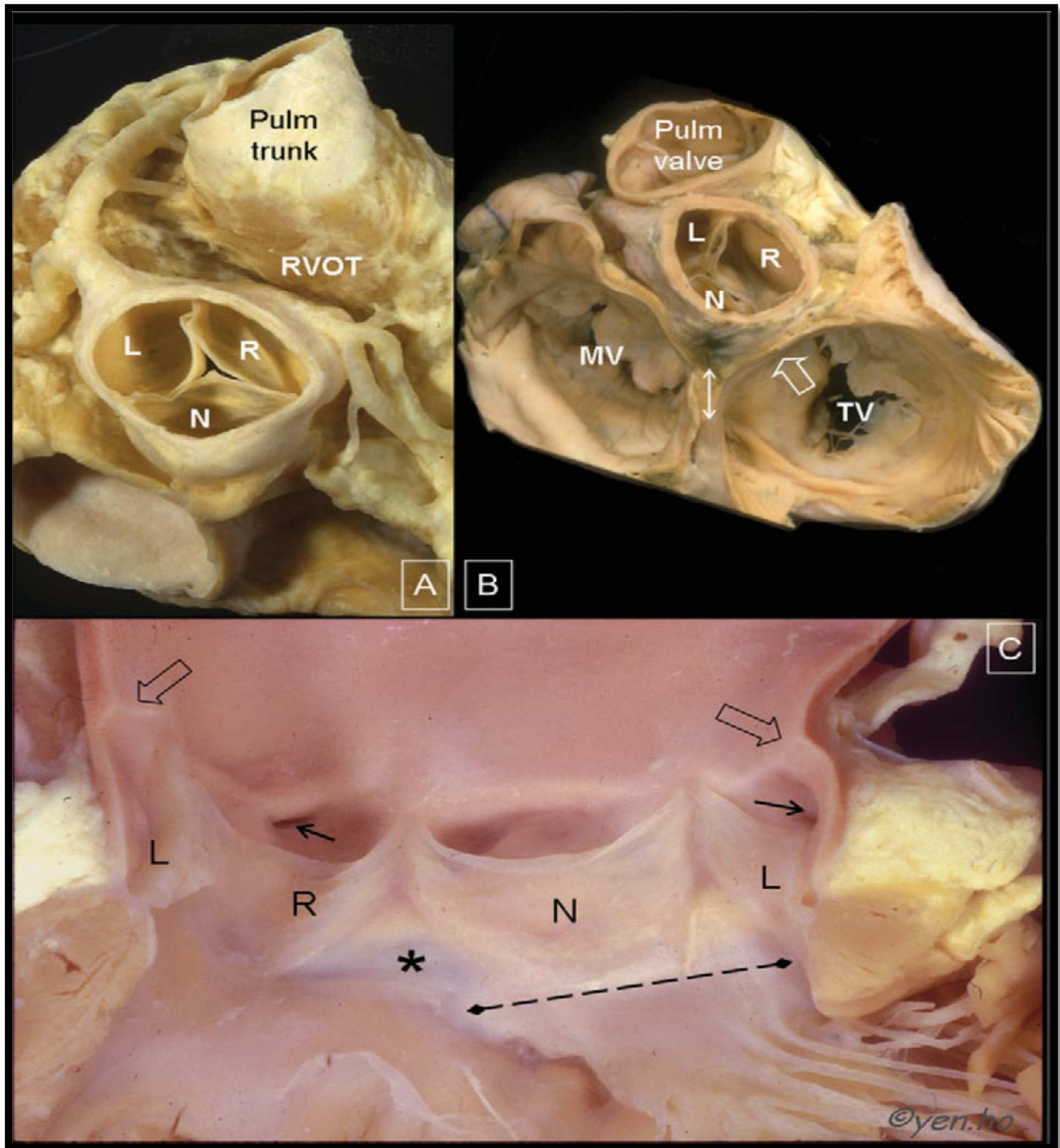


Figure 13 : Image montrant les rapports de la racine aortique avec les autres cavités cardiaques A et B. C montre une vue d'ensemble de la racine aortique déroulée. L'astérisque désigne le passage de la branche gauche du faisceau de His.

D. Les diamètres de la racine aortique :

Les relations géométriques de la racine aortique sont constantes, cela d'après des mesures faites sur de grandes séries, ceci constitue une donnée importante en matière de reconstruction chirurgicale[6]. On constate que le diamètre de la racine aortique varie le long de sa hauteur. [4]

Les rapports entre ces diamètres sont fixes et déterminants pour le fonctionnement optimal de la racine aortique.

Deux diamètres sont essentiels au bon fonctionnement valvulaire : le diamètre de la base de l'anneau aortique et celui de la jonction sino-tubulaire. Chez le sujet normal, le diamètre de la jonction sino-tubulaire ($27,4 \pm 2,2$ mm) est plus large que celui de la base de l'anneau aortique ($22,6 \pm 1,4$ mm), avec un ratio de 1,2 (Fig. 14).

En effet, le diamètre de la jonction sino-tubulaire est d'environ 10 à 15 % inférieur au diamètre de l'anneau aortique. Le sinus non coronaire est le plus large des trois sinus. La longueur de la base des sigmoïdes est d'approximativement 1,5 fois celle du bord libre (fig.15 et 16). L'épaisseur d'une sigmoïde est d'environ 1mm. La hauteur des sigmoïdes varie entre 12 et 18mm. Sur cette hauteur considérée comme « hauteur effective », on met en relief la hauteur de coaptation qui est celle où les sigmoïdes s'affrontent en diastole pour maintenir une continence valvulaire efficace. Comme pour les sinus, la sigmoïde non coronaire est légèrement plus grande que les deux autres. Ces mesures ont apporté des données fondamentales dans la chirurgie de reconstruction de la racine aortique[7].

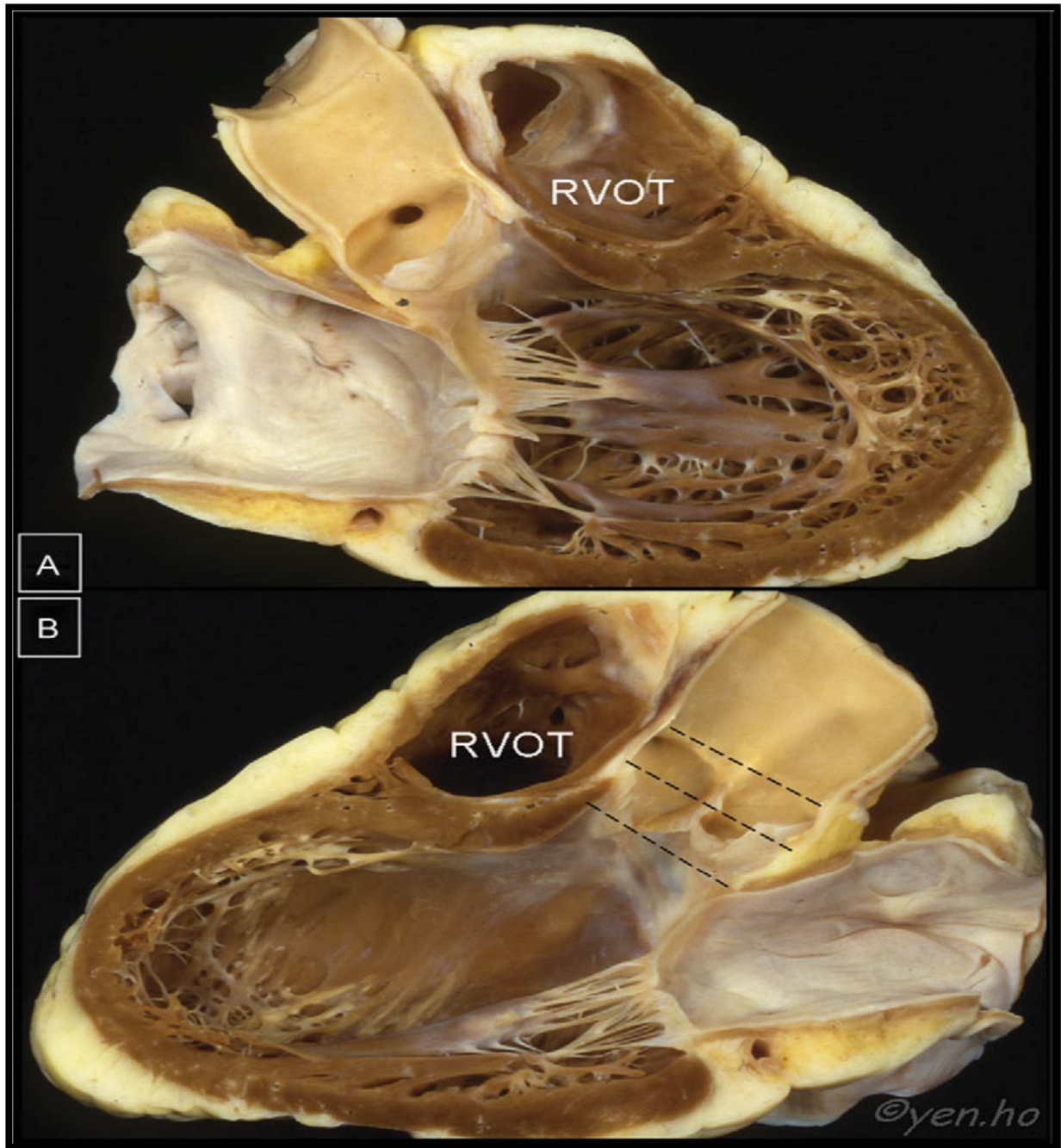
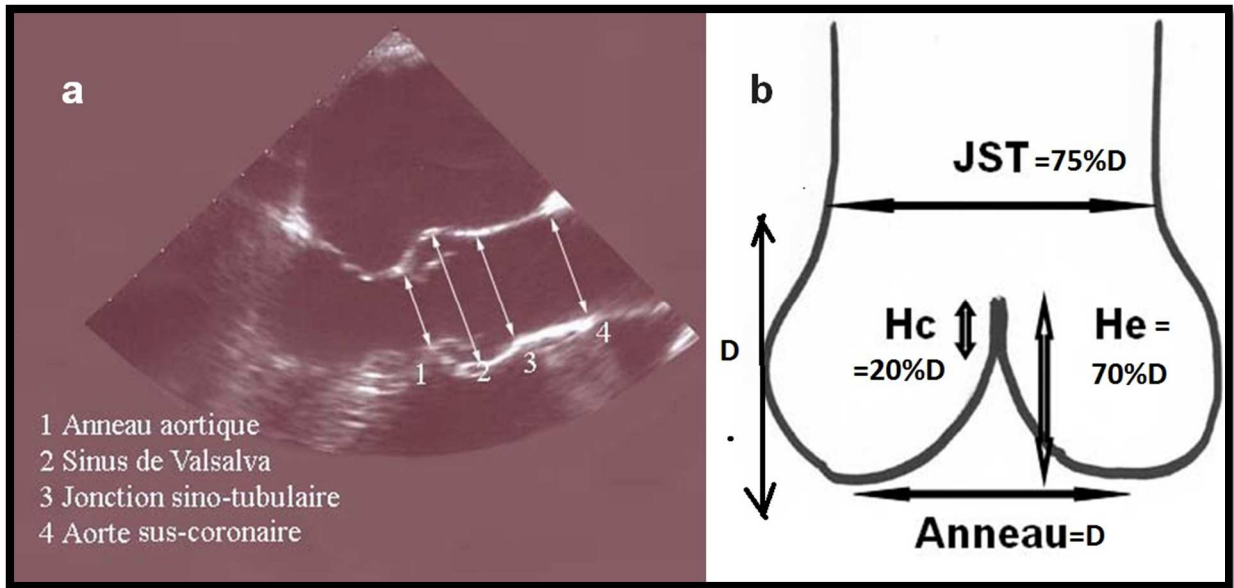


Figure 14: A et B sont les deux moitiés du même cœur coupé de façon longitudinale à travers le ventricule gauche, l'atrium gauche et l'aorte. Elles montrent la valve mitrale du VG et la chambre de chasse droite RVOT, est antéro-supérieure à la gauche. Les trois traits montrent les diamètres de la racine aortique la jonction sino-tubulaire, au niveau des sinus et la base des sigmoïdes.



Figures 15 a et b :

a : Coupe longitudinale de la racine aortique montrant les différents diamètres

b : Schéma montrant les diamètres et leurs proportions. Hc:hauteur de coaptation He:hauteur effective

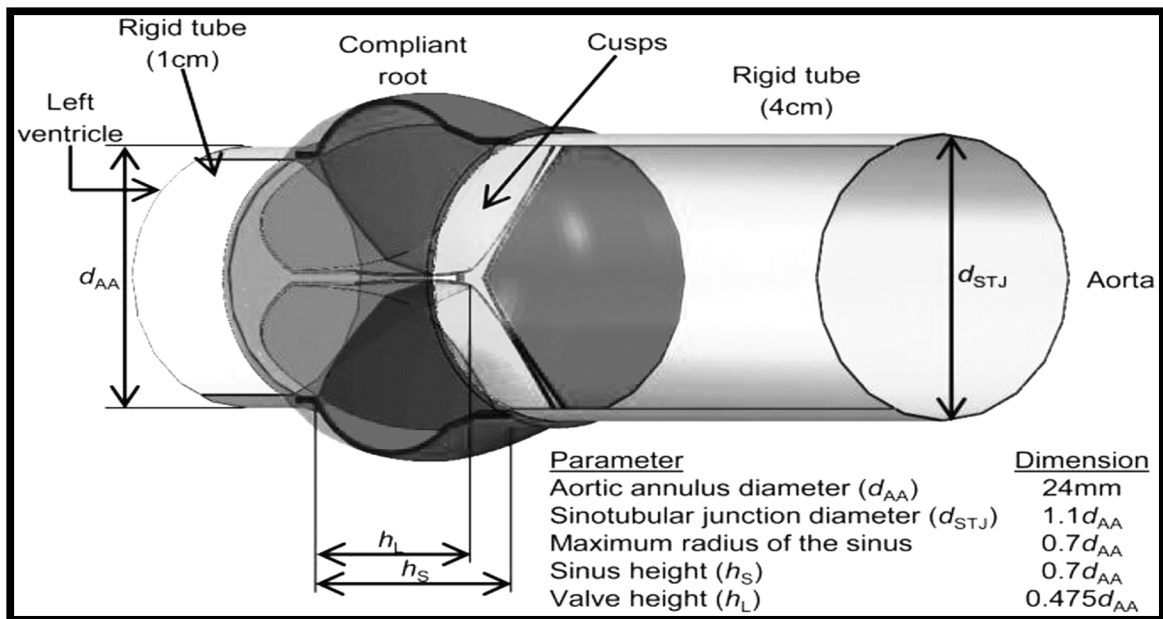


Figure 16 : Schéma détaillant les différentes mensurations de la racine aortique

L'anatomie de la racine aortique a été bien décrite, et ses dimensions constantes reconnues par les chirurgiens et les anatomistes. Un des apports principaux de ces études est une équation qui permet de calculer le diamètre de la racine aortique le plus approprié pour un patient, la hauteur des sinus à partir de la taille de ses sigmoïdes. Ceci permet de procéder à un choix adéquat de la prothèse qui sera utilisée durant le geste de remodelage[6].

Au travers de cette anatomie nous voyons se profiler une association forme-fonction.

Les éléments de la racine aortique sont disposés de façon à permettre une continence valvulaire optimale mais aussi de façon à faciliter l'éjection systolique. L'étude de la physiologie de la racine aortique permettra de mettre en évidence l'écrasante relation entre sa morphologie et sa mécanique.

II. LA RACINE AORTIQUE : PHYSIOLOGIE

La racine aortique est une unité fonctionnelle dynamique à expansion systolique. Il s'agit d'une structure dont les mouvements sont dirigés par les forces mécaniques exercées par le flux sanguin environnant et le muscle cardiaque. Durant son fonctionnement ; elle est soumise à des déformations complexes et asymétriques (élongation, compression, torsion, cisaillement). La capacité que possède la valve aortique à assurer un flux sanguin unidirectionnel dépend de sa mobilité, sa compliance et de l'intégrité structurale de ses sigmoïdes.

La disposition des différents éléments de la racine aortique et les interactions entre eux permettent que la racine aortique assure un fonctionnement optimal tout en maintenant les structures à l'abri de lésions qui pourraient être dues à l'exposition à la forte pression provenant du ventricule gauche.

Elle a longtemps été considérée comme une simple zone de passage mais il a été démontré que la racine aortique est une structure vivante qui se modifie sur les plans moléculaire, cellulaire et tissulaire pendant le cycle cardiaque et pendant la vie[8].

Durant le cycle cardiaque la valve aortique va s'ouvrir, laisser passer le sang provenant du ventricule gauche et se refermer rapidement et de façon étanche pour éviter la régurgitation mais aussi assurer la perfusion adéquate des coronaires (Fig.17).

Elle est dotée pour cela d'une dynamique intrinsèque qui lui permet de modifier chacune de ses composantes dans l'espace, la forme et la taille de façon coordonnée pour assurer ses fonctions de façon efficiente. Ces propriétés lui sont fournies depuis sa formation embryologique. Cette dynamique est à la fois passive et active[9].

A. Dynamique passive de la racine aortique

La dynamique passive se réfère à la façon dont chaque élément de la racine aortique se déplace selon le flux sanguin durant le cycle cardiaque.

Dans la zone d'insertion distale des sigmoïdes il existe en regard dans le mur aortique des renflements et ce, en regard de chaque sigmoïde. Ils sont appelés Sinus de Valsalva ou sinus aortiques et sont donc au nombre de trois. Du droit et du gauche partent respectivement l'artère coronaire droite et gauche. Le troisième sinus ne donne pas d'artère coronaire et est nommé sinus non coronaire. Il existe des proportions précises entre les différents diamètres de la racine aortique. Deux diamètres fonctionnels sont nécessaires à la coaptation valvulaire : le diamètre de la base assimilé à l'anneau aortique et celui de la jonction sino-tubulaire

L'étanchéité de la valve aortique durant la diastole est assurée par les zones de coaptation existant sur le bord libre de chaque valvule et aussi par les nodules d'Arantius qui renforcent la coaptation.

La perfusion des artères coronaires se fait par la genèse de vortex par le flux sanguin au niveau des sinus de Valsalva pendant la systole.

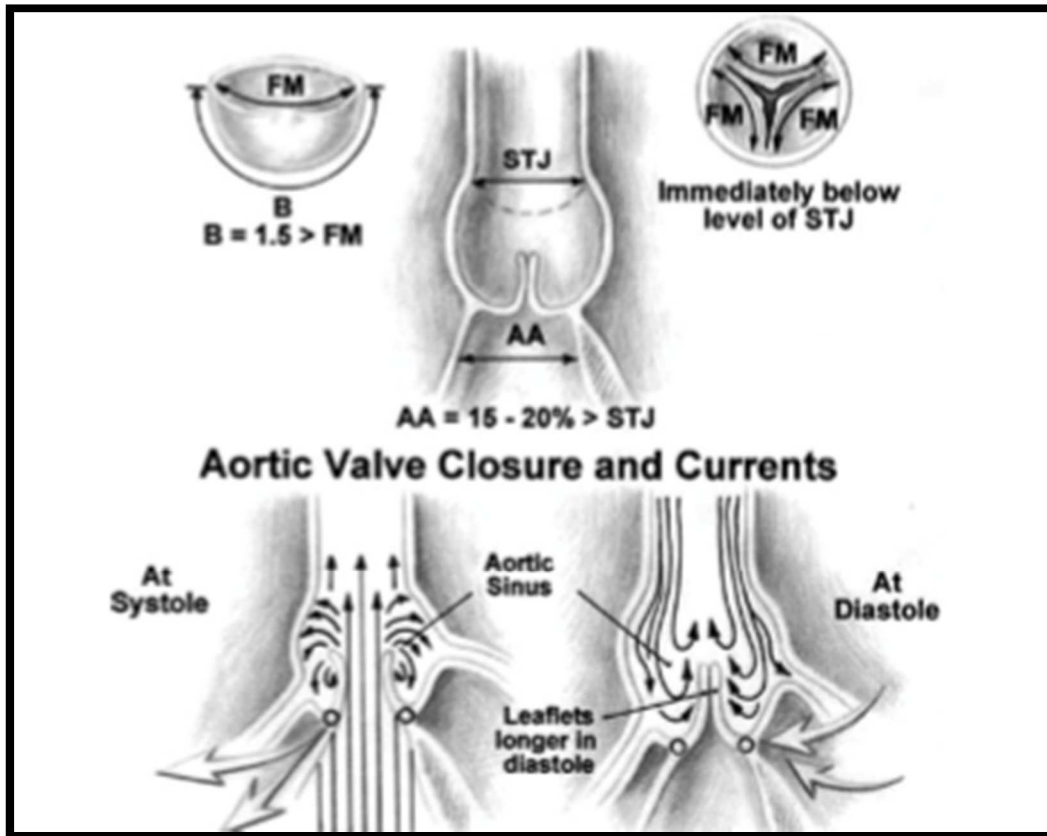


Figure 17 : Schéma illustrant les modifications de forme de la valve aortique durant le cycle cardiaque

La forme et la constitution de la valve aortique lui permettent de supporter les différents stress auxquels elle est exposée durant le cycle cardiaque à savoir des forces de cisaillement et d'étirement. Il ressort de cette description que la forme de la racine aortique est en étroite corrélation avec sa fonction[9].

Pendant que la face ventriculaire de la valve est exposée à de grandes pressions d'écoulement et de cisaillement ; la face aortique est soumise à un système de pressions plus basses et discontinues[10].

Chacune de ces pressions intervient comme un stimulus qui déclenche à travers des neuromédiateurs des modifications au niveau micro- et macroscopiques intervenant dans le dynamisme actif.

B. Dynamique active de la racine aortique :

Il a été démontré que les composants de la racine aortique subissent durant le cycle cardiaque une série de modifications incluant un allongement, une compression et des déformations à type de torsion entre autres dans le but de remplir sa fonction de manière efficiente tout en maintenant l'intégrité de la structure[11] (Fig.19).

Par exemple durant la contraction isovolumétrique, il survient une expansion de la base de l'anneau aortique qui s'étend ensuite aux commissures et enfin à la jonction sino-tubulaire.

L'expansion systolique de la racine aortique a été reconnue comme mécanisme d'ouverture et de fermeture de la valve aortique, réduisant ainsi le stress sur les sigmoïdes et justifiant leur longévité au cours de la vie. Il en ressort qu'avant même l'ouverture de la valve aortique, la racine aortique se prépare à canaliser le grand volume de sang sortant du ventricule gauche, améliorant ainsi l'hémodynamique et minimisant les forces de turbulence sur les valvules[11].

Une autre modification est le changement de forme de toute la racine aortique qui passe d'une forme de cône tronqué en diastole vers une forme cylindrique pendant la systole. A la moitié de cette dernière, elle commence à revenir à sa forme initiale de cône pour y être en fin de systole. En prenant cette forme cylindrique en systole, l'angle d'inclinaison de la racine par rapport au VG (ventricule gauche) diminue allant de 16° à environ 7° pour aligner la chambre de chasse du VG et la racine dans le même plan facilitant ainsi l'éjection (Fig. 21c). Elle s'agrandit ainsi à peu près de 5 à 30% par rapport à son volume initial.

La forme de l'orifice valvulaire se modifie aussi (Fig.18, 21b) :

- Circulaire en proto diastole, pendant le pic du flux (vélocité maximale) ;
- Triangulaire pendant $\geq 70\%$ de la durée d'éjection ;
- En étoile à 3 branches en télé systole, lorsque le flux devient faible.

Les sigmoïdes aortiques s'adaptent, elles aussi, par un changement de forme. Grâce à un remaniement et un réarrangement des fibres de collagène et d'élastine dont elles sont formées, elles se contractent pendant la systole formant des plis sur leur surface (Fig.20).

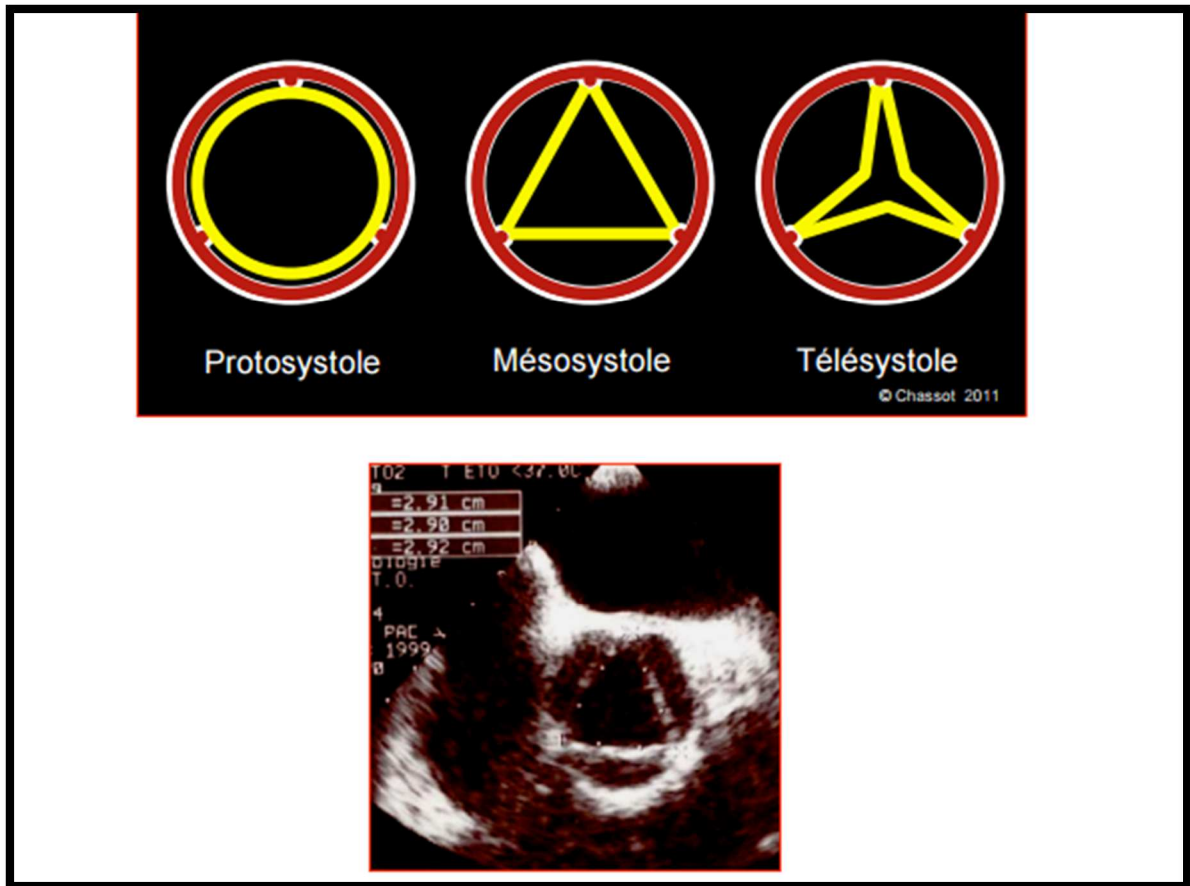


Figure 18 : Images montrant les modifications de l'orifice de la racine aortique pendant le cycle cardiaque

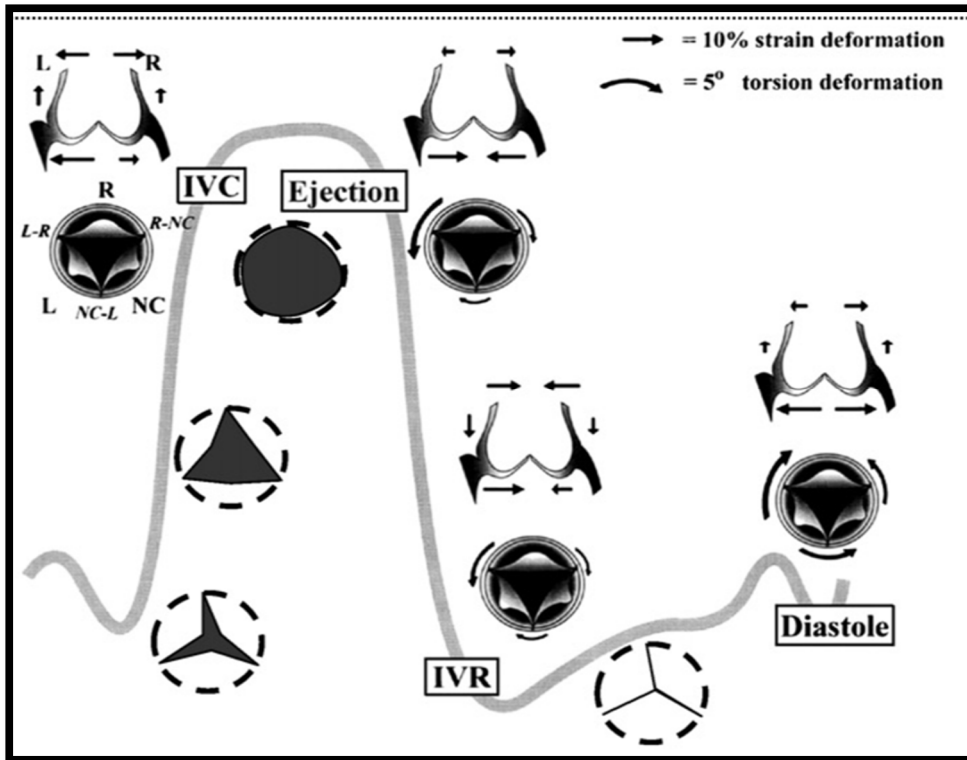


Figure 19 : Schéma montrant les différentes modifications d'étirement, de torsion en réponse aux stress de la racine aortique durant le cycle cardiaque

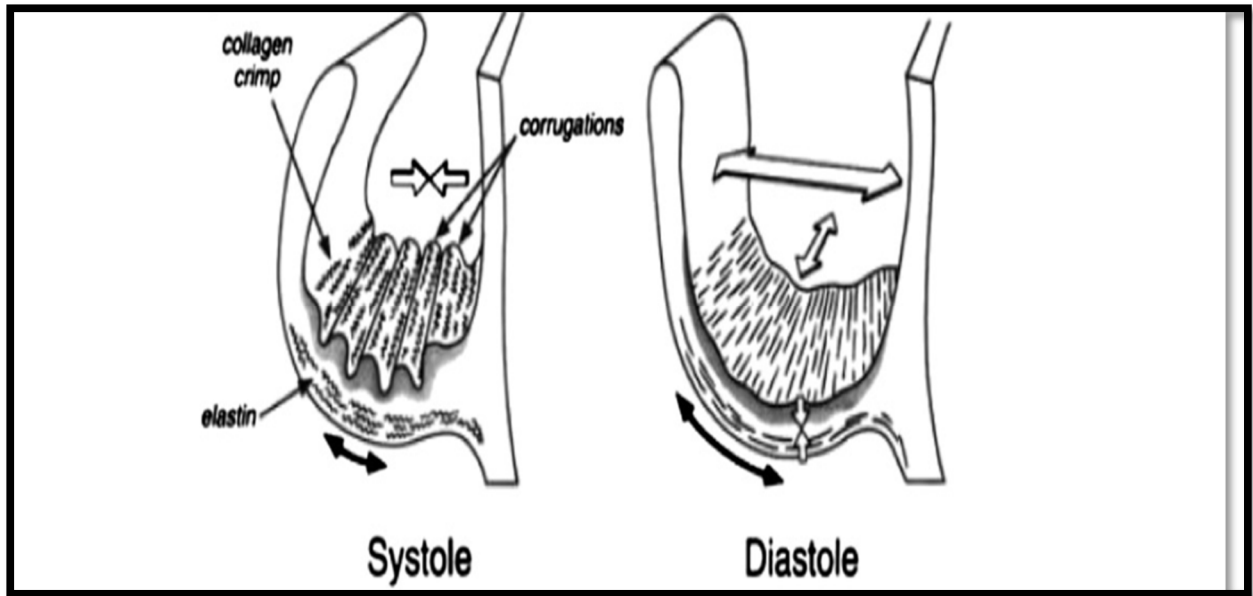


Figure 20: Schéma illustrant les modifications de forme d'une sigmoïde aortique durant le cycle cardiaque. On peut voir les changements des fibres d'élastine et de collagène.

Le relief de la jonction sino-tubulaire entraîne la formation de flux tourbillonnants ou vortex dans les sinus de Valsalva pendant la systole (Fig.21c). Déjà décrits par Leonardo Da Vinci en 1513[12], ces vortex ont un rôle important dans la cinétique de la valve aortique. Ces flux tourbillonnants permettent :

- De diminuer le stress sur les sigmoïdes lors de l'éjection en les empêchant de buter contre le mur aortique
- De répartir les contraintes entre les sigmoïdes et la paroi aortique
- D'initier la fermeture précoce et douce de la valve aortique
- D'optimiser la perfusion des artères coronaires

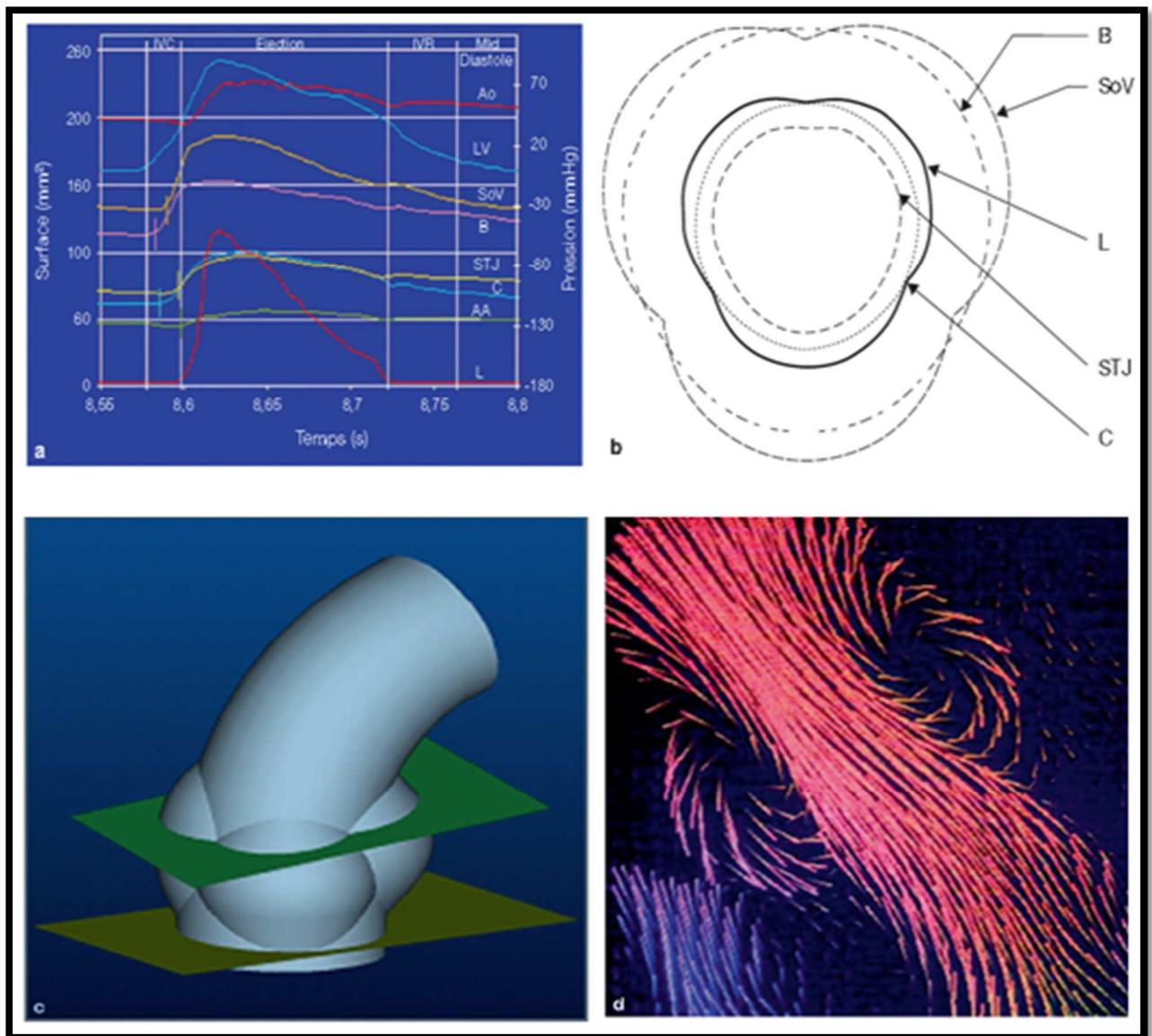


Figure 21: Dynamique de la racine aortique sur un modèle ovin. **a)** Expansion systolique à chaque niveau de la racine aortique (enregistrement sonomicrométrique d'un cycle cardiaque). **b)** Section de la racine aortique à son expansion maximale pendant l'éjection montrant la forme trifoliée de l'orifice valvulaire aortique. **c)** Diagramme de l'angle de bascule de la valve aortique entre le plan de la base de l'anneau et celui des commissures en fin de diastole. **d)** Flux éjectionnel aortique normal en IRM en fin de systole, mettant en évidence des vortex dans les sinus de Valsalva. Ao : pression aortique ; LV : pression ventriculaire gauche ; SoV : sinus de Valsalva ; B : base de l'anneau ; STJ : jonction sinotubulaire ; C : commissures ; AA : aorte ascendante ; L : cuspide ; IVC : *Isovolumetric Contraction* ; IVR : *Isovolumetric Relaxation*.

La dynamique intrinsèque de la racine aortique justifie son anatomie dans chaque détail de celle-ci. L'interrelation forme- fonction prend tout son sens au niveau de cette structure unique. L'architecture et la physiologie unique de cette structure sont couplées à une capacité d'adaptation impressionnante en considération des différents stress auxquels elle est exposée et de la courte durée du cycle cardiaque.

Tout en changeant de forme en réponse aux stress, la racine aortique doit maintenir une certaine rigidité dans le but d'assurer une coaptation parfaite et minimiser les fuites. La racine aortique en se modifiant arrive à assurer l'intégrité de chacune de ses structures. Les propriétés mécaniques (rigidité et élasticité) résultent de l'architecture histologique de la racine aortique. Nous verrons comment la coaptation valvulaire de la racine aortique est régie par une microstructure complexe et spécifique.

Partie II :
MICROSTRUCTURE
EMBRYOLOGIE
MECANOBIOLOGIE

« Chaque chose vivante est faite de cellules, et tout ce que fait une chose vivante est fait par les cellules qui la composent »

L.L. Larison Cudmore

III. LA RACINE AORTIQUE : MICROSTRUCTURE ET BIOLOGIE

A. L'anneau aortique :

Il n'est pas anatomiquement individualisable mais peut être assimilé au diamètre le plus proximal de la racine aortique. On considère comme anneau aortique le cercle qui passe par les Nadir des courbes définies par l'insertion semi-lunaires des 3 sigmoïdes.

Il est constitué d'un tissu dense de collagène[9]. Il peut ressembler à du tissu cartilagineux surtout en regard de la sigmoïde non coronaire. On distingue une portion ventriculaire qui se continue avec l'endocarde tandis que la portion aortique se continue avec le mur aortique.

On y distingue aussi des petits vaisseaux ainsi que certaines structures nerveuses.

B. Les commissures :

Les sigmoïdes sont attachées aux sinus par un maillage de fibres de collagène dense principalement retrouvé au niveau des commissures et qui permet, pendant la diastole, de transmettre à la paroi aortique le stress qu'exerce la colonne sanguine sur la valve aortique.

La plupart de ces fibres de collagène semblent naître à hauteur des commissures et s'orientent de façon radiaire. Il faut noter qu'à ce niveau elles n'infiltrant pas l'intima de la paroi de la racine aortique.

C. Les triangles sous commissuraux :

Ils sont faits d'un cytosquelette doté de propriétés contractiles grâce à la présence de protéines telles que la vimentine, la desmine et du muscle lisse alpha-actine.

D. Les sinus de Valsalva :

Ils possèdent la même conformation que le mur aortique à savoir une intima, une média et une intima à la seule différence que leur épaisseur est inférieure à celle de la paroi de l'aorte ascendante.

E. La jonction sino-tubulaire :

Le diamètre de la paroi de la racine aortique à ce niveau est inférieur à celui de la paroi de l'aorte ascendante définissant ainsi la limite supérieure de la racine aortique. L'étude microscopique y trouve des fibres nerveuses (Fig. 23).

F. Les sigmoïdes :

Leur épaisseur ne dépasse guère un millimètre. La face ventriculaire est tapissée par un tissu lisse constitué de cellules de l'endocarde tandis que la face aortique est irrégulière. Cette dernière est constituée par des cellules endothéliales alignées dans le sens perpendiculaire au flux sanguin contrairement aux cellules endothéliales vasculaires.

On y distingue trois couches (fig.22) :

- Une *lamina fibrosa*: Elle est sur la face aortique et comprend d'épais faisceaux de collagène disposés de façon circonférentielle avec très peu de fibres d'élastine
- Une *lamina ventricularis ou radialis* : couvre la face ventriculaire et contient plus d'élastine que la *fibrosa*
- Une *lamina spongiosa* : entre les deux couches, elle est composée principalement de glycosaminoglycanes.

Le tissu conjonctif qui les constitue comprend des fibres d'élastine et de collagène disposées telles les fibres d'une éponge. Cette disposition particulière permettrait de maintenir l'orientation des fibres de collagène et leur géométrie après que les forces extérieures aient été levées.

La face aortique des sigmoïdes contient des épais faisceaux de fibres collagène qui forment les plis parallèles au bord libre. Ceci permet de transmettre les pressions exercées sur les sigmoïdes au mur de la racine aortique. Les fibres de collagène fournissent la force et la rigidité nécessaire pour maintenir la coaptation en diastole. Les fibres élastiques permettent l'importante déformation imposée par le jeu valvulaire. Elles permettraient aussi, grâce à la restitution de l'énergie stockée durant l'étirement, le retour de la structure collagène à sa configuration initiale (Fig.20).

C'est le réarrangement de ces fibres de collagène qui, pendant la systole, détermine la direction et la zone où la sigmoïde revêt la plus grande compliance (direction perpendiculaire à l'orientation) ou la zone de plus grande tension (direction parallèle à l'orientation des fibres).

Les sigmoïdes possèdent aussi une vascularisation et une innervation intrinsèque. Il s'agit de fibres nerveuses et des terminaisons qui contiennent des neurotransmetteurs (sympathique, parasympathique) (fig.23).

En effet il y a été isolé entre autres de l'acétylcholine, de la substance P, le peptide vaso-actif intestinal et le neuropeptide Y. Les sigmoïdes sont donc innervées et laissent suggérer l'existence de signaux intracellulaires qui déclenchent les modifications pendant le cycle cardiaque. Il existe une microvascularisation prédominant sur le tiers basal des sigmoïdes qui suggère une activité métabolique plus importante que celle permise par une simple diffusion de surface[9].

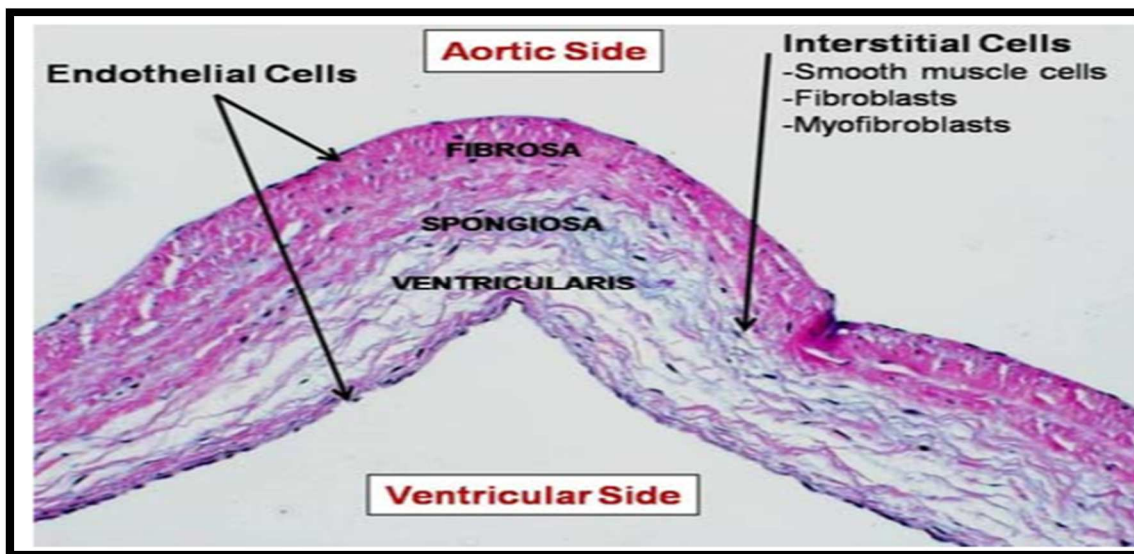


Figure 22 : Etude histologique d'une cuspid

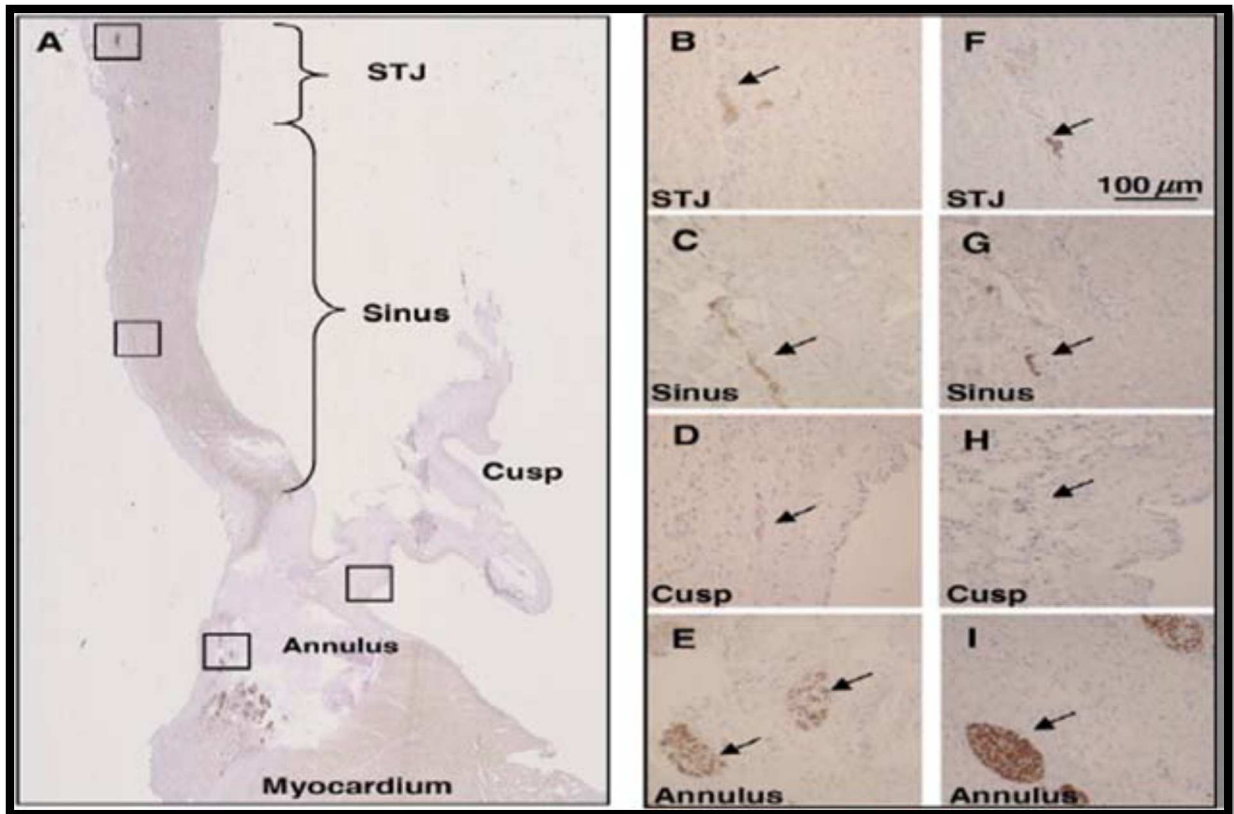


Figure 23 : Image microscopique montrant les terminaisons nerveuses sympathiques présentes dans les différentes structures de la racine aortique

Si la racine aortique arrive à demeurer intacte au fil des années malgré les différentes tensions auxquelles elle est soumise et les mouvements cycliques répétitifs qu'elle exécute c'est grâce à son architecture microscopique unique.

Des études approfondies sur les composants cellulaires des sigmoïdes aortiques ont révélé une architecture particulière principalement liée à sa fonction[9].Le tissu valvulaire des sigmoïdes est formé à partir d'un tissu conjonctif qui comprend :

- Une matrice extra cellulaire
- Des cellules interstitielles
- Des cellules endothéliales

1. La matrice extracellulaire (MEC) :

Elle est composée d'un système de fibrilles, d'acide hyaluronique, de protéoglycanes et de glycosaminoglycanes (tableau 1).

La MEC est responsable de plusieurs fonctions essentielles. Elle permet de maintenir l'architecture des cellules contribuant ainsi aux propriétés physiques du tissu de la valve. Elle influence aussi la fonction des composants cellulaires de la valve à travers un système de communication à 2 voies[13].

Les déformations rapides et réversibles des sigmoïdes exigent des réponses mécaniques facilitées par les composants de la matrice extracellulaire énumérés ci-dessus. Les fibres de collagène sont le composant qui permet essentiellement à la MEC de résister aux fortes pressions qui surviennent dans la racine aortique. Les fibres de collagène peuvent se tendre quand elles sont soumises à un stress d'élongation mais elles ne peuvent pas se contracter (elles se bouclent contrairement à l'élastine qui peut se distendre et se contracter).

- Les changements de forme et de taille des sigmoïdes durant le cycle cardiaque impliquent des changements du collagène qui vont au-delà de l'élongation-contraction (tels qu'un réalignement et une ondulation)
- Les fibres tendues de collagène et leur réalignement en particulier dans la *fibrosa* empêchent les sigmoïdes de se distendre et de prolaber dans le ventricule gauche durant la systole.
- La réorientation des fibres de collagène se fait de manière différente selon les régions des sigmoïdes déterminant dans quelle direction le tissu sera le plus compliant (perpendiculaire à l'orientation des fibres de collagène), ou encore dans quelle direction le tissu doit résister aux tensions (parallèle aux fibres de collagène). De plus les réarrangements internes cycliques des fibres de collagène sont déclenchés par les stress mécaniques de tous les instants qui siègent dans la racine aortique. La disposition systolique des fibres de collagène s'établit complètement avant la fermeture de la valve. Pendant que la valve est fermée les fibres de collagène tendues maintiennent la coaptation des sigmoïdes sans prolapsus mais aussi assurent la transmission des forces des sigmoïdes au mur aortique.

La richesse en glycosaminoglycanes (GAG) de la *spongiosa* facilite le réarrangement des fibres de collagène et d'élastine durant le cycle cardiaque grâce à leur compliance. Les GAG contribuent aussi à maintenir la cohésion des trois couches des sigmoïdes.

La constitution et l'architecture de la MEC valvulaire en particulier l'élastine, le collagène et les GAG sont un élément majeur et déterminant du fonctionnement valvulaire pendant le cycle cardiaque et aussi de la durabilité de la valve à long terme.

Enfin la matrice permet à la valve de se renouveler continuellement grâce aux glycosaminoglycanes ; ce procédé étant plus important dans les zones où la valve est attachée au mur aortique c'est-à-dire les zones subissant le plus de stress.

Cette observation illustre la relation forme-fonction des structures de la racine aortique et cela, même au niveau cellulaire.

Les cellules contenues dans la MEC sont sensibles aux modifications mécaniques qu'elle subit à travers une communication MEC-Cellules. Cette communication se fait grâce aux molécules d'intégrines qui sont le point d'ancrage des cellules à la matrice. Cette interaction déclenche des changements moléculaires au niveau des cellules. Ces changements sont nécessaires à la fonction de la valve et interviennent aussi dans la physiopathologie. A travers ces mécanismes la valve maintient son homéostasie, s'adapte aux éventuelles agressions et répare des lésions via un remodelage continu de la MEC.

Tableau 1 : Composants de la matrice extracellulaire

Éléments	Localisation	Fonction principale
Cellules endothéliales	Tapissent les surfaces valvulaires	Thrombo-résistance, médiateurs de l'inflammation
Cellules interstitielles	Sous la surface, dans les couches sous-jacentes	Synthèse et remodelage des éléments de la matrice extracellulaire
Elastine	Prédominante dans la <i>ventricularis</i>	S'allonge en diastole, se rétracte en systole
Glycosaminoglycanes	Prédominantes dans la <i>spongiosa</i>	Absorbent les forces d'étirement durant le cycle cardiaque
Collagène	Prédominant dans la <i>fibrosa</i>	Fournissent la rigidité nécessaire pour maintenir la coaptation valvulaire pendant la systole

2. Les cellules interstitielles :

Elles sont le type cellulaire le plus représenté (Fig.24) dans les couches des sigmoïdes aortiques et tiennent un rôle fonctionnel crucial.

Les cellules interstitielles (VIC) sont solidement ancrées dans la matrice extracellulaire et participent à sa synthèse(Fig.25).

Elles expriment des enzymes capables de dégrader la matrice comme les MMP (les métalloprotéinases matricielles) et leurs inhibiteurs les TIMP (inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases).

Les VIC participent ainsi au remodelage de la matrice et réparent continuellement des lésions du collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire (MEC).

Par ailleurs elles expriment des gènes qui déterminent leur conformation tridimensionnelle spécifique, leur polarité, leurs réponses sécrétoires, contractiles, et mitotiques en réponse aux différents stimuli physiologique, pathologique et pharmacologique. Des études *in vitro* ont démontré que le tissu des sigmoïdes présentent des capacités de contraction dose-dépendantes sous l'effet d'agents pharmacologiques[14].

Elles représentent une population de cellules dynamiques qui peuvent se modifier d'un phénotype à un autre durant leur durée de vie. Ces modifications sont régulées par le milieu environnant[15].

Malgré le fait que la plupart des cellules interstitielles soient quiescentes et se comportent comme des fibroblastes, elles possèdent une grande plasticité et peuvent se transformer d'un état phénotypique à un autre. Ces changements de phénotype sont réactionnels à des stimuli physiologiques ou pathologiques. Il en a été identifié 5 phénotypes différents.

- Les progéniteurs embryonnaires endothéliaux ou mésenchymateux (eVIC)
- Les VIC quiescentes ou qVIC
- Les VIC activées ou aVIC
- Les VIC post-développement ou progéniteurs adulte pVIC
- Les VIC ostéoblastiques Ob-VIC.

Des études ont prouvé qu'elles pouvaient se transformer en chondrocyte, adipocyte ou encore en ostéoblaste[16].

La transition d'une forme quiescente vers une forme activée peut être réversible dans certaines circonstances. Les caractéristiques de chaque phénotype sont résumées dans le tableau 2.

Les VIC d'une valve aortique adulte *in situ* possèdent des caractéristiques de fibroblastes, elles sont quiescentes avec une expression faible de myosine actine lisse alpha et de MMP. Schoen et al [15] ont trouvé que seulement 2 à 5 % des VIC *in situ* exprimaient l'alpha actine

myosine contrairement à celles isolées et cultivées in vitro où 50 à 70% des cellules étaient alpha actine myosine positives. Cela suggère que l'extraction des VIC de leur environnement normal contribue à leur activation.

Les cellules interstitielles savent donc s'adapter aux modifications de leur environnement. Lorsqu'elles sont soumises ex-vivo à des forces d'étirement ou exposées à des facteurs tels que le Transforming Growth Factor β (TGF- β), elles s'activent et augmentent leurs expressions d'actine muscle lisse et de MMP.

Elles communiquent entre elles via des jonctions cellulaires telles que les cadhérines, les jonctions desmosomales et des gap-jonctions. Ces communications joueraient un rôle important dans la plupart de leurs fonctions. La communication avec la matrice extracellulaire se fait par l'intermédiaire d'intégrines.

Tableau 2 :Les 5 types de cellules interstitielles valvulaires (VIC) et leurs fonctions. LIU et al. [16]

Type de cellules	Localisation	Fonction
Progéniteurs embryonnaires endothéliaux / cellules mésenchymateuses	Coussins embryonnaires cardiaques	Donnent naissance aux qVIC à travers une transformation mésenchymateuse
qVIC	Cuspide aortique	Maintien de la structure et de la fonction de la valve et prévient la néo vascularisation
pVIC	Moelle osseuse, sang, cuspide aortique	Fournissent les aVIC pour la réparation des valves ; seraient des CD 34 – ou CD 33- et/ou S100+
aVIC	Cuspide aortique	Forment des cellules musculaires lisses alpha avec des capacités de réparation (prolifération, migration, remodelage) Répondent aux lésions valvulaires ou aux forces mécaniques
Ob VIC	Cuspide aortique	Calcification, chondrogenèse et ostéogenèse dans la valvule Sécrète ostéocalcine et ostéopontine

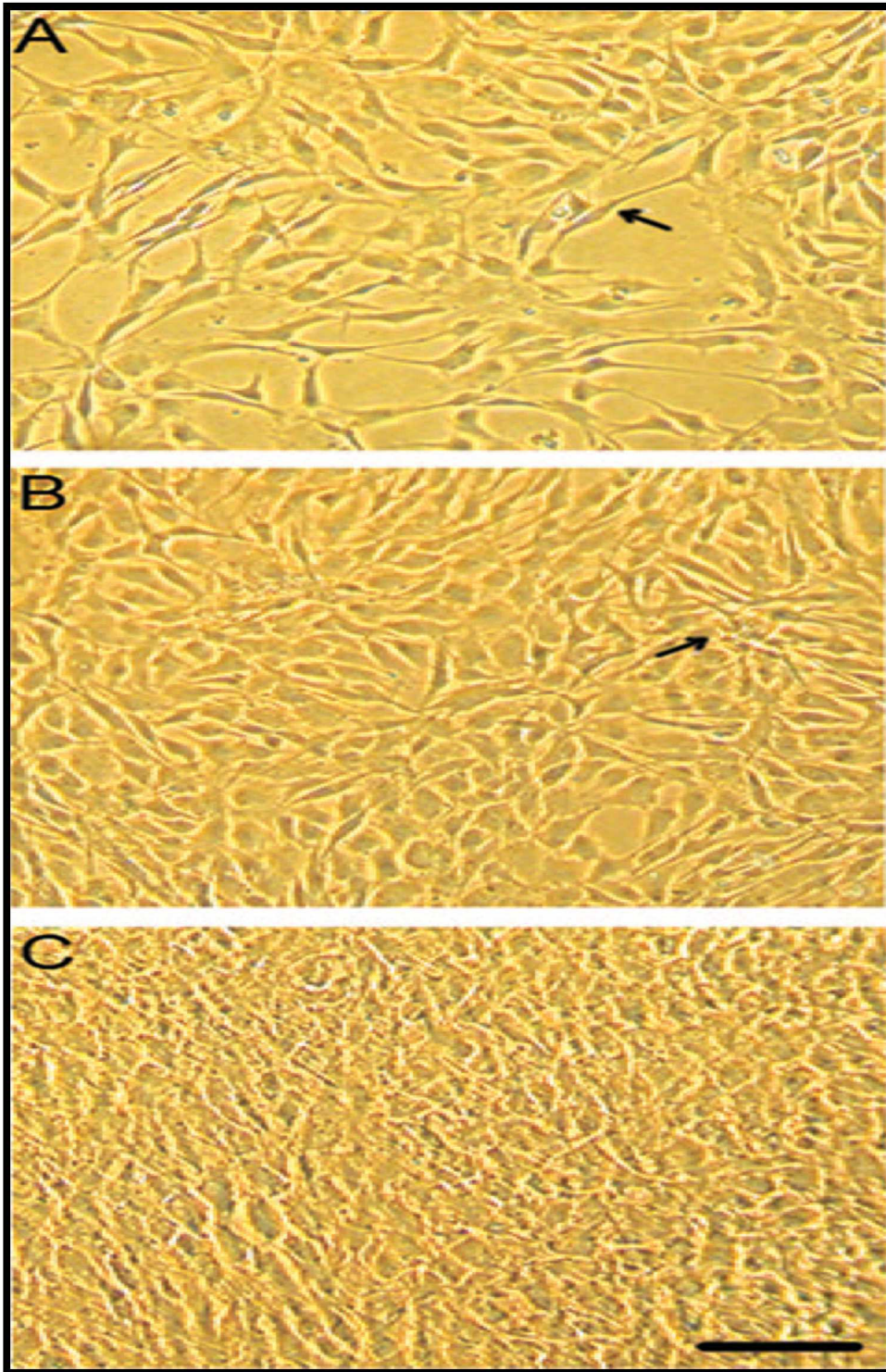


Figure 24 : Microphotographie d'une monocouche de VIC à différentes densités : A : modérée B :confluente C : très confluentes

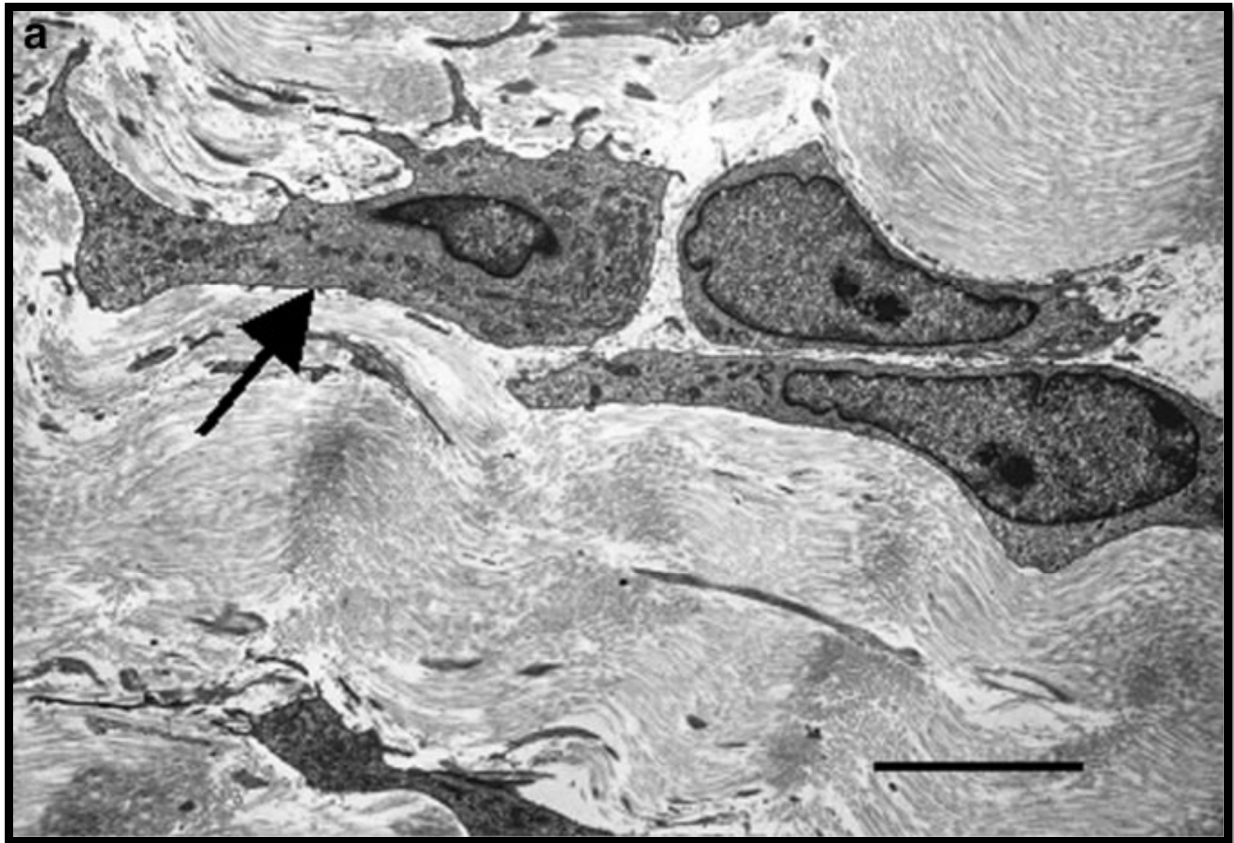


Figure 25 : Microphotographie montrant l'hétérogénéité des VIC, la flèche désigne un morphotype semblable à celui d'un fibroblaste. On remarque les fibres de collagène environnantes et les potentielles interactions VIC-VIC et VIC-MEC

3. Les cellules endothéliales :

Contrairement aux autres lits endothéliaux, celui de la valve aortique est disposé de façon perpendiculaire au flux sanguin. Il s'agit là d'une adaptation des cellules au flux et au stress d'élongation (Fig. 26 et 27).

Il existe une fine lame de glycoprotéines sur la face luminale des cellules endothéliales appelée le glycocalyx qui communique avec le cytosquelette et qui peut activer plusieurs signaux en réponse au flux sanguin. La réponse principale étant la sécrétion d'oxyde nitrique en cas d'étirement par le biais de l'oxyde nitrique synthétase III [9]. Cette sécrétion est proportionnelle à l'intensité des forces d'étirement. En effet cette enzyme est libérée en quantité plus importante sur la face ventriculaire de la valve par rapport à la face aortique.

Il existe aussi d'autres molécules comme la prostacycline et l'endothéline 1 qui sont libérées indépendamment du flux.

Ces substances interagissent avec les cellules sous-jacentes et le sang et ont des effets sur la valve.

Ces effets sont :

- La régulation de la matrice extracellulaire,
- La tension de la valve et
- Le renouvellement local cellulaire.

Il existe un substrat génétique à toutes ces propriétés qui serait altéré dans certaines pathologies de la valve aortique.

L'architecture unique des sigmoïdes aortiques est déterminée depuis sa formation embryologique par des phénomènes impliquant un déterminisme cellulaire.

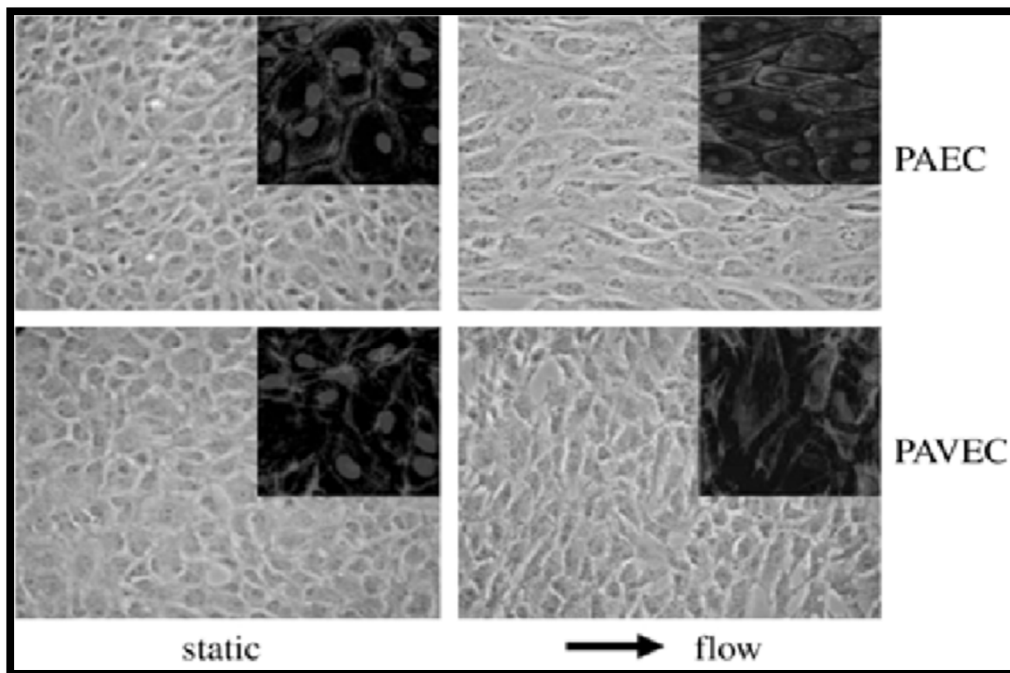


Figure 26 : Disposition des cellules endothéliales d'une valve aortique porcine : différence entre l'alignement des cellules endothéliales vasculaires et valvulaires

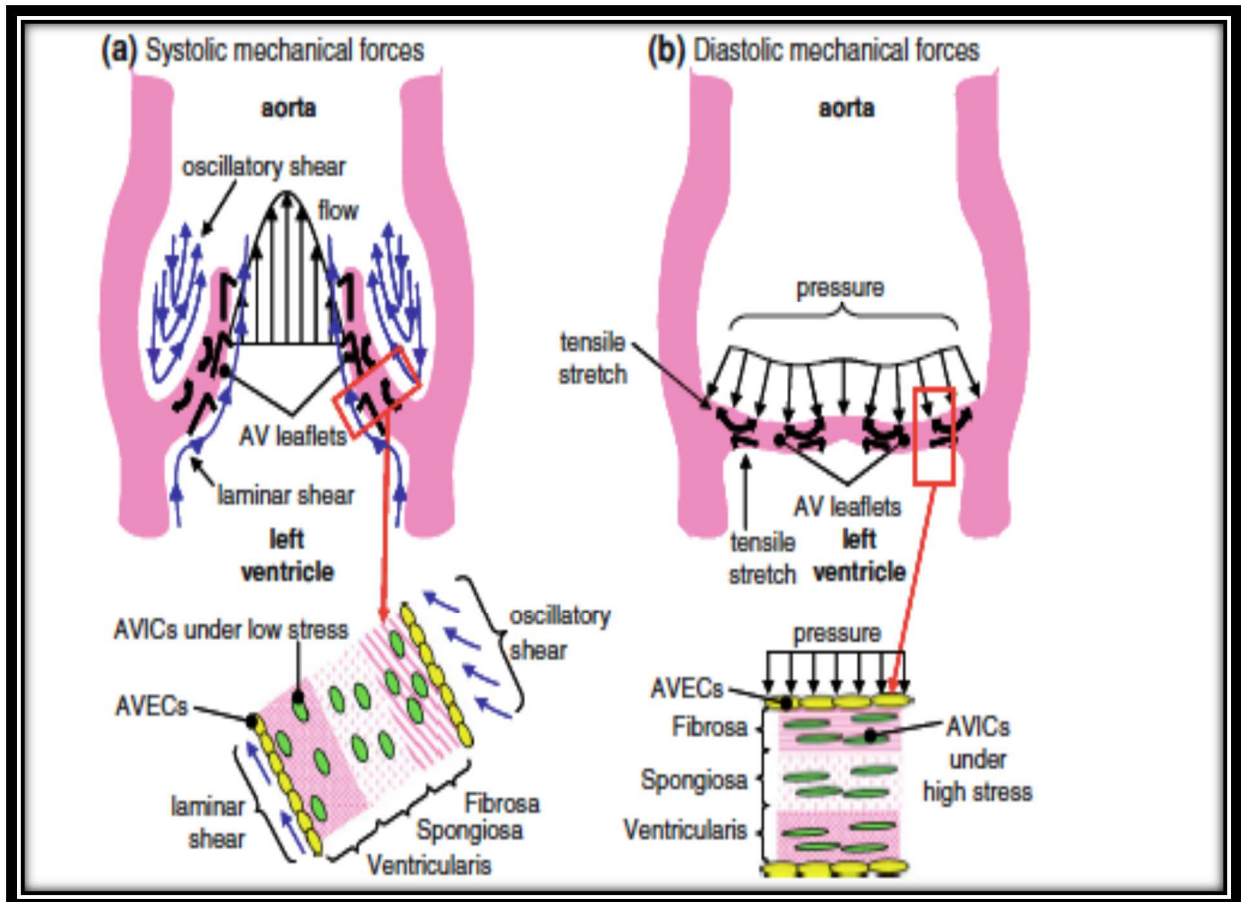


Figure 27 : Schémas montrant les modifications à l'échelle microscopique de la racine aortique durant le cycle cardiaque

Les changements de l'architecture de la MEC et de phénotypes des VIC, les proliférations, les apoptoses surviennent depuis la vie fœtale jusque pendant toute la durée de la vie d'un sujet. Les mécanismes de leurs implications dans la survenue de pathologies sont actuellement le sujet de plusieurs études.

Les cellules composant la MEC sécrètent des substances conférant des propriétés physico-élastiques à la sigmoïde aortique. Il y a un couplage permanent entre les différentes cellules valvulaires et la matrice extracellulaire, lequel détermine la tension pariétale, la polarité et la réponse aux différents stimuli mécaniques et chimiques.

Ces réponses modulées et dupliquées gouvernent la longévité et la durabilité des sigmoïdes et nous pouvons voir se profiler les prémices du bénéfice clinique que peut apporter le tissue engineering.

La complexité microscopique de la racine aortique révèle et confirme l'assertion que chaque élément de cette structure est disposé d'une façon propre à faciliter sa fonction. Ce caractère unique apparaît depuis sa formation embryologique comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

IV. LA RACINE AORTIQUE : EMBRYOLOGIE ET MECANOTRANSDUCTION

A. Embryologie

L'aire cardiogénique est un amas de cellules mésodermiques dans la partie céphalique de l'embryon (Fig. 28).

Le *primordium* cardiaque se forme à partir de progéniteurs cardiaques Nkx2.5+. Il prend une forme en fer à cheval et on peut distinguer deux parties :

- Le cœur primaire qui formera les atrioms et les ventricules et
- Le cœur secondaire qui donnera les vaisseaux cardiaques et une partie du ventricule droit.

Ensuite il évolue vers un tube constitué d'une cavité auriculaire reliée à un ventricule, mais est dépourvu de bulbe artériel et de valves. Ce tube est déjà fonctionnel et assure un flux sanguin à sens unique dans l'embryon.

Après une rotation en « boucle C », le cœur s'approche de sa configuration adulte, et est constitué de trois chambres communicantes, l'oreillette, le ventricule et le bulbe artériel. Les valves auriculo-ventriculaires et ventriculo-bulbaires apparaissent à ce stade.

A ce stade, le tube cardiaque est constitué d'une couche interne de cellules endocardiques et d'une couche externe de cardiomyocytes. Entre les deux couches se trouve une substance gélatineuse riche en acide hyaluronique appelée « gelée cardiaque »[17]. Par la suite la « gelée cardiaque » disparaît sauf au niveau des jonctions auriculo-ventriculaires.

Il a été montré qu'il existe un phénomène appelé la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) initiée par l'activation des myocardiocytes par les cellules endothéliales. La TEM assure la transformation des cellules endocardiques du canal atrioventriculaire en « coussins » endocardiques, ébauches des futures valves cardiaques[18].

Environ 115 gènes interviendraient dans la transition épithélio-mésenchymateuse dont le NOTCH 1.

La TEM a un support moléculaire et résulte de communications intracellulaires déclenchées par des stimuli mécaniques.

L'étude de la trajectoire des érythrocytes révèle la présence d'un flux laminaire ventriculo-bulbaire de grande intensité. De plus, la détermination du volume sanguin intra-ventriculaire à

chaque stade suggère un taux d'éjection voisin de celui du ventricule gauche humain (environ 60 %).

Ce fait, mis en relation avec les dimensions respectives du ventricule et des valves, et avec la durée moyenne de la systole, implique un flux sanguin intracardiaque d'une vitesse d'environ $1,5 \text{ mm.s}^{-1}$ chez l'embryon et de 1 cm.s^{-1} chez une larve de poisson-zèbre. Il en résulte que la force de friction exercée sur l'endothélium ou *wall shear stress* (WSS), est de $2,5 \text{ dyn.cm}^{-2}$ pour le cœur embryonnaire humain et de 76 dyn.cm^{-2} pour le cœur larvaire. Ces valeurs de WSS sont remarquablement significatives dans la mesure où une WSS très faible, de l'ordre d'une dyn.cm^{-2} , appliquée à des cellules endothéliales en culture, est suffisante pour induire une activation et/ou une répression de l'expression de gènes spécifiques.

En outre, la valeur estimée de WSS s'exerçant *in vivo* sur l'endocarde larvaire excède largement la WSS requise *in vitro* pour provoquer des réarrangements cyto-squelettiques dans les cellules[19].

Ces données suggèrent que la mécanotransduction de stimuli hémodynamiques par les cellules endothéliales pourrait avoir un effet direct, *in vivo*, sur la cardiogenèse.

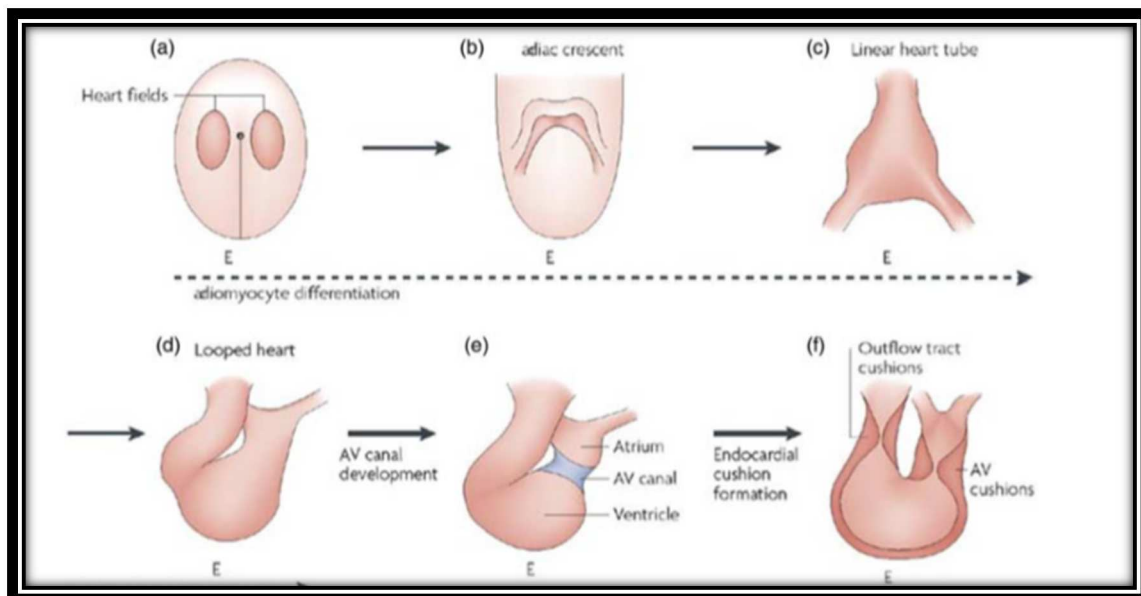


Figure 28 : Développement cardiaque et formation des valves cardiaques

B. Mécanotransduction

Pour tester l'hypothèse de l'influence de forces mécaniques sur la formation de valves cardiaques [9], J.R. Hove et collaborateurs perturbent le flux sanguin en contact direct avec l'endothélium cardiaque embryonnaire.

Des billes de verre de 50 μm de diamètre sont implantées dans des embryons de 36 h, soit au niveau du *sinus venosus*, pour empêcher l'arrivée du sang, soit dans le canal ventriculo-bulbaire, pour bloquer la sortie du sang du cœur vers l'aorte. Des implants témoins (bille à proximité immédiate du *sinus venosus* mais n'empêchant pas l'accès du sang à l'oreillette) sont insérés en parallèle chez d'autres embryons au même stade. Chez ces derniers, le flux sanguin est normal au cours du développement, et la cardiogenèse s'effectue normalement. En revanche, les spécimens porteurs de billes bloquant le flux développent des malformations cardiaques graves, en particulier une hypotrophie bulbaire, une fusion des sites d'influx et d'efflux sanguins, un positionnement aberrant des cavités cardiaques le long de l'axe antéropostérieur et une absence totale de valves.

Ces malformations sont systématiquement corrélées à un reflux sanguin intracardiaque et, en conséquence, à des WSS réduites d'un facteur 10. Il apparaît donc que la réduction du stimulus hémodynamique induite par l'implantation des billes influe significativement sur l'organogenèse cardiaque *in vivo*.

L'hypothèse de J.R. Hove et coll. est d'autant plus convaincante qu'il est *a priori* possible d'écarter d'autres liens causaux de malformations, comme des effets hypoxiques et/ou hypo nutritifs ou un simple effet des variations de pressions transmurales.

En effet, le blocage du flux, qu'il soit exercé au site d'influx (provoquant une diminution de la pression) ou d'efflux (tendant à augmenter la pression), entraîne toujours le même phénotype, et non des malformations différentes.

En conclusion, cette étude permet d'envisager un premier lien direct entre mécano transduction endothéliale des forces hémodynamiques et développement cardiaque *in vivo*.

La mécanotransduction des cellules endothéliales valvulaires est une propriété essentielle à la formation normale de la valve aortique et interviendrait aussi dans son fonctionnement surtout dans le dynamisme actif.

Les forces mécaniques déclenchent une avalanche de réactions biologiques dont l'expression génétique, l'activation de protéines et des modifications cellulaires (Fig. 29). Ces forces peuvent ainsi influencer le remodelage et des changements pathologiques.

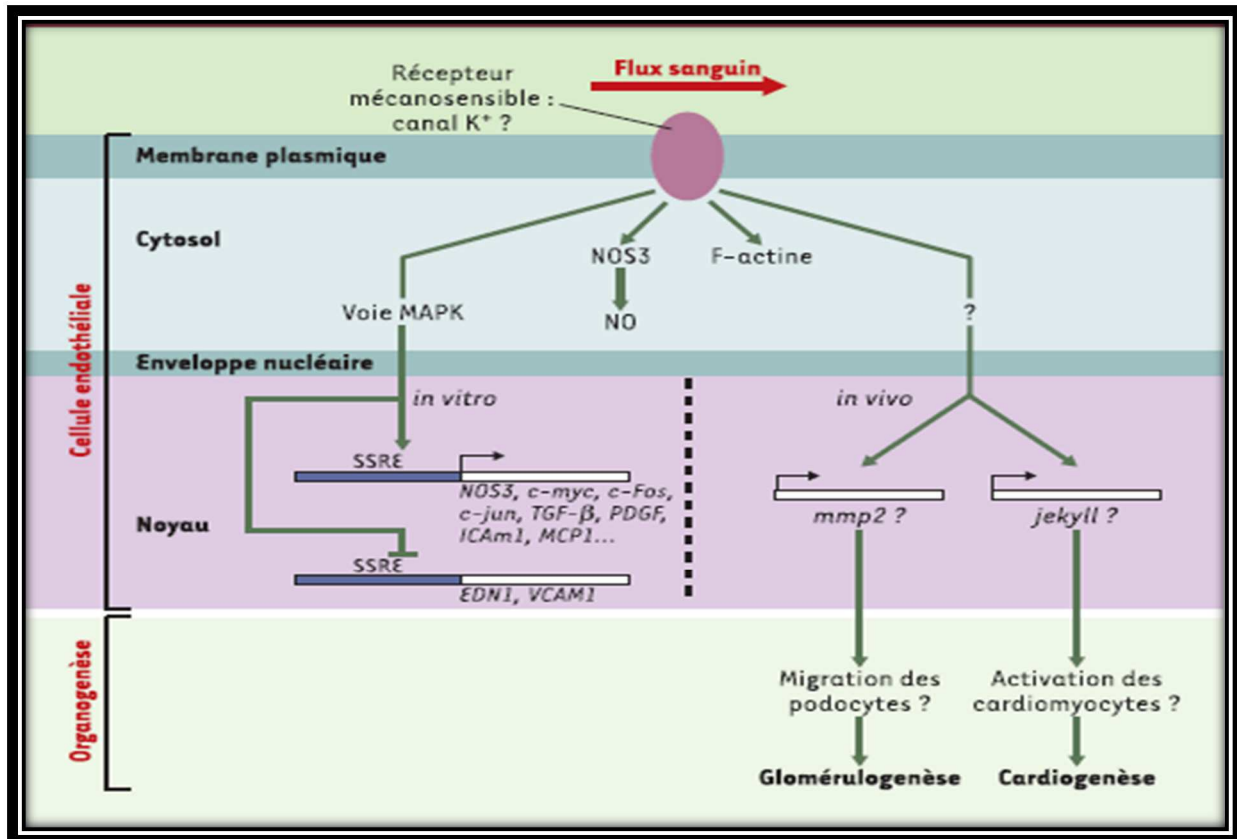


Figure 29 : Réponse mécano-sensorielle cellules endothéliales aux forces de flux in vitro et in vivo[20]

L'étude mécanobiologique de la valve aortique permet donc de comprendre le fonctionnement normal mais aussi les perturbations qui conduisent aux valvulopathies. Elle ouvre aussi la voie à des thérapies de plus en plus précises à l'échelle moléculaire.

Il apparaît de plus en plus que l'anatomie fonctionnelle de la valve aortique est régie par des mécanismes complexes initiés durant l'embryogenèse cardiaque, mécanismes s'adaptant à un nouvel environnement hémodynamique après la naissance et au cours de la vie.

Des techniques chirurgicales telles que l'intervention de Ross ont démontré l'importance de l'implantation d'une racine aortique « vivante » ou d'un matériel répondant aux exigences qui sont de conserver ce qui est vivant au sein d'une racine aortique pathologique.

V. MECANOLOGIE DE LA VALVE AORTIQUE :

Pendant de nombreuses décennies, la racine aortique a été considérée comme une structure passive se modifiant au gré des variations de pressions de part et d'autre de l'anneau aortique. Il apparaît de plus en plus aujourd'hui que la racine aortique est régulée par des mécanismes complexes se mettant en place très tôt au cours de l'embryogenèse.

Ainsi il apparaît licite et légitime de considérer la racine aortique à différents niveaux de compréhension anatomique et biologique (moléculaire, cellulaire et tissulaire).

La clé de ce chapitre est de déceler les pierres d'achoppement où s'élabore cette complexité.

Ainsi la racine aortique est une structure vivante et il nous incombe de le démontrer dans ce chapitre.

A. Les bases de la mécanobiologie :

La mécanique joue un rôle majeur dans la régulation de la croissance et le remodelage des tissus et des organes.

Cela a été mis en évidence avec l'étude de l'os trabéculaire[21] dont la structure est orientée dans la direction de contraintes principales induites par des chargements externes.

Dans le domaine vasculaire, il est important de prendre en compte la mécanique artérielle, la pression artérielle, le flux sanguin et différents phénomènes biologiques comme le remodelage ou la croissance qui peuvent aider à comprendre des pathologies comme la formation des anévrismes.

En particulier la mécanobiologie nous permet de comprendre comment les cellules valvulaires répondent à différentes sollicitations qui finalement pourront nous indiquer les types de contraintes qui régissent des phénomènes comme le remodelage, ou la rupture de la paroi artérielle.

Il existe trois processus fondamentaux dans la mécanobiologie [10]:

- La transduction ou conversion d'un signal mécanique en signal biochimique,
- La transcription qui copie l'ADN cellulaire et finalement

- La traduction qui synthétise des nouvelles protéines à partir de l'ADN (Fig. 30)

Le but final de ces processus est de s'adapter aux différentes conditions de changement mécanique. Les cellules qui peuvent avoir une fonction fondamentale lors du couplage mécanobiologique sont tout d'abord les cellules endothéliales qui sont en contact direct avec le flux sanguin, ensuite les cellules musculaires lisses qui permettent de contrôler le flux sanguin par une contraction ou une dilatation, les fibroblastes qui régulent la résistance globale du tissu en modifiant son contenu en collagène.

Les cellules valvulaires peuvent être affectées directement et de façon importante par les contraintes hémodynamiques. Elles peuvent avoir des réponses précises dans le temps à différentes stimulations :

- de manière instantanée par l'activité des canaux ioniques,
- à court terme par une altération du cytosquelette cellulaire,
- et une réponse à moyen terme par une altération de la synthèse des protéines qui a le plus de relation avec la survenue à long terme de pathologies.

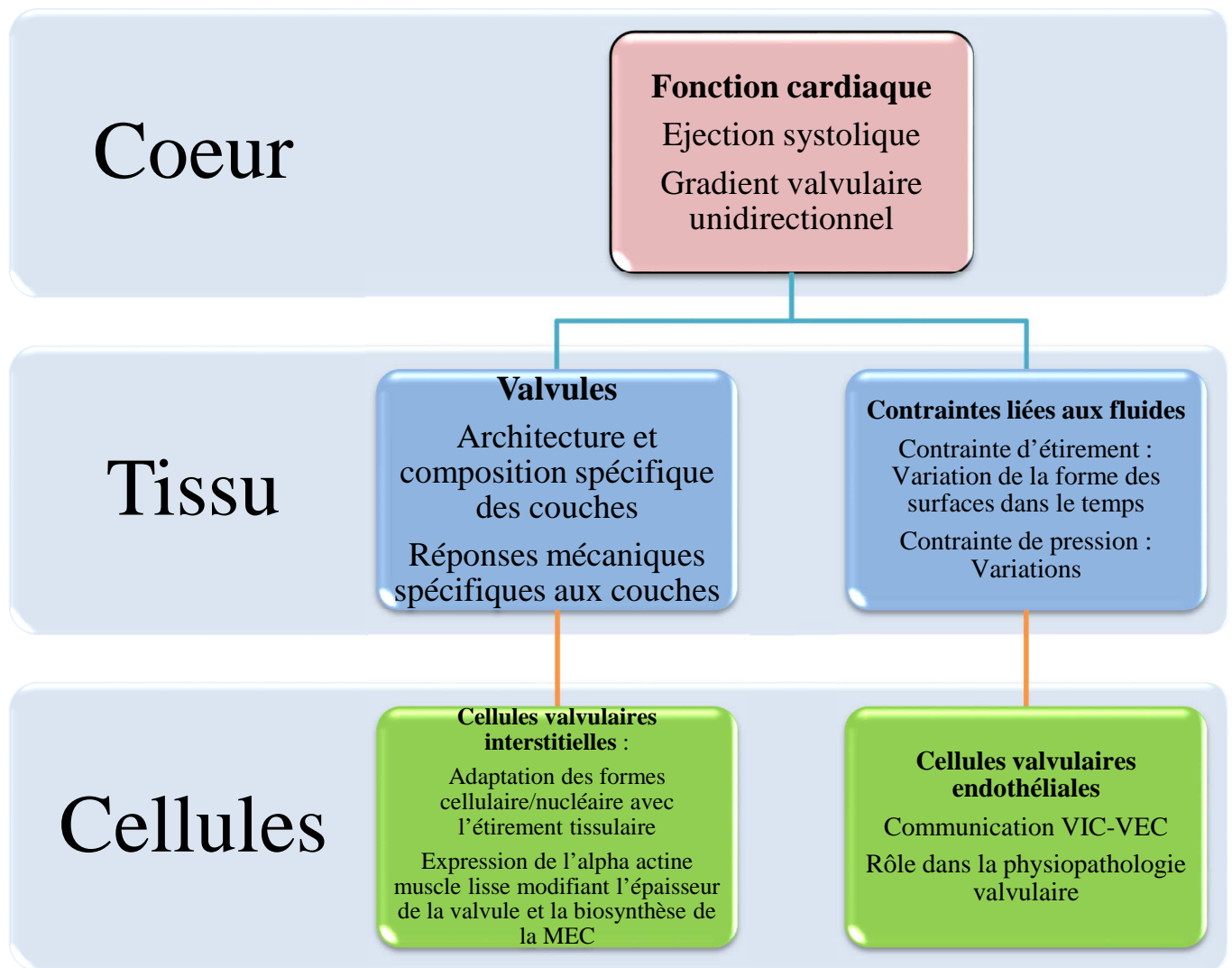


Figure 30 : Schéma de la fonction biomécanique d'une valve cardiaque : comme dans chaque organe elle se manifeste à plusieurs niveaux de façon hiérarchique[13]

B. Particularités des cellules endothéliales et interstitielles de la racine aortique :

1. Les cellules endothéliales

Nous avons étudié leur implication dans la cardiogénèse. Elles sécrètent comme leurs homologues vasculaires des agents vaso-actifs tels que de l'oxyde nitrique mais des études

ont montré que des valves isolées in vitro ne se contractent qu'en présence d'une couche endothéliale confluyente ou en contact d'un flux sanguin[9]. Les régimes de pression des flux sur la face aortique et ventriculaire sont différents : la face ventriculaire est soumise à un flux sanguin unidirectionnel et pulsatile tandis que le flux sur la face aortique est plutôt oscillatoire et à basse pression.

Il a été mentionné plus haut que les cellules endothéliales valvulaires in vivo s'alignent de façon perpendiculaire au flux sanguin in vivo contrairement à ce qui se retrouve dans l'endothélium vasculaire. Par contre l'activation endothéliale pathologique semble commune aux deux types. Les deux types de cellules présenteront en cas d'agression des médiateurs de l'inflammation à savoir les molécules d'adhésion de cellule vasculaire type VCAM 1, les molécules d'adhésion intracellulaire type ICAM-1 et de la sélectine-E. Il paraît cependant que seules les cellules endothéliales de la face aortique en seraient capables[19].

Butcher et al.[22] ont approfondi les recherches sur les cellules endothéliales en étudiant leur régulation hémodynamique en exposant des CE valvulaires et vasculaires à une force linéaire unidirectionnelle. Ils ont mis en évidence l'alignement des CE valvulaires de façon perpendiculaire au flux du fluide. Les éléments intervenant dans cet alignement particulier sont les intégrines (α -1), la vinculine, la *focal adhesion kinase*, et le cytosquelette.

In vitro ce processus peut être inhibé en bloquant la RHO-kinase et la calpaïne.

Ceci démontre que les cellules endothéliales valvulaires ne se modifient que lorsqu'elles sont soumises à un stress mécanique.

Une autre différence entre ces deux types réside dans le fait que les cellules endothéliales valvulaires ont une tendance moindre à l'inflammation que les vasculaires. L'existence d'une force stable sur les cuspides les protégerait du stress oxydatif et pro-inflammatoire et ainsi d'une dégénérescence.

Les CE vasculaires et valvulaires sont enclines à se calcifier mais de différentes façons. Les CE valvulaires expriment des gènes impliqués dans la chondrogenèse et la contrainte de cisaillement s'est révélée être inhibitrice de leur expression. Ces résultats sont confortés par la présence in vivo de phénomènes inflammatoires et de dépôt de calcium plus sur la face aortique de la valve qui est soumise à un flux à basse pression et irrégulier.

Par ailleurs une étude comparative de l'ADN de cellules endothéliales valvulaires et vasculaires porcines révèle une différence d'environ 10 % de gènes correspondant à des gènes intervenant de façon significative dans la prolifération cellulaire, l'oxydo-réduction, la migration et la réorganisation du cytosquelette et la différenciation.

Simmons et coll. ont comparé le profil génétique d'une cellule endothéliale de la face aortique et d'une cellule de la face ventriculaire[22][23]. Ils ont trouvé des différences de transcription au niveau de 584 gènes parmi lesquels des inhibiteurs de la dégénérescence calcique au niveau de la face ventriculaire. Il en ressort que la *fibrosa* ou face aortique a une tendance à la calcification ; toutefois elle est protégée par l'expression importante d'un gène à caractère anti-oxydatif.

Au total, ces observations confirment le fait que les cellules endothéliales valvulaires constituent un sous-phénotype particulier avec des réponses uniques vis-à-vis du flux sanguin. La différence génétique montre une particularité des cellules endothéliales valvulaires à pouvoir s'adapter à leur environnement.

Les cellules endothéliales contribuent à la préservation de l'intégrité des cusps aortiques au fil de la vie et les protègent d'une dégénérescence accélérée. La faible tendance à la contractilité des valvules empêche ces dernières de s'étirer et de s'allonger au fil du temps. Elles communiquent entre elles, avec la matrice extracellulaire et aussi avec les cellules interstitielles dans le but de maintenir saine et durable la structure de la racine aortique.

2. Les cellules interstitielles :

Il en a été décrit 5 types dont les propriétés sont résumées dans le tableau 2.

Tous ces phénotypes cellulaires résultent de la transformation épithélio-mésenchymateuse ayant lieu pendant l'embryogenèse cardiaque. Ils révèlent une plasticité, un caractère multipotent dans le sens qu'un phénotype cellulaire peut se transformer en un autre selon l'environnement cellulaire. (Fig.31)

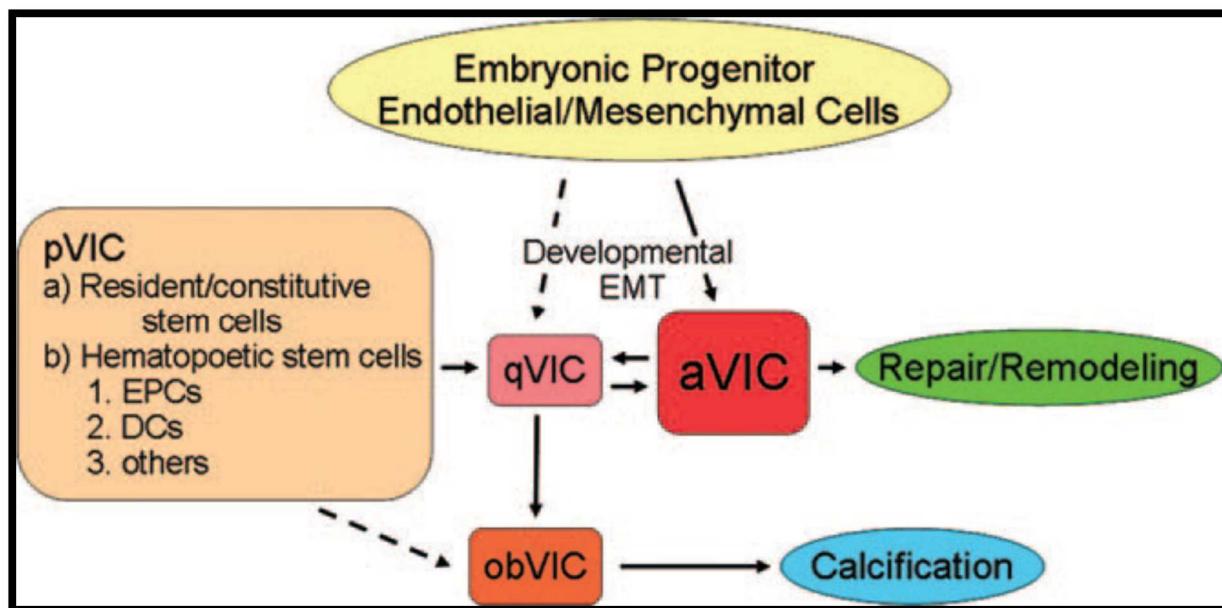


Figure 31 : Le caractère multipotent des VIC

Chaque cycle cardiaque expose la valve aortique à des forces d'élongation, de cisaillement, de courbure et de compression. La MEC et les cellules qui la colonisent permettent à la valve de transformer chacune de ces forces en un signal qui déclenche une avalanche de modifications cellulaires et intracellulaires qui se traduisent au niveau macroscopique. Le caractère multipotent des cellules interstitielles (VIC) et ses différents types reflètent une spécialisation cellulaire selon l'environnement local.

Lorsqu'il survient une anomalie à un des niveaux de cette chaîne qui est la mécanotransduction, il en résulte une pathologie valvulaire.

Les changements pathologiques de la valve aortique peuvent être de quatre types[24] :

- Une anomalie dans la formation des valves qui aboutit à une malformation congénitale
- Une atteinte des fibres de collagène qui mène à une dystrophie et un prolapsus valvulaire
- Une calcification des sigmoïdes
- Un épaissement fibreux associé à une néo-vascularisation.

Notre travail s'intéressera aux deux premiers aspects pathologiques.

C. Implication dans la pathologie dystrophique de la racine aortique :

Le groupe des aVIC (VIC activées) mérite une attention particulière. Dans des valves pathologiques, des signaux cellulaires induisent la transformation des qVIC en aVIC[16]. Les aVIC possèdent des caractéristiques de myofibroblastes c'est-à-dire des propriétés contractiles. A la différence de cellules musculaires lisses, les aVIC expriment plus d'alpha-actine leur permettant d'être plus adhérentes, plus prolifératives avec une capacité contractile supérieure.

La transformation de qVIC en aVIC est activée par un afflux important de macrophages, de VEC activées et d'une libération de chémokines et facteurs de croissance en réponse à une agression locale (Fig.32). L'activation des VIC est associée à une augmentation de la sécrétion et de la dégradation de la MEC, à une expression de métalloprotéases (MMP) et d'inhibiteurs de métalloprotéases (TIMP). Ces phénomènes seraient régulés par l'oxyde nitrique. En plus les aVIC augmentent aussi la sécrétion de cytokines, dont le TGF bêta, qui ont des fonctions autocrines. Après le remodelage local déclenché par l'agression les aVIC sont éliminées par apoptose.[16]

Quand ce mécanisme est perturbé, les aVIC persistent et continuent leurs actions. Une dysfonction de l'apoptose est associée à une sécrétion et à un remodelage anormal de la MEC ce qui résulte en une pathologie valvulaire de type dystrophique.

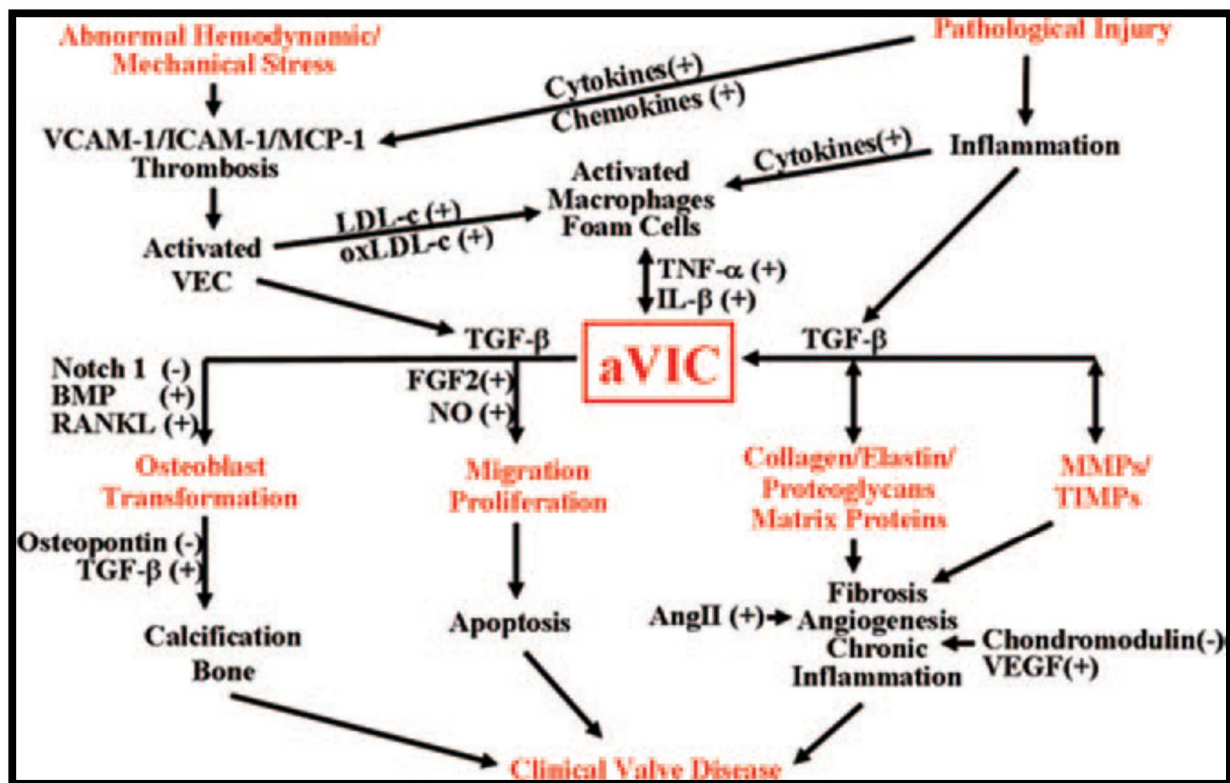


Figure 32: Activation des aVIC en réponse à des stimuli pathologiques et l'aboutissement à une pathologie valvulaire

Les fibres d'élastine apportent de l'élasticité dans la paroi artérielle alors que les fibres de collagène apportent la résistance du tissu. Il a été montré que la formation des anévrismes trouve son origine dans la dégradation des fibres élastiques et des cellules musculaires lisses (CML) de la paroi artérielle[25].

Les modifications dans l'adventice dues à des contraintes mécaniques provoquent un épaissement de cette couche par la synthèse de collagène. Cette synthèse de collagène pourrait être un mécanisme de protection de la paroi de l'anévrisme qui est fragile à cause du manque en fibres élastiques.

Le syndrome de Marfan représente la forme classique de la pathologie dystrophique de la racine aortique entraînant anévrismes et insuffisance aortique. L'étude de la paroi artérielle

d'un patient atteint de ce syndrome apporte des renseignements utiles à propos de cette pathologie.

Sur le plan histologique la paroi d'un patient présentant un syndrome de Marfan est identique à la paroi aortique d'un patient présentant un anévrisme de l'aorte ascendante d'une autre origine (Fig.33) [26]. La disparition des cellules musculaires lisses, la fragmentation des fibres d'élastine, l'apparition de zones acellulaires riches en polysaccharides ne permettent pas d'orienter le diagnostic.

L'aspect histologique est également identique en cas d'anévrisme associé à une bicuspidie de la valve aortique ou en cas d'anévrisme sur valve tricuspide. Toutefois, les études ont été poussées en vue de mieux caractériser le syndrome de Marfan.

La conception classique du syndrome de Marfan est basée sur une anomalie de la fibrilline[26]. La fibrilline de type 1 intervient lors de la mise en place des fibres d'élastine, pour lesquelles elle jouerait un rôle de « tuteur ».

L'anomalie de la fibrilline entraînerait donc directement une anomalie des fibres d'élastine. L'anomalie des fibres d'élastine explique la fragilité de la paroi aortique des patients. La paroi aortique perd en élasticité et en compliance.

Cela reste vrai aujourd'hui. Il a été également proposé que l'anomalie de la fibrilline soit responsable d'une anomalie de la transmission des forces à la cellule musculaire lisse, qui, de ce fait, libère des métalloprotéases qui détruisent la paroi. Cette théorie reste d'actualité.

Une autre voie a été individualisée ; celle du TGF- β [26]. De grandes informations ont été obtenues grâce à un modèle de souris KI (*Knock-In*) pour une mutation humaine de la fibrilline de type 1. Cette souris développe des anomalies proches de celles observées chez les patients présentant un syndrome de Marfan. Notamment, une dilatation aortique survient avec une désorganisation de l'architecture de la paroi. Les fibres d'élastine sont rompues, l'épaisseur de la paroi est augmentée. Dans ce modèle, dans lequel surviennent également un prolapsus valvulaire mitral avec épaissement des valves, un emphysème pulmonaire et une myopathie squelettique, la voie du TGF- β semble être activée de façon inappropriée.

Le TGF- β est une cytokine, synthétisée par les cellules musculaires lisses sous forme de dimère. Cette molécule est stockée au niveau des microfibrilles, et notamment de la fibrilline 1. Elle se fixe sur des récepteurs de type 2 (TGFBR2) qui s'associent aux récepteurs de type 1

(TGFBR1). Ces derniers se phosphorylent et phosphorylent la Smad-2 intracellulaire. Smad-2 est un intermédiaire intracellulaire qui va être transloqué dans le noyau une fois phosphorylé où il va, en association avec d'autres molécules, modifier l'expression de certains gènes, notamment ceux codant pour des protéines de la matrice extracellulaire (Fig. 33). Dans le modèle de souris Marfan KI pour une mutation humaine de la fibrilline de type 1, le taux de smad-2 phosphorylé est élevé notamment dans les cellules musculaires lisses de la paroi aortique [26].

Une étude récente a prouvé l'implication d'anomalies de micro-ARN (mi-ARN) dans le développement d'anévrismes de la racine aortique dans le syndrome de Marfan. Les anévrismes de la racine aortique dans le syndrome de Marfan sont associés à une augmentation du TGF- β dans le mur aortique. Des changements dans les agents post-transcriptionnels tels que le mi-ARN peuvent mener à une expression anormale des protéines. L'hypothèse selon laquelle une expression anormale de mi-ARN dans le syndrome de Marfan aboutit à une régulation post-transcriptionnelle aberrante du gène via le TGF- β . Les protéines sont donc exprimées de façon anormale donnant une variante anormale de la fibrilline. En effet le miR376c a été identifié comme responsable d'une diminution de l'expression de TGF- β en supprimant le Smad4. Les expériences ont constaté qu'une élévation du TGF- β /Smad 4 régule à la baisse l'expression du miR376c. Il s'agit là d'une preuve de l'existence d'une réponse adaptative en post transcription de l'expression du gène. Ce gène, s'il est mutant module le signal de TGF- β et entraîne ainsi le développement d'anévrismes[27].

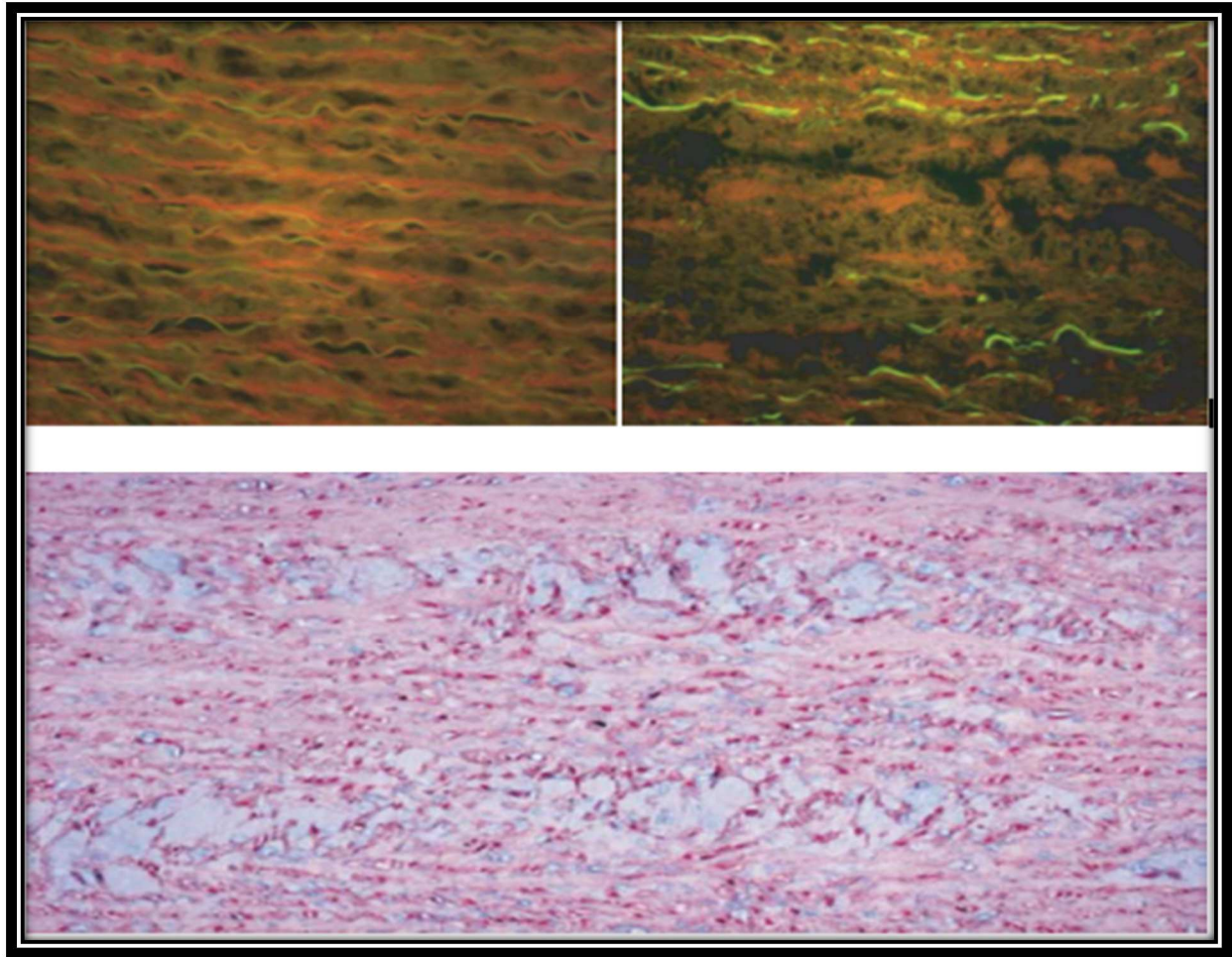


Figure 33 : Aspect histologique de la paroi aortique normale (à gauche) et chez un patient présentant un syndrome de Marfan (à droite) : les fibres d'élastine, en vert sont fragmentées et désorganisées. Des zones acellulaires sont présentes. Sur la coloration en éosine et bleu cyan (en bas), les zones acellulaires riches en muco-polysaccharides sont bien visibles et expliquent la fragilité de la paroi aortique

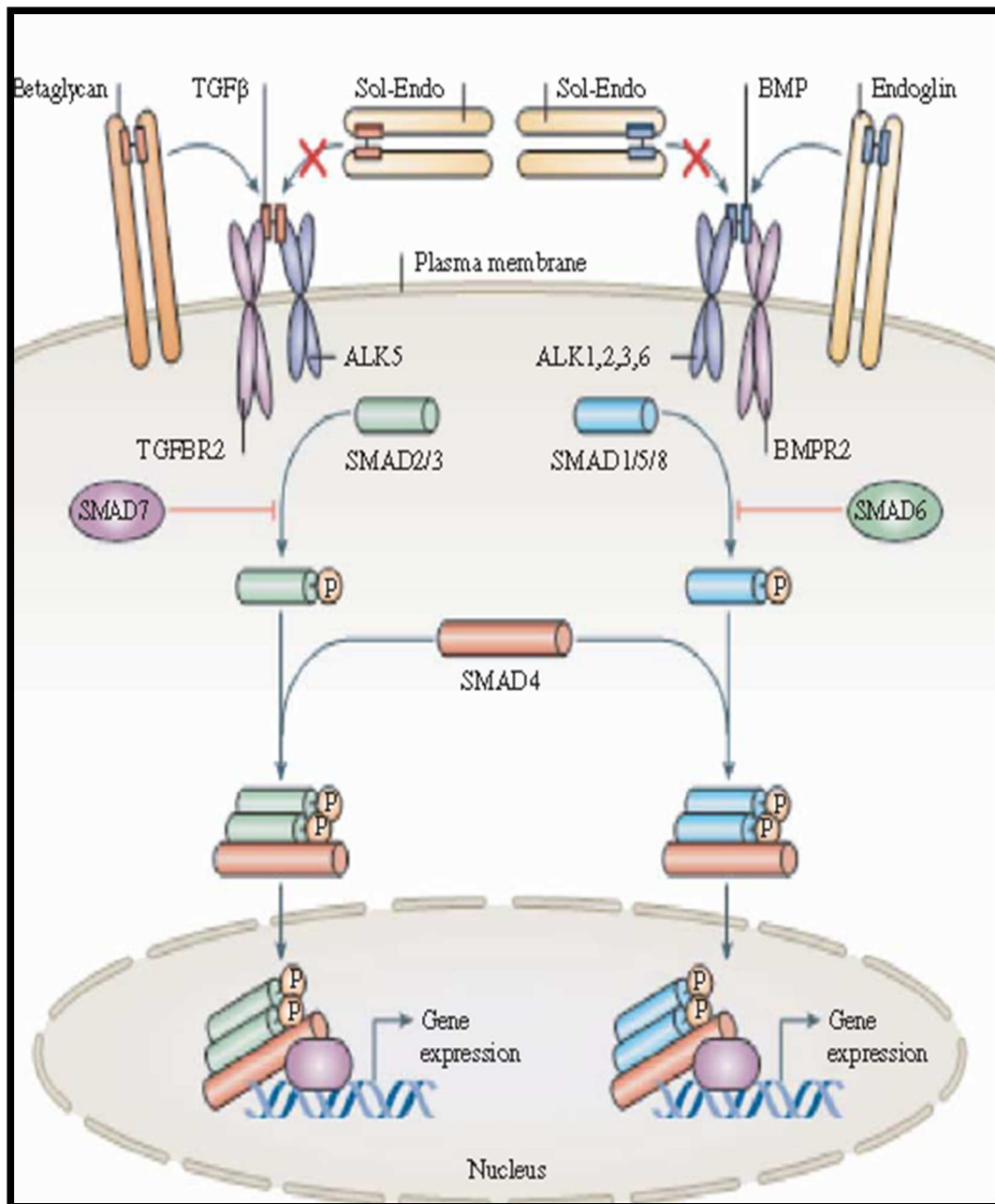


Figure 34 : Voie du TGF-bêta : l'activation du récepteur TGF-bêta R2 par le TGF-bêta entraîne une phosphorylation du TGFBR1 qui va à son tour phosphoryler smad-2, lequel va aller dans le noyau en se combinant à d'autres molécules. Dans le noyau, le complexe moléculaire va modifier l'expression génique.

D. Implications dans la bicuspidie aortique :

Nous avons relevé précédemment l'importance de la transformation épithélio-mésenchymateuse dans la formation et le déterminisme des cellules de la racine aortique. Parmi les 115 gènes qui seraient responsables de cette transformation, on compte le NOTCH1.

La mutation de ce gène serait à l'origine de la bicuspidie aortique[15].

La bicuspidie aortique a une prévalence d'environ 1% et elle est la malformation congénitale cardiaque la plus fréquente dans l'espèce humaine. Elle est souvent associée à une insuffisance aortique. Des études récentes ont démontré son association à d'autres malformations cardiovasculaires surtout dans la voie d'éjection gauche. Elles ont surtout démontré son association avec une mutation non-sens ou par décalage du cadre de lecture du gène NOTCH1.

La racine aortique possède une microstructure complexe qui n'a pas encore dévoilé tous ses secrets. Cependant, elle est de mieux en mieux connue et la conclusion est que toutes les cellules qui la composent, la façon dont elles sont disposées, la façon dont elles communiquent entre elles, leur capacité à se modifier et à moduler la matrice extracellulaire en réponse aux stimuli extérieurs font d'elle une structure vivante à part entière.

Cette structure vivante est spécialisée et à la lumière des études la relation forme-fonction de la racine aortique n'est pas seulement macroscopique ; elle est aussi microscopique. Chaque évènement survenant dans la racine aortique possède son *primum novens* à l'échelle microscopique voire génétique. L'objectif ultime de ces mécanismes est de maintenir la valve aortique et la racine aortique saines et continentes.

Toute atteinte des bases de la mécanobiologie aux degrés divers décrits est à l'origine d'une valve pathologique et déclare l'entrée dans la pathologie.

Nous verrons comment la simple anomalie génétique signe une perte de l'architecture de la racine aortique aux conséquences potentiellement dramatiques.

La mécanobiologie est une discipline où d'autres champs du savoir seront obligatoirement sollicités. La créativité est une fois de plus mise à la une face à cette incommensurable complexité.

Toute altération de l'un des éléments de la dynamique passive et active de la racine aortique est le résultat de la perte de la régulation du phénotype cellulaire et par conséquent de sa fonction.

Ainsi deux tendances thérapeutiques majeures se dégagent face à ces altérations.

- Une perte de la fonction sous forme de déstructuration de l'architecture de la racine aortique engendrant une perte de forme avec une structure potentiellement conservable.

La solution chirurgicale vise ici à conserver, à remodeler la racine aortique afin de corriger le vice valvulaire présent.

- Une deuxième solution demeure ici plus hasardeuse lorsque la déstructuration de la racine aortique ne permet aucune possibilité de conservation de la structure de la racine aortique en place.

Le tissu engineering demeure une solution biologique mais dont les fondements sont actuellement au stade d'esquisses.

Ces deux tendances ne sont pas forcément en opposition et nous verrons là aussi que l'enjeu chirurgical des décennies à venir consiste à réaliser un pont entre elles.

Ainsi se voient poser les prémices des chapitres à venir.

Partie III

PATHOGENESE

« Aucune pathologie n'engendre autant d'humilité chez les cliniciens que l'anévrysme de l'aorte »
William Osler

VI. PATHOGENESE DE LA RACINE AORTIQUE ;LA NECESSITE D'UNE SOLUTION BIOLOGIQUE :

La compliance de la racine aortique dépend d'un phénotype et d'un microenvironnement auxquels elle est soumise. Ceci définit une homéostasie et l'altération de cet équilibre, que l'on pourrait assimiler à une horloge bien réglée, provient soit de causes génétiques soit de causes autres génétiques ou environnementales.

Du coup se trouvent scindées deux étiologies :

- Génétiques : où l'expression phénotypique s'exprime sous forme de perte de diamètre et donc de l'architecture.

Dans ces cas le phénotype pathologique est le résultat d'une altération du génome. Ce phénotype anormal apparaît progressivement au cours de la vie et évolue inévitablement vers l'aggravation et la perte de la forme et donc de la fonction normale.

Il convient alors d'intervenir en amont, de dépister les sujets à risque de manifester ces troubles et de les prendre en charge avant la survenue de conséquences dramatiques comme une rupture d'anévrisme.

La définition des seuils pour la chirurgie d'une insuffisance de la racine aortique prend en compte cette population particulière. On les opère à un seuil inférieur (45mm de diamètre de l'anneau aortique contre 50 mm pour les autres) (Fig.35).[28]

Il se profile à l'horizon que chaque patient porteur d'anévrisme est particulier et doit être considéré comme unique, du diagnostic au traitement.

L'implication génétique subdivise encore la population des malades. L'expression d'un gène est sous la gouverne de plusieurs facteurs, définissant ainsi la pénétrance génétique.

La différence entre les patients doit se faire autant à l'échelle phénotypique qu'à l'échelle moléculaire.

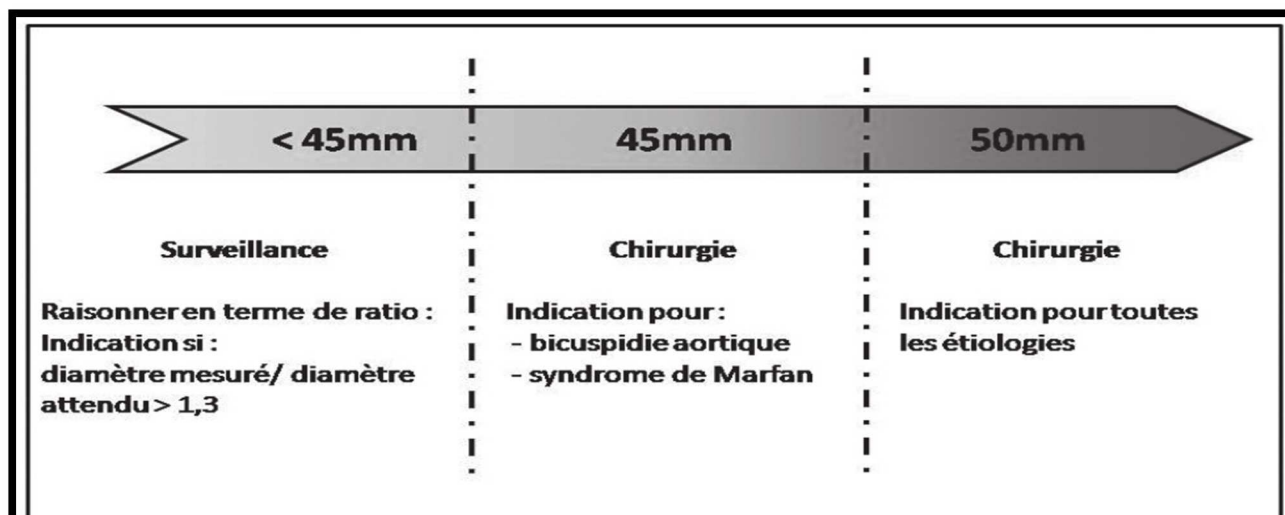


Figure 35 : Indications opératoires en fonction de la taille de l'anévrisme

- Autres causes que génétiques : endocardites, athérosclérose, rhumatismales, inflammatoires

Dans ce cas de figure, les structures de la racine aortique sont atteintes de façon macroscopique. Les dommages structurels sont divers allant de la rétraction à la perforation, entraînant ainsi une incontinence. Les causes de la survenue de l'insuffisance valvulaire vont au-delà d'une perte de l'harmonie des diamètres de la racine aortique. Un traitement conservateur ici est rarement envisageable.

La chirurgie réparatrice de la valve aortique s'adresse aux patients porteurs d'une dystrophie de l'aorte ascendante à valves souples bicuspidées ou tricuspides, regroupant les anévrismes et les insuffisances aortiques isolées. Ces pathologies touchent une population jeune, dont l'espérance et la qualité de vie doivent être prises en compte dans le choix des modalités thérapeutiques.

Nous avons vu précédemment que le fonctionnement normal de la racine aortique est fortement corrélé à une concordance parfaite de chacun de ces diamètres qui définissent une géométrie unique.

Il va de soi que l'anomalie d'un de ces diamètres entraîne une incontinence et une fuite valvulaire.

L'insuffisance de la racine aortique peut être donc assimilée à une « maladie des diamètres ». La dystrophie de l'aorte ascendante est caractérisée par une dilatation des diamètres fonctionnels de la valve aortique (jonction sino-tubulaire supérieure à 35 mm et/ou base de l'anneau aortique supérieure à 25 mm) associée ou non à une lésion valvulaire.

On distingue 3 phénotypes, (Fig.36) en fonction du diamètre des sinus de Valsalva :

- Les anévrismes de la racine aortique (diamètre supérieur à 45 mm),
- Les anévrismes sus-coronaires et
- Les insuffisances aortiques isolées (diamètre inférieur à 40 mm)

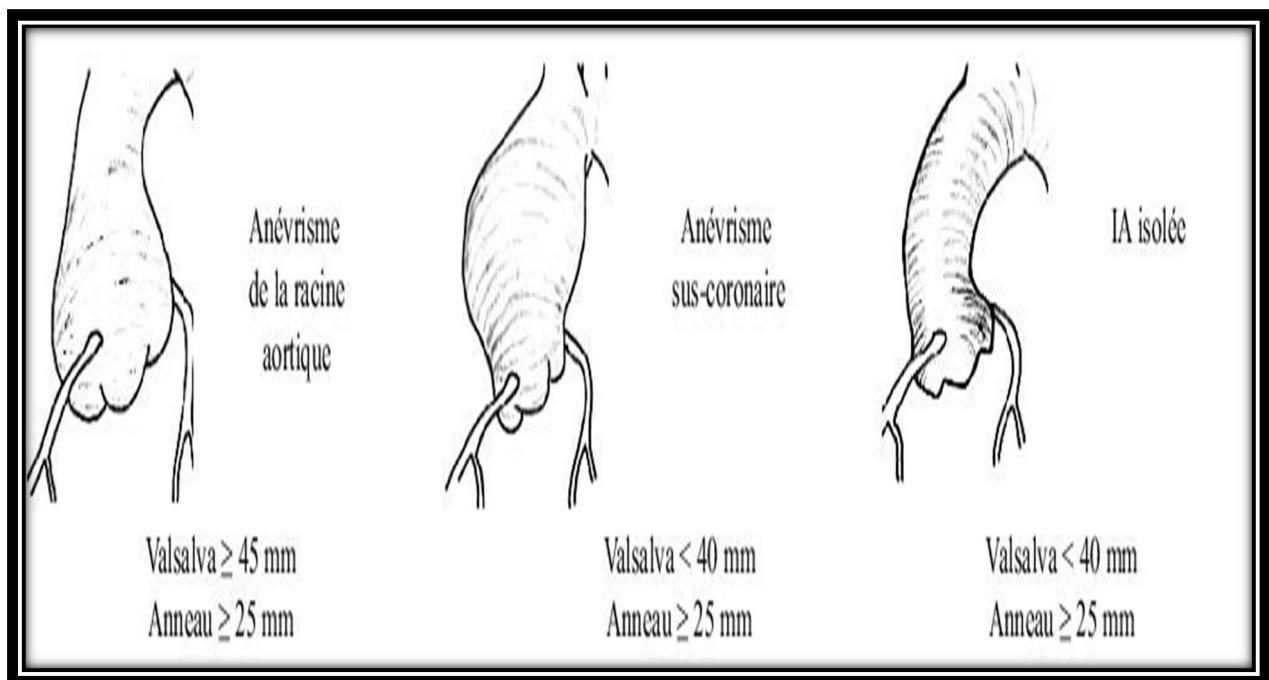


Figure 36: Schémas illustrant les différents phénotypes des anévrismes de la racine aortique

Les étiologies des dystrophies aortiques sont de deux types principaux ; les congénitales et les acquises.

A. Les étiologies congénitales :

Elles regroupent :

1. La bicuspidie aortique :

La bicuspidie est la malformation congénitale cardiaque la plus fréquente, elle se rencontre chez 1 à 2% de la population. Chez les sujets de moins de 70 ans la bicuspidie est la cause la plus fréquente de dysfonctionnement valvulaire.

La bicuspidie aortique est définie par la présence au niveau valvulaire de seulement deux sigmoïdes aortiques en lieu et place de trois habituellement. Plusieurs formes anatomiques ont été classiquement décrites : dans 95 % des cas, il existe deux sigmoïdes inégales avec deux vraies commissures et une pseudo-commissure sous forme d'un simple vestige ; dans 5 % des cas seulement, il existe deux sigmoïdes de taille égale associées à deux vraies commissures.

Sievers et coll. ont proposé une classification [29] en se référant à l'analyse peropératoire de 304 valves aortiques bicuspidées et en se basant sur trois critères morphologiques: le nombre de raphés (de 0 à 2) qui apparaît comme l'élément le plus important, la position spatiale des sigmoïdes et des raphés ainsi que le statut fonctionnel de la valve. Il propose ainsi une classification en trois grandes catégories (Fig.37) :

- Type 0 (sans raphé),
- Type 1 (un raphé)
- Type 2 (2 raphés)

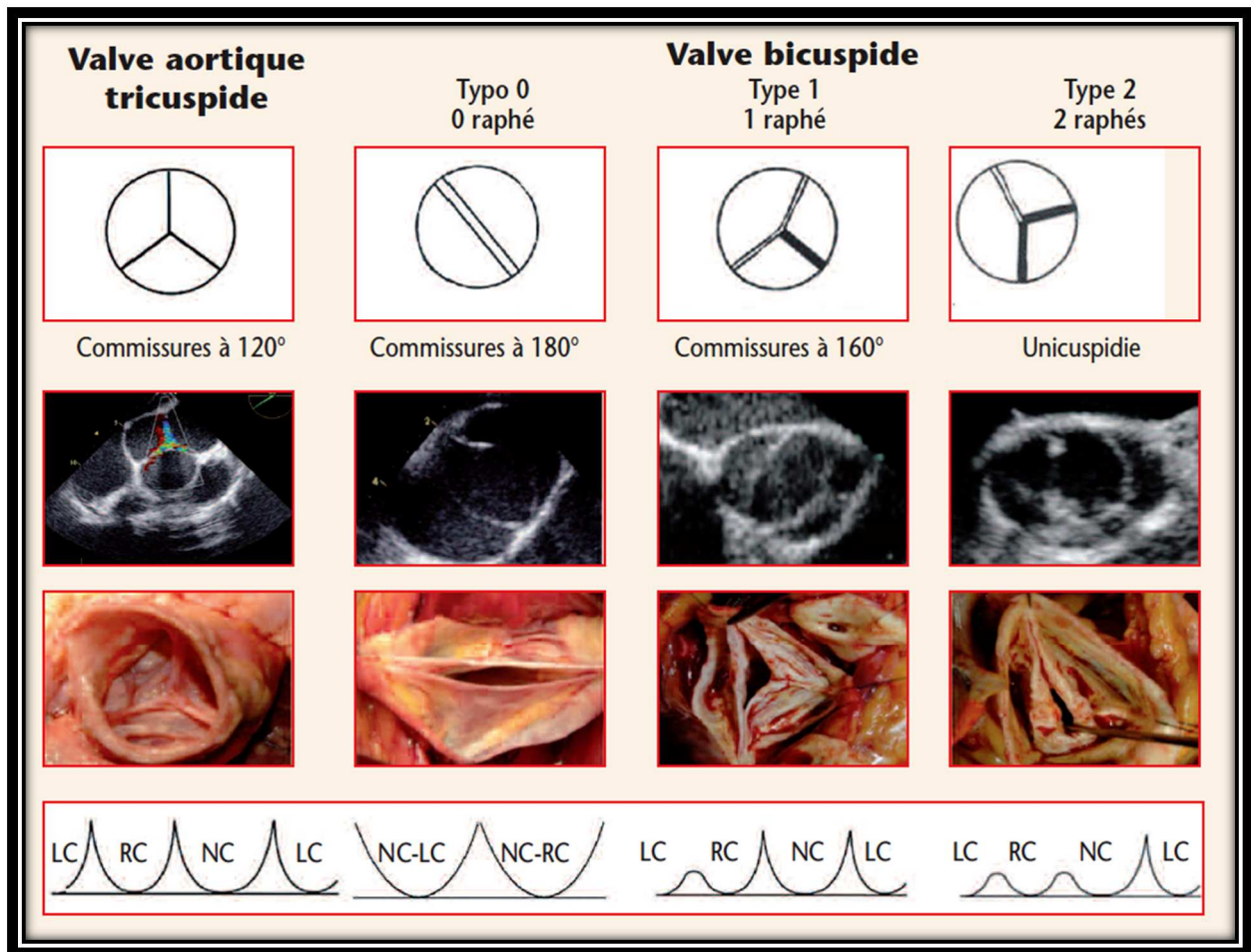


Figure 37 : Images montrant les différents types de la bicuspidie aortique comparés à une valve aortique saine.

La grande particularité de la bicuspidie aortique est d'être fréquemment associée à d'autres anomalies cardiovasculaires : aortiques au niveau thoracique (dilatation, anévrisme, dissection, rupture ou coarctation) (Fig. 38) et coronariennes (grande fréquence d'un réseau coronarien gauche dominant associé à une coronaire droite hypotrophique).

Les anomalies de l'aorte ascendante (dilatation, anévrisme) peuvent même se rencontrer chez des patients porteurs d'une bicuspidie aortique avec un fonctionnement valvulaire parfaitement normal; les anomalies coronariennes potentiellement présentes sont cependant sans conséquence clinique, sauf pendant une chirurgie cardiaque.

La cause exacte de la bicuspidie aortique reste inconnue toutefois plusieurs hypothèses sont émises.

L'hypothèse hémodynamique peut d'une part être avancée, par perturbations du flux sanguin aortique en aval d'une sténose aortique pendant l'embryogenèse.

D'autre part, plusieurs autres hypothèses peuvent être émises pour expliquer son étiologie, en tenant compte des perturbations constatées tant au niveau des sigmoïdes valvulaires qu'au niveau du fût aortique adjacent, suggérant ainsi que des mécanismes pathogéniques communs seraient à l'origine de ces anomalies associées: anomalies au niveau des cellules de la crête neurale (impliquées dans la formation de la chambre de chasse ventriculaire gauche, des sigmoïdes aortiques, de la média de l'aorte thoracique ascendante, de l'arche aortique et de ses branches), déficience enzymatique au niveau de la média de l'aorte thoracique.

Ces hypothèses de prédisposition génétique reposent sur un certain nombre de constatations effectuées chez les patients porteurs d'une bicuspidie aortique par rapport aux patients avec une valve aortique tricuspide [30]:

- Les patients avec une bicuspidie aortique sans anomalie hémodynamique valvulaire ont un culot aortique et une aorte ascendante plus larges que les patients porteurs d'une valve aortique tricuspide.
- Les patients avec une bicuspidie aortique présentent plus d'anomalies histologiques (de type nécrose et apoptose) au niveau de la média de l'aorte thoracique ascendante que les patients porteurs d'une valve aortique tricuspide.
- Au niveau de la média de l'aorte thoracique des patients avec bicuspidie aortique, il existe une réduction des composants de la matrice extracellulaire et une augmentation des enzymes de dégradation de cette matrice (métalloprotéases).
- La bicuspidie aortique est une affection génétique autosomique dominante mais à pénétration variable (89 % d'hérédité dans la série de Cripe et coll.[31]) et elle est fréquemment associée à d'autres malformations cardiovasculaires.

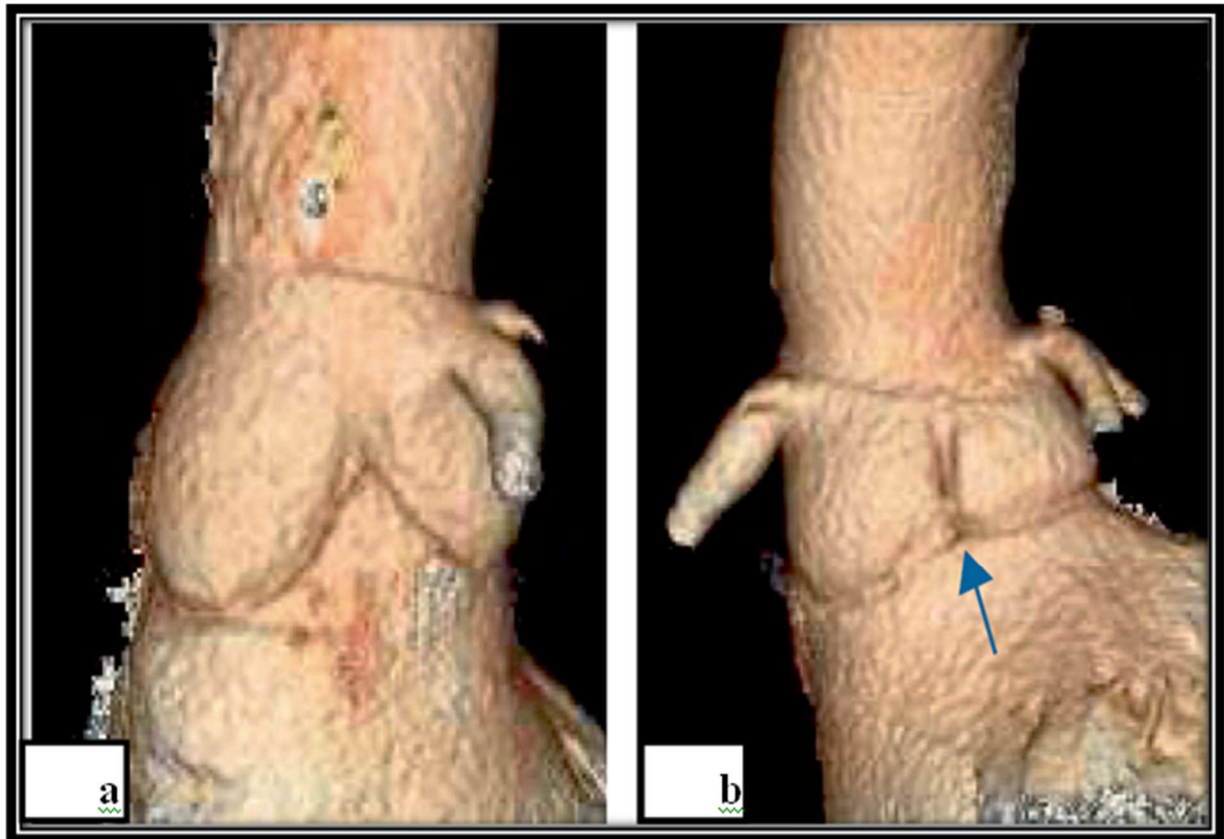


Figure 38 : Anomalies associées à une bicuspidie aortique :Insuffisance aortique isolée à valve bicuspide (a), hypoplasie d'un triangle sous- commissural (b)

2. Les maladies annulo-ectasiantes

Les patients porteurs de maladies annulo-ectasiantes présentent une dilatation progressive des sinus aortiques et aussi une dilatation et une distorsion de l'anneau aortique ce qui aboutit à l'insuffisance valvulaire.

Il s'agit d'un groupe de diverses pathologies d'expression phénotypique proches associant anévrisme de la racine aortique et dilatation de l'anneau aortique. On les désigne par le terme générique de maladie annulo-ectasiente. La forme caractéristique des anévrysmes est dite en « Bouteille de Chianti » (Fig. 39 et 40) : fusiforme en haut et arrêté par l'anneau aortique en bas.

- **Dystrophie idiopathique ou Maladie annulo-ectasiante primitive.**

Dans la grande majorité des cas, l'étiologie n'est pas retrouvée et demeure peu claire. On parle de dégénérescence kystique idiopathique de la média.

- **Dysplasies héréditaires conjonctivo-élastiques et dystrophie de la média**

Ce sont des sujets plus jeunes (inférieur à 50 ans).

➤ Il s'agit principalement du Syndrome de Marfan.

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, généralement en rapport avec une mutation du gène de la fibrilline de type 1, le FBN 1. C'est la plus fréquente des maladies monogéniques responsables d'anévrismes de l'aorte ascendante.

La présence du syndrome de Marfan est associée à des mutations de la fibrilline, mais également du gène codant pour le récepteur type 2 et peut-être du récepteur de type 1 du TGF- β . Ceci peut donner des tableaux plus ou moins complets. Parfois, aucune mutation n'est retrouvée.

Le syndrome de Marfan a un support génétique lié à des modifications du gène de la fibrilline, constituant les microfibrilles situées dans la matrice extracellulaire, avec altération de la média à type de médianécrose kystique.



Figure 39 : Image acquise par scanner montrant un anévrisme de la racine aortique

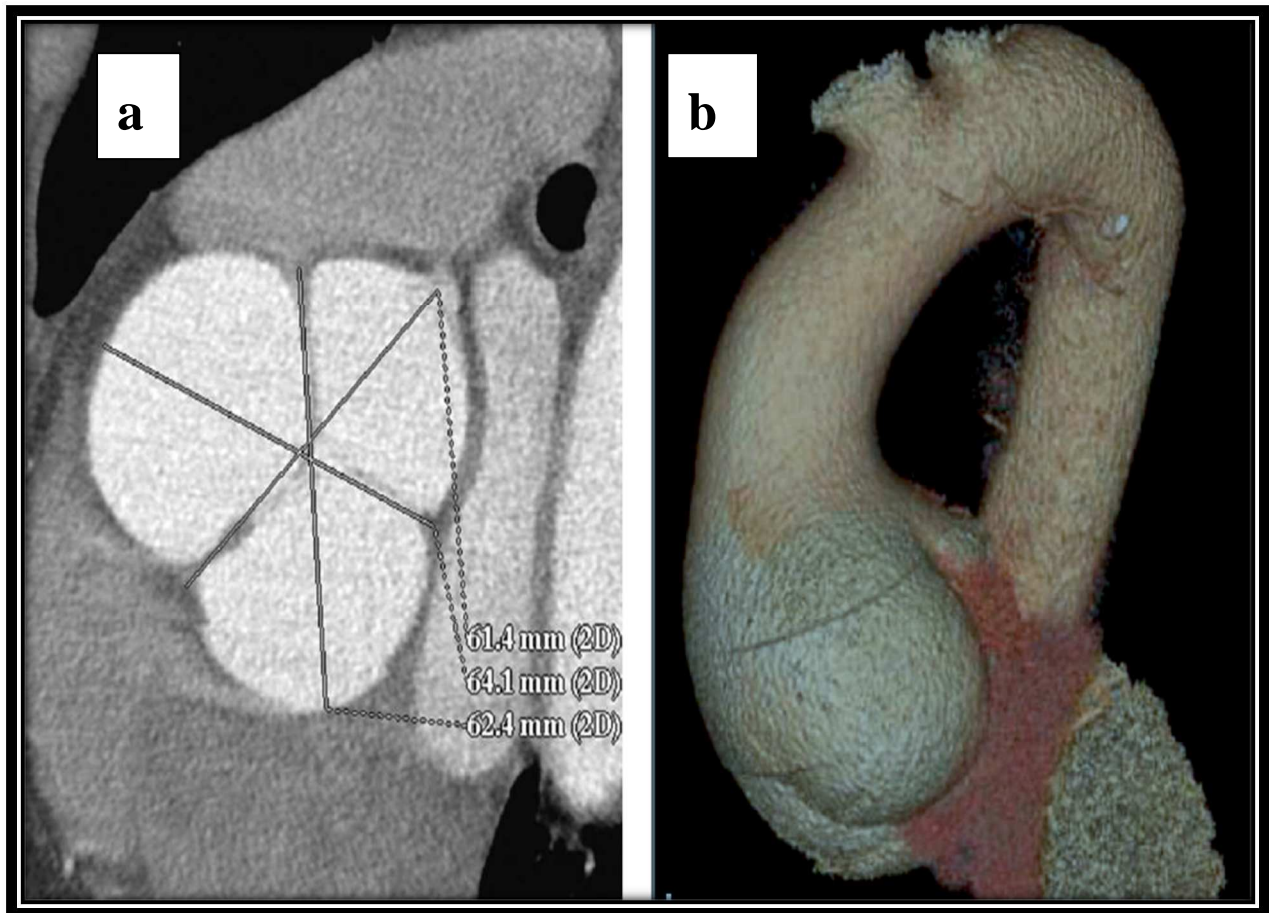


Figure 40 :a)Anévrisme de la racine aortique à valve tricuspide, coupe transversale. b) Même patient, aspect en *volume rendering*

➤ La Maladie d'Ehlers-Danlos :

Les syndromes d'Ehlers-Danlos sont un groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif regroupant plusieurs formes cliniques.

La maladie est caractérisée par une mutation du collagène de type III, constituant essentiel de la paroi des vaisseaux, de la peau et des capsules articulaires. Sa prévalence en France est estimée entre 1/5000 et 1/10 000 habitants.

Chacun des syndromes a en commun la triade clinique comportant une hyper-extensibilité cutanée, une hyper-mobilité articulaire et une fragilité tissulaire accrue. Elle se transmet sur le mode autosomique dominant.

Seul le syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV (vasculaire) (3 à 5 % de l'ensemble des Ehlers-Danlos) (prévalence estimée à 1/150 000) comporte une atteinte de l'aorte. La forme vasculaire est la forme la plus sévère des syndromes d'Ehlers-Danlos.

Les complications artérielles en font une affection au pronostic sombre pour laquelle un diagnostic précoce et une enquête familiale exhaustive sont particulièrement importants.

➤ Le syndrome d'ostéogénèse imparfaite :

L'ostéogénèse imparfaite aussi appelée « maladie des os de verre » est une maladie rare.

La prévalence de l'affection n'est pas connue avec exactitude : en France, 3 000 à 6 000 personnes seraient atteintes, soit une prévalence de 1 sur 10 000 à 20 000 personnes. La maladie touche hommes et femmes, sans prédominance ethnique. Le substrat génétique est une mutation du collagène I. L'atteinte du système cardio-vasculaire y est plus rare que dans les autres collagénoses mais la dilatation anévrysmale de la racine aortique est l'affection la plus fréquente quand le système cardiovasculaire est intéressé par la maladie.

Le pseudoxanthome élastique et le syndrome de Turner représentent d'autres étiologies plus rarement rencontrées.

Les étiologies congénitales d'une dystrophie de la racine aortique ont été bien étudiées et une corrélation entre le génome et le phénotype pathologique a été mise en évidence pour la majorité d'entre elles. Cette corrélation est l'un des arguments en faveur d'une thérapie génique. Le(s) gène(s) responsable(s) étant identifié(s), il est légitime d'avancer une théorie selon laquelle une réparation du génome pourrait aboutir à une réparation du phénotype. La thérapie génique apparaît comme un outil thérapeutique intéressant de cette pathologie permettant de s'affranchir du déterminisme génétique.

B. Les étiologies acquises :

Elles sont de type divers : Rhumatismale, athéromateuse, ou infectieuses.

Elles peuvent aussi apparaître dans des maladies inflammatoires type Takayasu ou Horton.

Dans ces étiologies le tissu valvulaire est rarement sain et les valves peuvent être rétractées ou perforées (Fig. 41).

La chirurgie conservatrice dans ces cas de figure est rarement envisageable.

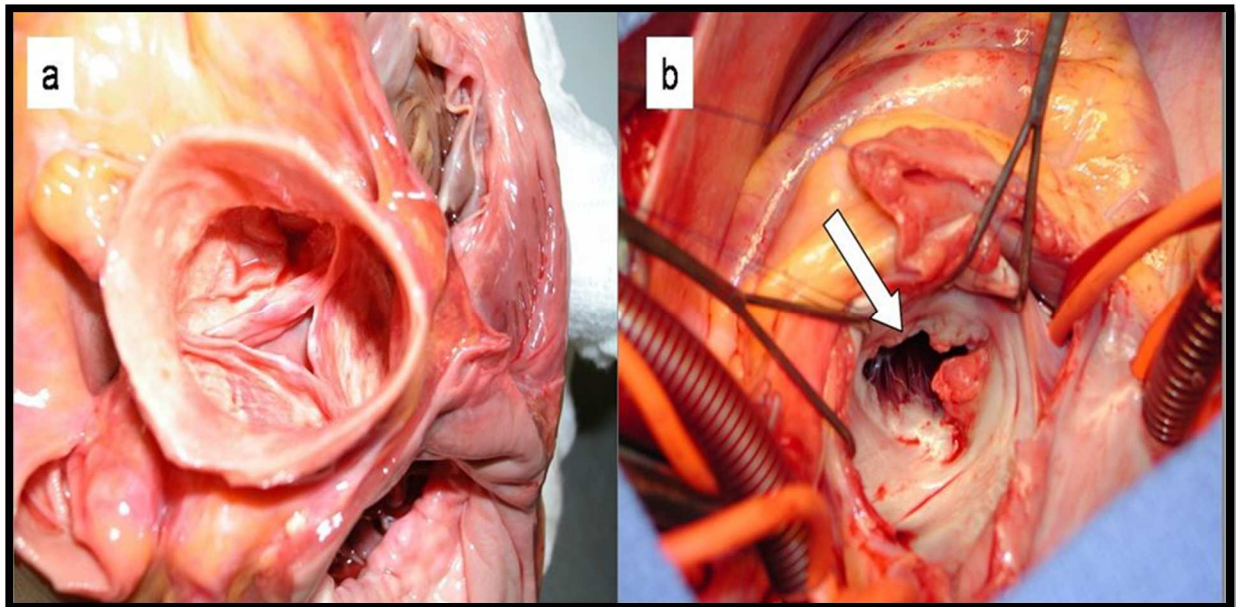


Figure 41 : (a) Valve aortique saine (b) : Valve aortique délabrée après une endocardite infectieuse

Les phénomènes pathologiques de la racine aortique éligibles pour un traitement conservateur se révèlent être la manifestation de processus pathologiques survenus à une échelle moléculaire. Il s'agit de l'expression phénotypique d'anomalies génétiques et/ou biologiques. La meilleure connaissance de ces anomalies nous permettrait de prévenir la survenue de pathologies ou encore de les traiter à cette échelle. C'est dans ce cadre que s'inscrivent la thérapie génique et le tissue engineering.

Ces deux outils sont les fruits de recherches avancées basées sur les progrès scientifiques de diverses disciplines. L'innovation de la génétique, de la biologie de l'étude de l'« infiniment petit » nous permet donc d'agrandir notre arsenal thérapeutique.

Il est important dans cette optique de faire une étude rétrospective des moyens et techniques thérapeutiques établis par les pionniers de la chirurgie conservatrice de la racine aortique. Leur créativité a donné lieu à plusieurs techniques à la hauteur des moyens dont ils disposaient. Leur travail constitue pour nous une base de données importante dont nous pouvons tirer des connaissances qui nous seront utiles dans les recherches ultérieures.

Partie IV :
CHIRURGIE CONSERVATRICE
DE LA RACINE AORTIQUE :
Généalogie et Historique

« Nous sommes comme des nains sur des épaules de géants. Nous voyons mieux et plus loin qu'eux, non que notre vue soit plus perçante ou notre taille plus élevée, mais parce que nous sommes portés et soulevés par leur stature gigantesque »

Bernard de Chartes (1120)

La pathologie de la racine aortique sujette à un traitement chirurgical conservateur englobe les dystrophies aortiques avec dilatation de la jonction sino-tubulaire associée à des valves souples.

Les anévrismes de la racine aortique sont usuellement traités par un remplacement de la valve aortique et de l'aorte ascendante par un tube valvé mécanique (Intervention de Bentall). Cependant les sigmoïdes aortiques sont souvent souples et l'insuffisance est due à une anomalie des diamètres de la racine aortique. La racine aortique peut donc être chirurgicalement modifiée et la valve native conservée.

La créativité des chirurgiens n'a eu de cesse de tenter de trouver la solution chirurgicale la plus adaptée et la plus durable correspondant à ce paradigme.

En vue de tirer le maximum de profit des travaux des chirurgiens que l'on considère comme pionniers dans ce domaine, il serait intéressant d'harmoniser les indications et de justifier leur acharnement à vouloir conserver dans la mesure du possible la racine aortique.

Dans ce but, unir leurs savoirs est une démarche essentielle et il est important de démontrer les avantages de cette chirurgie.

VII. PRINCIPES DE LA CHIRURGIE CONSERVATRICE DE LA RACINE AORTIQUE :

La connaissance de l'anatomie fonctionnelle de l'appareil valvulaire ainsi que l'analyse des mécanismes lésionnels de la dystrophie de la racine, conduisent à définir deux principes de base de la chirurgie conservatrice de la racine aortique[14]:

• Le traitement des lésions :

- Dilatation constante de l'anneau aortique
- Dilatation constante de la jonction sino-tubulaire
- ± Prolapsus valvulaire

• Le respect de l'anatomie fonctionnelle de l'appareil valvulaire aortique :

- Respect des triangles sous-commissuraux, à l'origine de l'expansibilité de la racine aortique
- Création de néo-sinus de Valsalva

La plupart des techniques de conservation valvulaire aortique actuellement développées s'adressent au traitement des lésions, en corrigeant les diamètres dilatés, le plus souvent au détriment du respect de l'anatomie fonctionnelle de la racine aortique.

A. Pourquoi réparer ?

Plusieurs études ont démontré une très faible incidence d'accidents thromboemboliques et d'endocardites infectieuses après une réparation de la racine aortique, contrairement aux suites d'un remplacement valvulaire.

Pour les patients jeunes, éviter de mettre en place une valve prothétique revient à éviter une « maladie de la valve prothétique », dans laquelle la valve implantée est sujette au risque de détérioration structurelle, d'endocardite infectieuse et peut être responsable de complications thromboemboliques.

En plus éviter un traitement anticoagulant à long terme réduit le risque de complications hémorragiques. Même en présence d'une anticoagulation bien conduite et bien surveillée, le patient n'est pas à l'abri d'un accident traumatique ou d'un geste médical invasif[14].

La réparation valvulaire comporte toutefois certains risques en plus de ses nombreux bénéfices.

Il s'agit principalement du besoin d'une circulation extracorporelle plus longue et donc d'un temps de clampage aortique plus allongé, nécessaires pour réaliser une intervention délicate et plus compliquée. Ainsi un patient âgé avec des comorbidités associées est un meilleur candidat au remplacement valvulaire qu'à une réparation, intervention plus longue.

Par ailleurs un patient relativement jeune chez qui l'anticoagulation à long terme n'est pas souhaitable répond à une réparation valvulaire.

B. Chez qui réparer ?

La réparation valvulaire est proposée chez des malades déjà candidats à un remplacement.

Selon les recommandations de l'American Heart Association (AHA), la réparation valvulaire devrait être envisagée seulement dans des centres qui en ont développé l'expertise technique, qui ont acquis de l'expérience dans la sélection de malades et qui ont obtenu des résultats équivalents à ceux du remplacement.

Les techniques selon David et Yacoub sont toutefois aussi réalisées sur des anévrismes de la racine aortique avec insuffisance aortique modérée. L'indication pour la chirurgie chez ce type de patients se pose si le diamètre aortique est supérieur à 50 mm, ou 45 mm chez les patients porteurs d'un syndrome de Marfan.

Les contre-indications anatomiques à la réparation valvulaire sont des lésions extensives des valvules comme des perforations ou des calcifications.

Chez les patients pour qui on prévoit une chirurgie pour les anévrismes aortiques, une insuffisance aortique sévère est plus à même d'être associée à des lésions valvulaires contre-indiquant toute réparation. Les patients ayant une insuffisance aortique sévère et une racine aortique de diamètre normal sont plus susceptibles d'avoir des lésions valvulaires, rendant minces les chances de réussite d'une réparation valvulaire.

Une classification réalisée par El Khoury et coll.(Fig.42)[32]définit trois principaux mécanismes de l'insuffisance aortique :

- **Type I** : Les valvules sont saines. La fuite aortique est due à un élargissement d'un ou des deux diamètres maintenant les valvules, qui sont la jonction sino-tubulaire ou l'anneau aortique. Le déplacement vers l'extérieur des valvules aortiques est responsable d'une diminution de la surface de la coaptation entre elles. Ceci entraîne une fuite aortique centrale. Les anomalies de type I peuvent être subdivisées en Ia (anévrisme de l'aorte ascendante), type Ib (anévrisme de la racine aortique), type Ic (dilatation isolée de l'anneau aortique). Un type Id peut être associé à une perforation des valvules dues soit à une lésion traumatique soit à un processus infectieux[33].
- **Type II** : au moins une des sigmoïdes est en dessous du niveau de coaptation. Au fil du temps, les lésions évoluent vers un prolapsus valvulaire.
- **Type III** : valvule endommagée, rétraction, calcification, endocardite infectieuse.

Les lésions de type I sont souvent réparables par la technique de Yacoub ou David tandis que celles du type II sont sujettes à des plasties valvulaires.






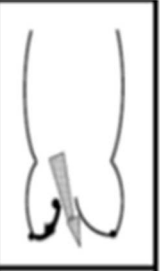
Type d'insuffisance aortique	Type I				Type II	Type III
	Sigmoïdes normales avec dilatation de l'anneau aortique ou de la jonction sino-tubulaire ou perforation d'une sigmoïde					
	Ia	Ib	Ic	Id		
Mécanisme						

Figure 42 : Classification par El Khoury des insuffisances aortiques

En cas de lésions associées, les deux techniques peuvent être associées dans le traitement. Par contre les lésions de type III sont à priori irréparables et se traitent par un remplacement valvulaire.

Au fur et à mesure que les études portant sur les résultats du traitement conservateur de la racine aortique se multiplient et que les techniques se standardisent, il est possible d'obtenir de meilleurs résultats.

La sélection des patients constitue un pilier important du succès des techniques chirurgicales. Elle passe par un diagnostic précoce de la pathologie et va jusqu'au bloc opératoire où grâce à une coopération entre le chirurgien et l'échographiste le mécanisme exact de l'insuffisance aortique est déterminé et les chances de succès de l'intervention estimées.

L'examen minutieux de l'appareil valvulaire pendant l'intervention permet au chirurgien de déterminer si la réparation est appropriée pour le patient.

La chirurgie conservatrice de la racine aortique représente l'une des modalités thérapeutiques à laquelle les chirurgiens portent un grand intérêt. Ces dernières décennies une myriade de techniques a vu naissance attestant de la créativité des chirurgiens dans ce domaine.

Il est important pour nous de connaître la généalogie de cette chirurgie et des différentes techniques nées du génie créatif des grands noms de la chirurgie conservatrice de la racine aortique.

VIII. QUAND LA CHIRURGIE S'EN MELE OU REPARER L'ANATOMIE

A. Prélude historique :

En 1832, Corrigan décrit pour la première fois l'«ouverture permanente de la bouche de l'aorte» [34] comme une conséquence de la dilatation de la jonction sino-tubulaire associée à des cusps normales dans le cadre de l'insuffisance aortique.

Entre l'apparition de la CEC et la disponibilité de prothèses aortiques fiables (de 1954 aux années 60), un grand nombre de techniques de réparation voit le jour visant à traiter une grande variété de lésions de la valve aortique.

En 1958, Taylor décrit un traitement pour l'insuffisance aortique appelé « Circumclusion » [35] consistant à réaliser une suture circonférentielle autour de l'anneau aortique en vue de réduire son diamètre.

En 1959, Starzl propose la création d'une valve bicuspide pour traiter l'insuffisance aortique.

En 1958, Garamella publie le concept de re-suspension de la valve aortique pour les insuffisances aortiques dues à une dilatation du premier segment de l'aorte ascendante. Il marque un moment important dans la compréhension de la fonction de la forme semi-lunaire des cusps.

L'apparition de prothèses valvulaires va permettre une amélioration des résultats de la chirurgie valvulaire aortique ; les valves mécaniques utilisées par Starr (1960), les homogreffes proposées par Ross (1962), les hétérogreffes par Binet et Carpentier en 1965, les autogreffes par Ross en 1967[11].

Quand en 1968, Bentall et De Bono proposent un traitement par remplacement prothétique valvulaire associé à un graft, cette technique devient le traitement chirurgical de référence de l'anévrisme aortique associé à une insuffisance valvulaire. Cependant ce traitement implique l'instauration d'un traitement anticoagulant à vie exposant ainsi le malade à des complications hémorragiques, mais aussi présente un risque d'embolies vasculaires et à l'endocardite infectieuse. Par ailleurs la valve prothétique est par la suite sujette à une détérioration la

rendant ainsi inefficace. Ces risques portent ainsi préjudice au malade et raccourcissent sa durée de vie.

Il y eut ainsi un regain d'intérêt pour le traitement conservateur de l'insuffisance aortique. Dans cette optique Wolfe publie en 1980 et 1983 une série de dissections aortiques traitées par re-suspension valvulaire. Au total 48 patients ont été opérés avec succès. Chez 35 d'entre eux la survie a été améliorée. Un seul a dû bénéficier d'une reprise chirurgicale pour remplacement prothétique 17 ans après la première chirurgie.

En 1986, Frater après avoir étudié l'anatomie et la fonction de la jonction sino-tubulaire conclut que corriger la dilatation de celle-ci suffit à traiter l'insuffisance aortique dans les cas où les cusps et l'anneau aortique étaient intacts.[36]

La technique du Dr Wolfe a évolué au fil du temps et a trouvé sa place comme traitement de toutes les dissections d'anévrismes de l'aorte ascendante. Elle consiste à reconstruire la valve en réséquant le sinus coronaire et à le remplacer par un tube en Dacron, sans réimplantation des coronaires et à rétablir la continuité avec les cusps coronaires de part et d'autre.

Wolfe a justifié le regain d'intérêt pour la chirurgie conservatrice et a ouvert la voie à d'autres chirurgiens qui ont développé des techniques chirurgicales de plus en plus adaptées à la lumière d'une meilleure compréhension de l'anatomie et de la fonction de la racine aortique.

B. Evolution des techniques chirurgicales de conservation de la racine aortique

1. Technique de Re Implantation selon David et Feindel (1992) TD I

En 1992, David et Feindel ont publié une série de 10 patients [37] traités par « une préservation de la valve aortique chez des patients porteurs d'une insuffisance aortique associée à un anévrisme de l'aorte ascendante ». Cette intervention désormais appelée Tirone David I (TD I) consiste en une réimplantation de la valve aortique dans un tube cylindrique prothétique en Dacron (Fig. 43, 44, 45).

La technique de cette intervention se décrit comme suit :

- Les 3 sinus aortiques sont excisés puis 5, 6 ou 9 points de Polyester 2-0 sont passés de l'intérieur vers l'extérieur de l'orifice d'éjection ventriculaire gauche, immédiatement en dessous du point le plus bas de l'anneau aortique.

- On sélectionne un tube en Dacron d'une ou deux tailles supérieures au diamètre de l'anneau mesuré par une bougie de Hegar. Les points préalablement placés dans la chambre de chasse sont passés à travers la prothèse.
- En cas de dilatation de l'anneau aortique associée, les points sont placés symétriquement le long du septum musculaire interventriculaire car c'est à cet endroit que la dilatation survient chez les malades atteints d'une anomalie du tissu conjonctif. Les points sont alors noués à l'extérieur de la prothèse.
- La prothèse est alors découpée, étirée et les trois commissures tirées verticalement et sécurisées à la prothèse par des points de polypropylène 4-0 sans être noués.
- Une fois les trois commissures suspendues à l'intérieur de la prothèse, les commissures et les sigmoïdes sont inspectées pour être sûr qu'elles sont correctement alignées et l'étanchéité est vérifiée à l'eau. De nos jours l'étanchéité est vérifiée par une échographie cardiaque réalisée en peropératoire.
- Ensuite les points sont noués à l'extérieur de la prothèse et utilisés pour solidariser l'anneau aortique à la prothèse.
- Les artères coronaires sont réimplantées dans leurs sinus respectifs et la coaptation des sigmoïdes inspectée.

Le principal avantage de cette technique est de prévenir une récurrence de la fuite aortique en fixant solidement la racine aortique dans un matériel prothétique rigide.

Cependant cette rigidité relative comporte un inconvénient, en effet elle affecte la mobilité naturelle des cusps. La présence de seulement deux lignes de sutures proximales limite le risque hémorragique.

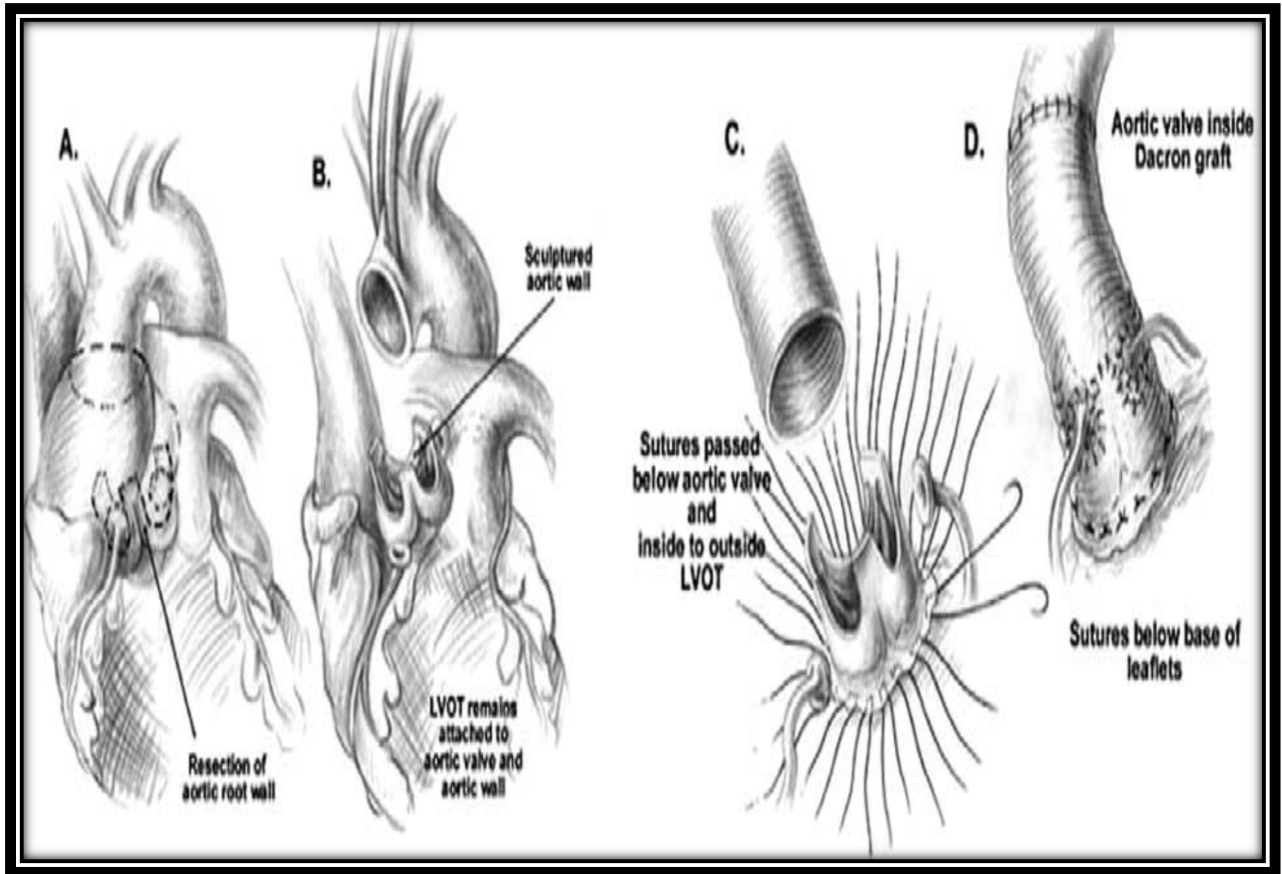


Figure 43 : Intervention de la réimplantation selon David dit TD I

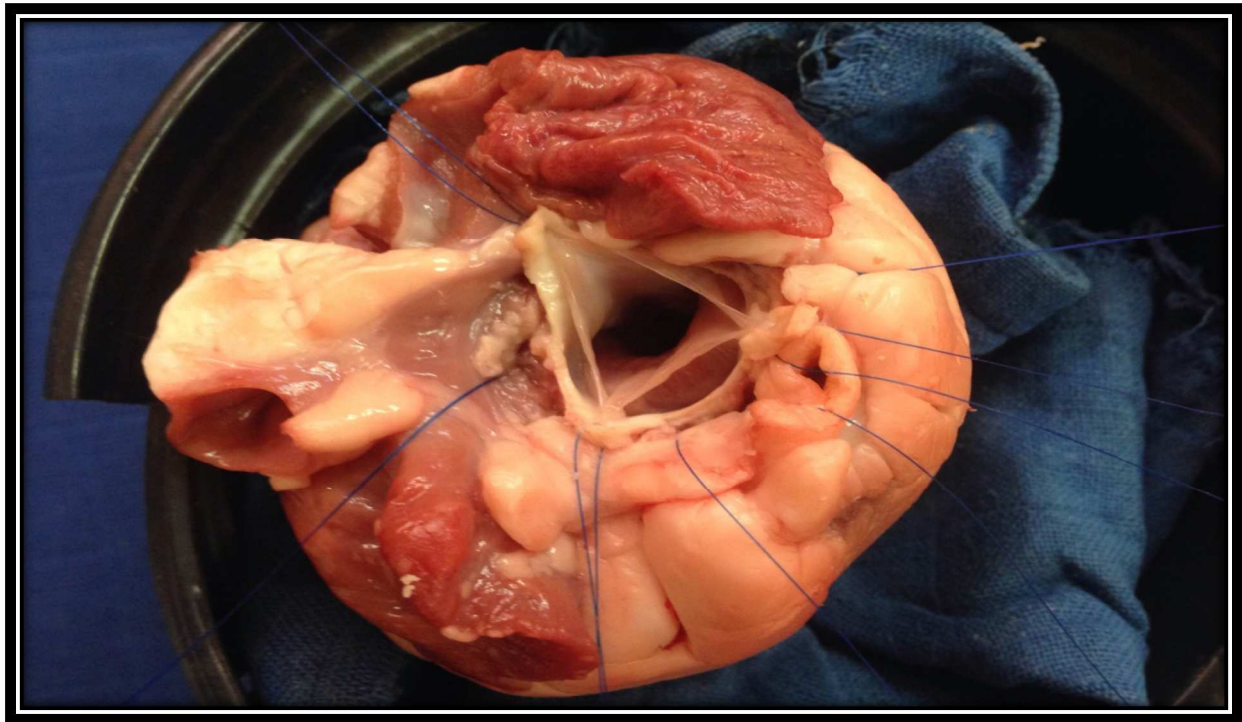


Figure 44 : Réalisation d'une opération de réimplantation selon Tirone David I au Laboratoire d'Anatomie de la FMPR

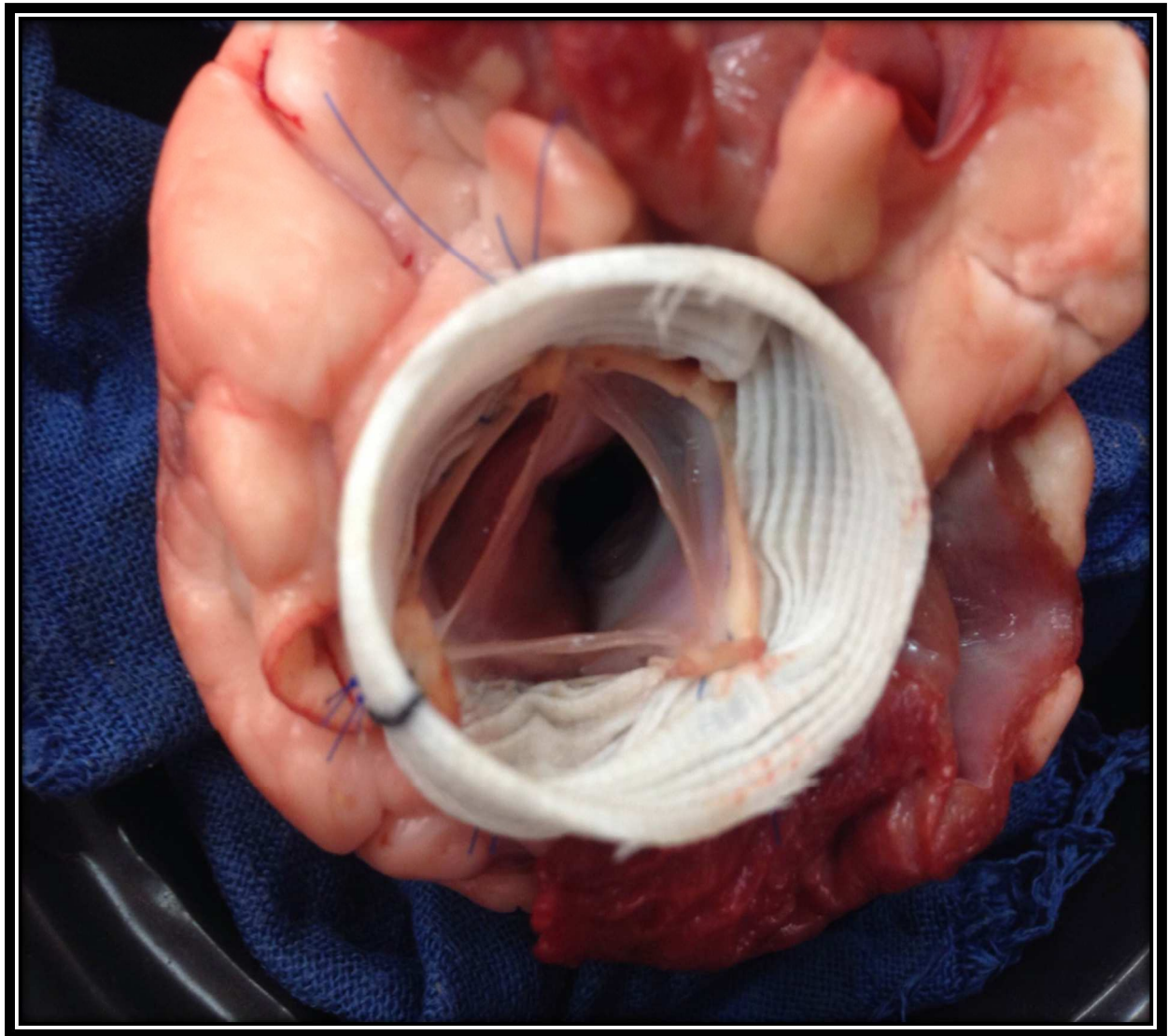


Figure 45 : Réalisation d'une opération de réimplantation selon Tirone David I au Laboratoire d'Anatomie de la FMPR : Prothèse mise en place

2. **Technique de Remodeling selon Yacoub (1993) :**

En 1993, Sarsam et Yacoub ont publié une série de 10 patients[38] porteurs d'une insuffisance aortique traités par ce qu'ils appellent « le Remodeling de l'anneau aortique ».

La première version du « remodeling » consistait à remplacer les trois sinus avec une réimplantation des coronaires en utilisant un tube en Dacron festonné (Fig.46, 47, 48).

La réimplantation des coronaires était requise mais cette technique n'apportait pas de stabilité de l'anneau aortique ni de rétrécissement de la jonction sino-tubulaire. Sarsam et Yacoub dans leur version insistent sur l'excision des sinus et l'utilisation d'un tube prothétique en dacron de diamètre égal à celui de l'anneau aortique.

La partie proximale de la prothèse est découpée comme un trèfle à trois feuilles et s'insinue dans chaque sinus de Valsalva pour le rétrécir.

Par définition la racine aortique est reconstruite en forme de cylindre ; il n'y a pas forcément de réduction de diamètre de la jonction sino-tubulaire ni de stabilisation de l'anneau.

L'avantage de cette technique est sa facilité et sa rapidité de réalisation par rapport à la réimplantation. En utilisant un tube festonné qui imite la forme des sinus de Valsalva et en évitant des sutures péri-annulaires, elle permet de conserver une certaine élasticité dans la racine aortique, de permettre des mouvements plus naturels des cusps et donc une plus grande longévité de la valve.

Par contre elle ne stabilise pas l'anneau aortique ce qui pourrait conduire à une récurrence de la fuite aortique. La présence de sutures est une prédisposition à une hémorragie post-opératoire. En 1998, Yacoub publie une série de résultats à long terme de 158 patients (dont 1/3 sont des patients atteints de syndrome de Marfan). Les données montrent une mortalité faible (18% de dissection aigüe), une fonctionnalité excellente 10 ans plus tard et 60% de survie après 15 ans. Le risque cumulatif de reprise chirurgicale était de 11% en excluant le syndrome de Marfan.

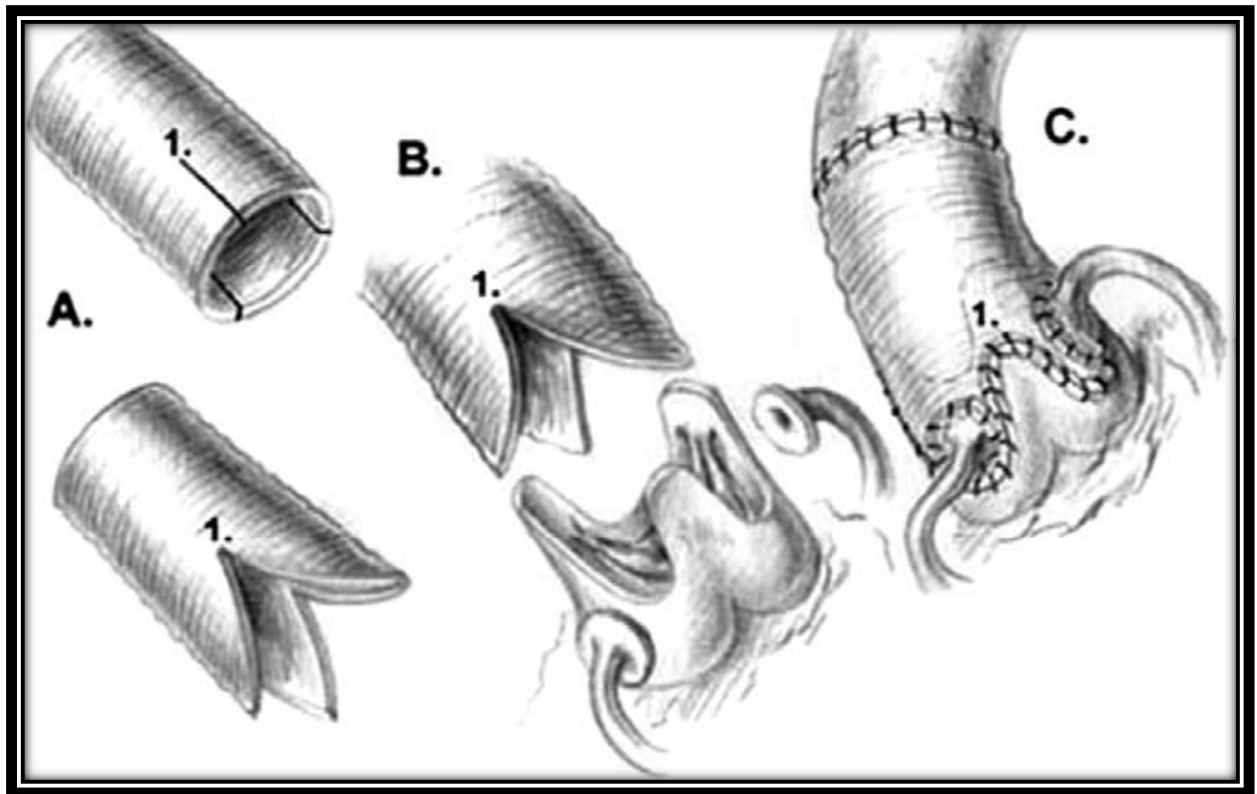


Figure 46 : Intervention du remodeling (A) excision du tube prothétique de façon festonnée, (B) excision des coronaires (C) sutures du tube proximale et distale avec réinsertion des coronaires.

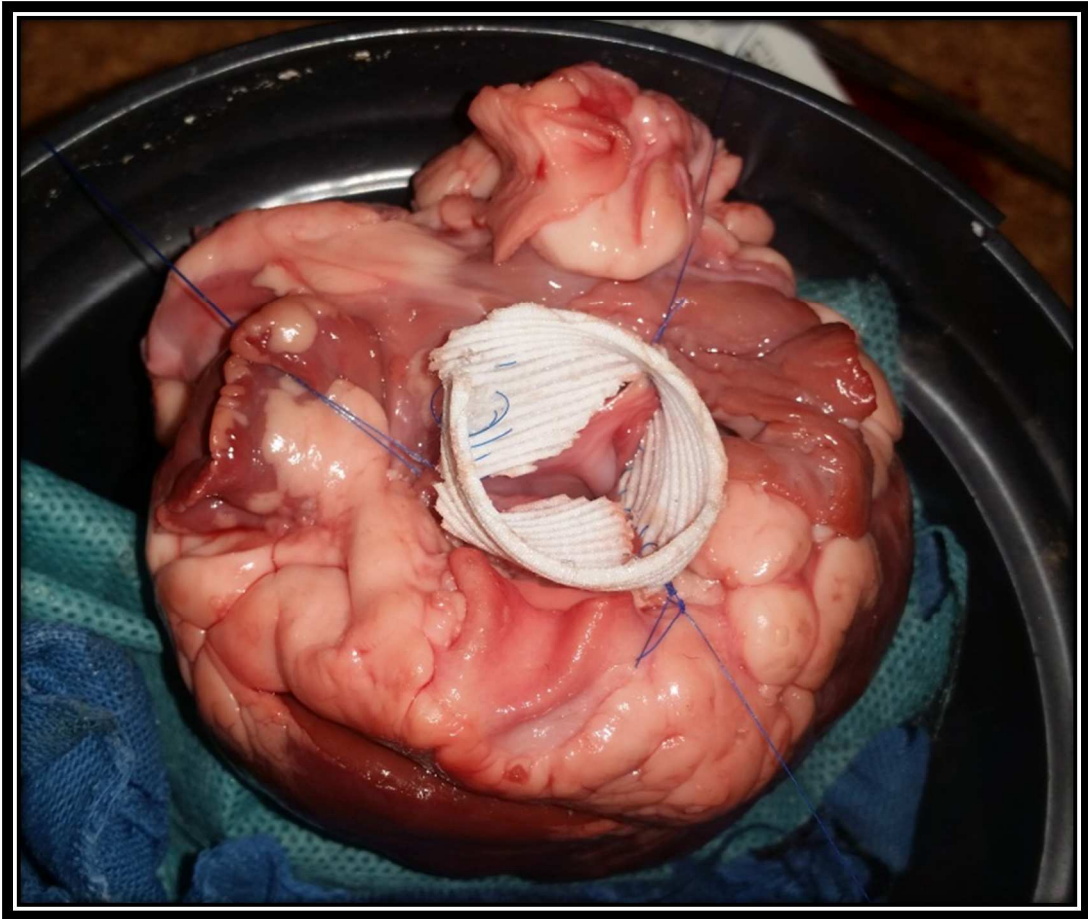


Figure 47 : Réalisation d'une intervention de Yacoub au Laboratoire d'Anatomie de la FMPR

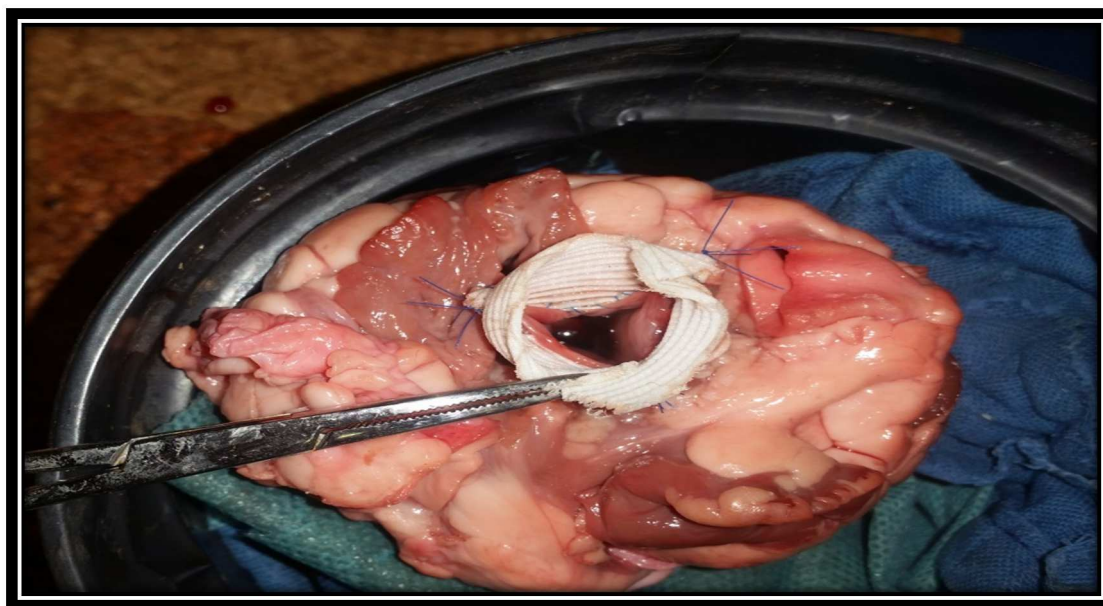


Figure 48: Réalisation du Remodeling selon Yacoub

3. « Re Implantation » versus « Remodeling » (1995) Feindel et Boss TD II

En 1995, Feindel et Boss marquent un pas dans l'évolution des techniques de Tirone David. Dans l'article « Réparation de la valve aortique chez des patients avec une insuffisance aortique et anévrisme de la racine aortique »[39], les patients ont bénéficié d'une réparation par deux méthodes fondamentales.

La première est la réimplantation par Tirone David I utilisée chez les patients qui avaient une dilatation de la jonction sino-tubulaire, déformation/dilatation des sinus de Valsalva et une dilatation de l'anneau aortique.

L'autre technique décrite est celle qu'on appelle Tirone David II (Fig. 49). Elle est décrite comme un « remodeling » est plus réalisable chez des patients sans pathologie annulo-ectasiente et dont le problème semblait être une déformation des sinus de Valsalva et de la jonction sino-tubulaire.

Les différences fondamentales entre le Yacoub et le Tirone David sont détaillées dans le tableau 3.

Dans leur série de 45 patients, 2 cas de décès ont été relevés. 19 patients ont bénéficié d'une réimplantation selon TD I et 26 selon TD II Remodeling. La valve aortique a été reconstruite en remplaçant les trois sinus avec une réimplantation des coronaires. Il n'ya pas eu de renforcement ou de réduction de l'anneau et aucun remodelage de la jonction sino-tubulaire.

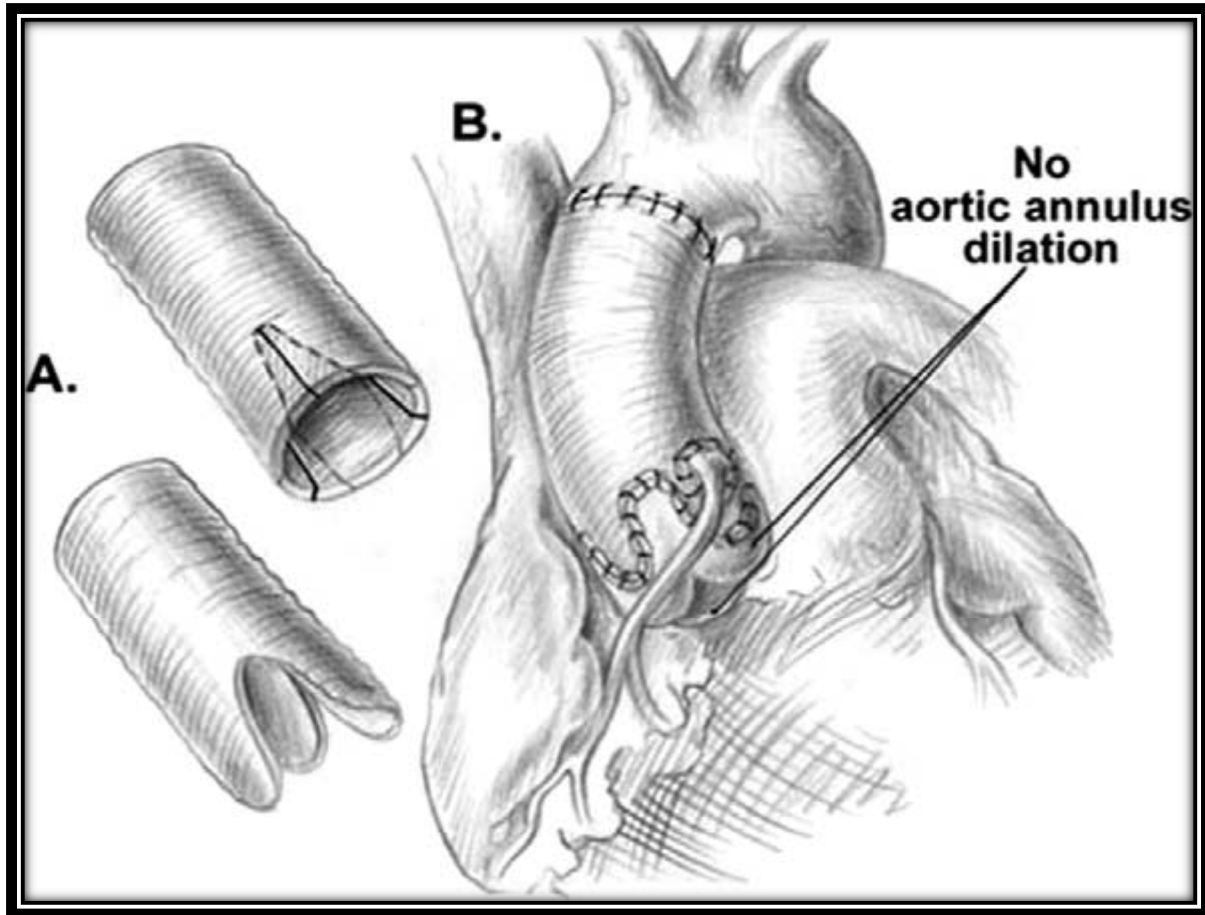


Figure 49: Remodeling selon TDII

Tableau 3 : Comparaison de la technique du remodeling et de la réimplantation

<u>Remodeling (Yacoub 1983)</u>	<u>Versus</u>	<u>Réimplantation (David 1992)</u>
+	<u>Traitement de la dilatation de la jonction sinotubulaire</u>	+
+	<u>Reconstitution des sinus de Valsalva</u>	<u>±</u>
+	<u>Expansibilité de la racine aortique par les triangles intercommissuraux</u>	-
-	<u>Traitement de la dilatation de l'anneau aortique</u>	+
<u>Annuloplastie supra-avalvulaire</u>		<u>Annuloplastie sub et supra-avalvulaire</u>

4. Re Implantation de la racine aortique avec pseudo reconstruction des sinus : technique de Seattle (1995)

En 1995, Cochrane et ses collègues[40] ont décrit une variante de la méthode de Tirone David dans laquelle ils créent des voussures sur le tube prothétique de façon à créer des pseudo-sinus tout en conservant la valve aortique.

Dans cette technique dite de Seattle avec pseudo-reconstruction de sinus, la valve aortique est reconstruite en remplaçant les 3 sinus (Fig. 50).

Ceci a permis de prévenir les frottements entre les valvules et le tube en Dacron. Dans la valve aortique normale, les valvules sont protégées par les vortex dans les sinus de Valsalva pendant la dynamique passive. Cette technique stabilise l'anneau aortique à sa base et comporte une réimplantation des coronaires.

Il existe une suture proximale en dessous des valvules comme dans la technique de Tirone David I et la suture distale au-dessus des valvules aide à maximiser la suspension des commissures.

Une méthode hybride a été décrite par Van Son et coll. dans laquelle la racine aortique dilatée est réduite et reconstruite (après avoir enlevé les boutons coronaires) en excisant des parties du mur aortique et en réimplantant la racine reconstruite à l'intérieur d'un tube de Dacron en faisant attention à respecter la hauteur des commissures ; l'aorte distale est suturée à la prothèse en Dacron et les coronaires réimplantées sur le tube prothétique.

Cette technique épargne les valvules, reconstruit les sinus, et permet un contrôle des diamètres de l'anneau aortique et de la jonction sino-tubulaire, tout en évitant le contact entre les valvules et le Dacron. Cependant elle ne stabilise pas l'anneau.

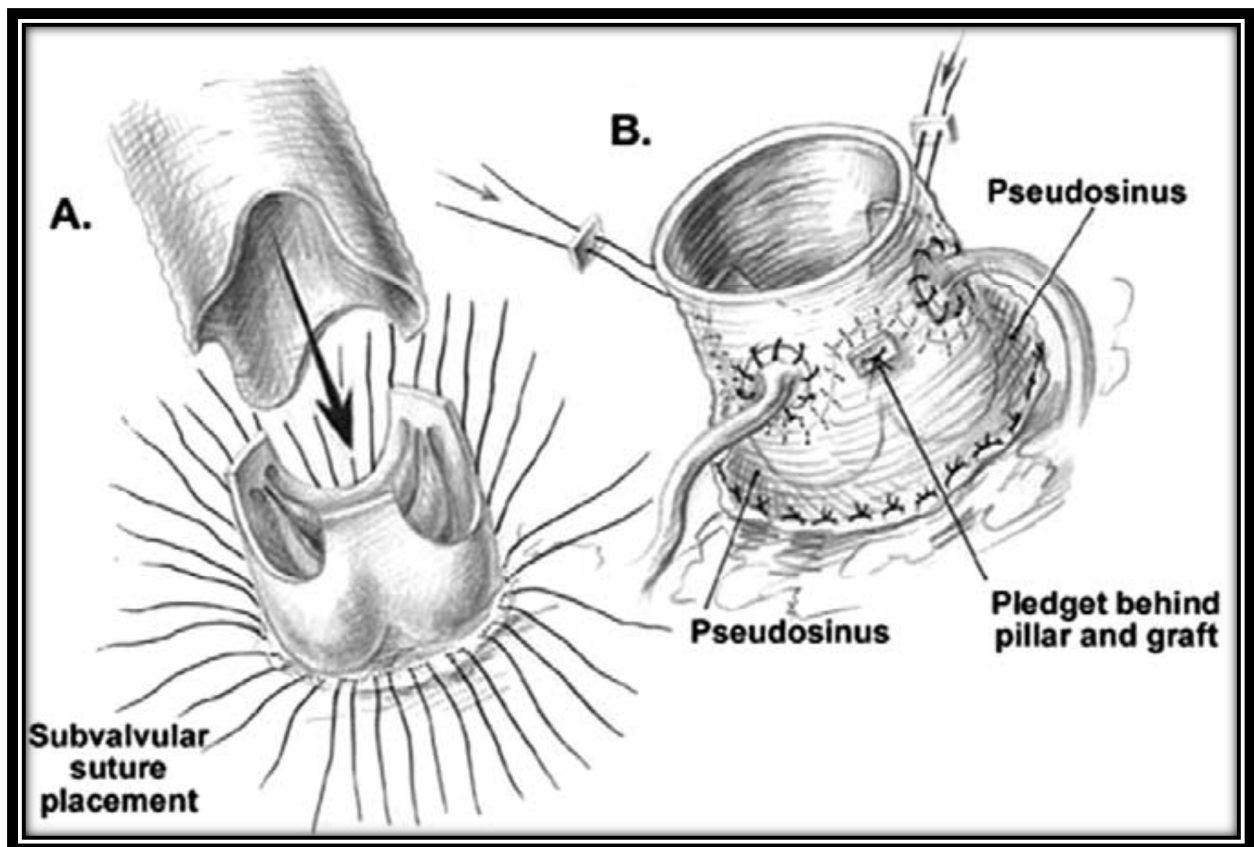


Figure 50 : La technique de Seattle

5. Remodeling de la racine aortique avec mobilisation de l'anneau aortique TD III (1996)

En 1996, Tirone David décrit une autre variante du « remodeling », le Tirone David III (Fig. 51).

Dans ce cas, la valve est reconstruite en remplaçant les trois sinus en utilisant une réimplantation des coronaires.

La différence majeure est que l'anneau aortique est renforcé avec du Téflon ce qui en combinaison avec le tissu fibreux du ventricule stabilise l'anneau aortique.

Cette technique permet une suspension aisée des piliers commissuraux comme dans la technique de Yacoub et remodèle la jonction sino-tubulaire.

El Khoury et coll. rapportent une technique similaire mais ils renforçaient l'anneau seulement s'il était dilaté de manière importante ; ils recommandaient de laisser les sinus intacts s'ils étaient sains.

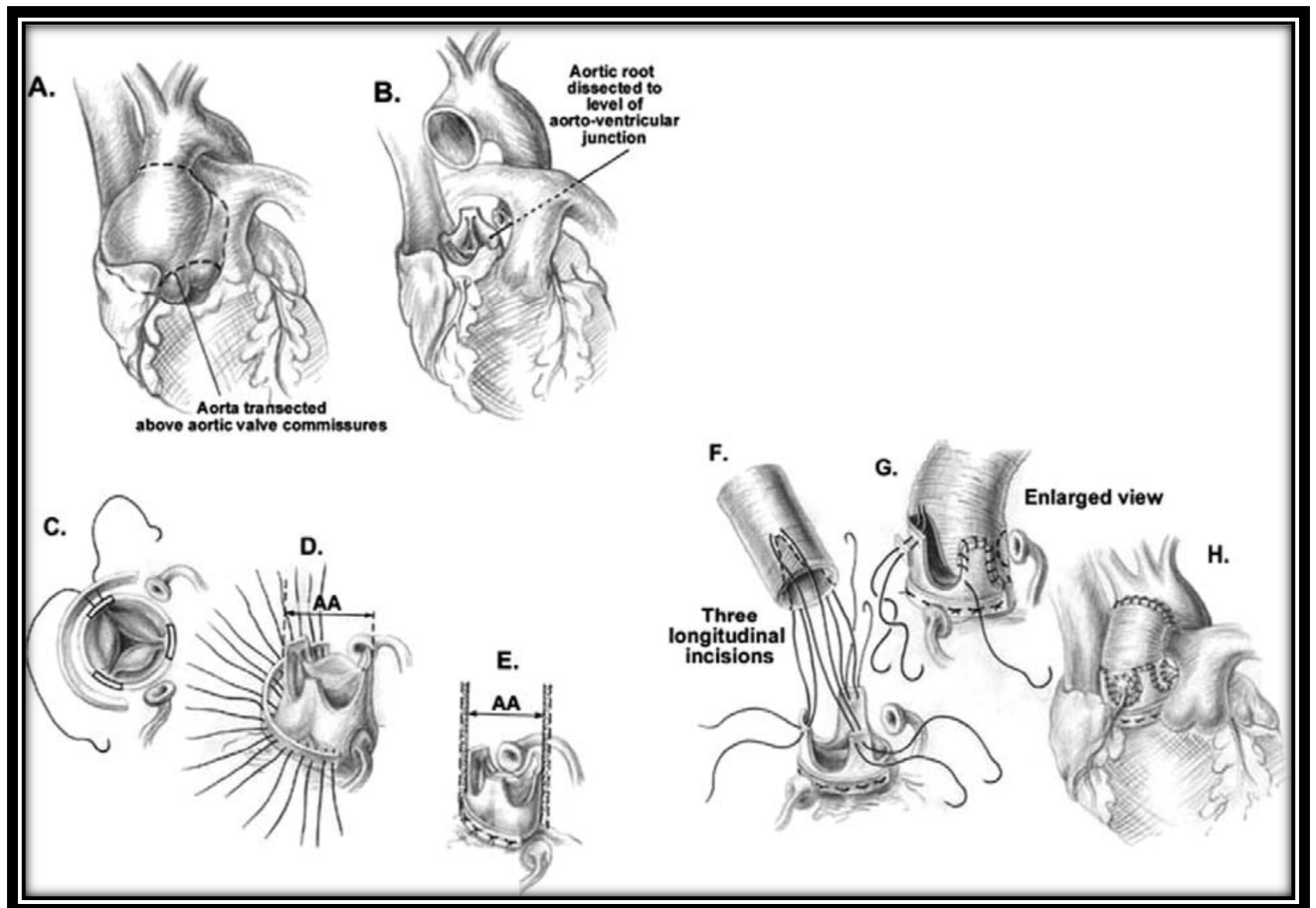


Figure 51 : Tirone David III

6. [« Sino-tubular ridge reconstruction » \(2002\) TD IV et V et Miller I:](#)

La reconstruction de la jonction sino-tubulaire est associée à un remplacement de l'aorte ascendante. Elle permet de réparer une dilatation due à la perte de la coaptation des valvules. A elle seule elle permet de réparer l'insuffisance aortique dans le cas où les valvules et les sinus de Valsalva sont sains et que l'anneau aortique est stable.

Ici, la valve est reconstruite sans réimplantation des coronaires ni remplacement des sinus. Il n'y a pas besoin de stabiliser l'anneau. Il en ressort l'importance de la jonction sino-tubulaire dans la continence de la valve aortique.

Le Dr David utilise ce concept dans une autre version de la TD « Reimplantation » et crée ainsi la TD IV comme l'appellera par la suite le Dr Miller. Il utilise un tube prothétique en Dacron 4mm plus grand que celui de la TD III et le fixe de manière circumférentielle à la nouvelle jonction sino-tubulaire. La TD IV ou Miller I sont des techniques de réimplantation qui utilisent une prothèse plus large (+ 8 mm) qui est raccordée de manière à accroître les pseudo-sinus synthétiques.

La technique « Jena »[41] a été décrite comme une technique hybride dans laquelle la racine aortique dilatée par un anévrisme est reconstruite par plicature et excisions des portions de chaque sinus et la jonction sino-tubulaire reconstruite avec un tube en Dacron de taille réduite. Ceci a pour avantage de préserver les tissus natifs et la dynamique intrinsèque de la racine aortique. Par contre elle ne protège pas contre une dilatation ultérieure de la racine.

7. Remodeling de la racine aortique avec stabilisation de l'anneau aortique et de la jonction sino-tubulaire Hopkins I :

Cette méthode s'inspire du TD II et du Yacoub.

Les trois sinus sont remplacés avec réimplantation des coronaires. La base de la racine aortique est renforcée par du Téflon avec des sutures placées sous les valvules pour prévenir une dilatation ultérieure de l'anneau. Cette méthode convient donc aux patients atteints de maladies du tissu conjonctif telles que le syndrome de Marfan. La base de la racine aortique est renforcée dans son pourtour. Comme dans le Yacoub et le TD III il est aisé de renforcer la suspension des piliers (Fig. 52).

Dans cette technique la jonction sino-tubulaire est remodelée à à peu près 15% de moins que le diamètre de l'anneau en utilisant un tube prothétique dont le diamètre est celui de la jonction sino-tubulaire désirée. Des incisions sont réalisées dans le tube de façon à créer des néo-sinus. La jonction sino-tubulaire est rétrécie à l'aide d'une bande de feutre. Ceci permet de conserver les flux de Da Vinci et protège les valvules du contact avec le Dacron.

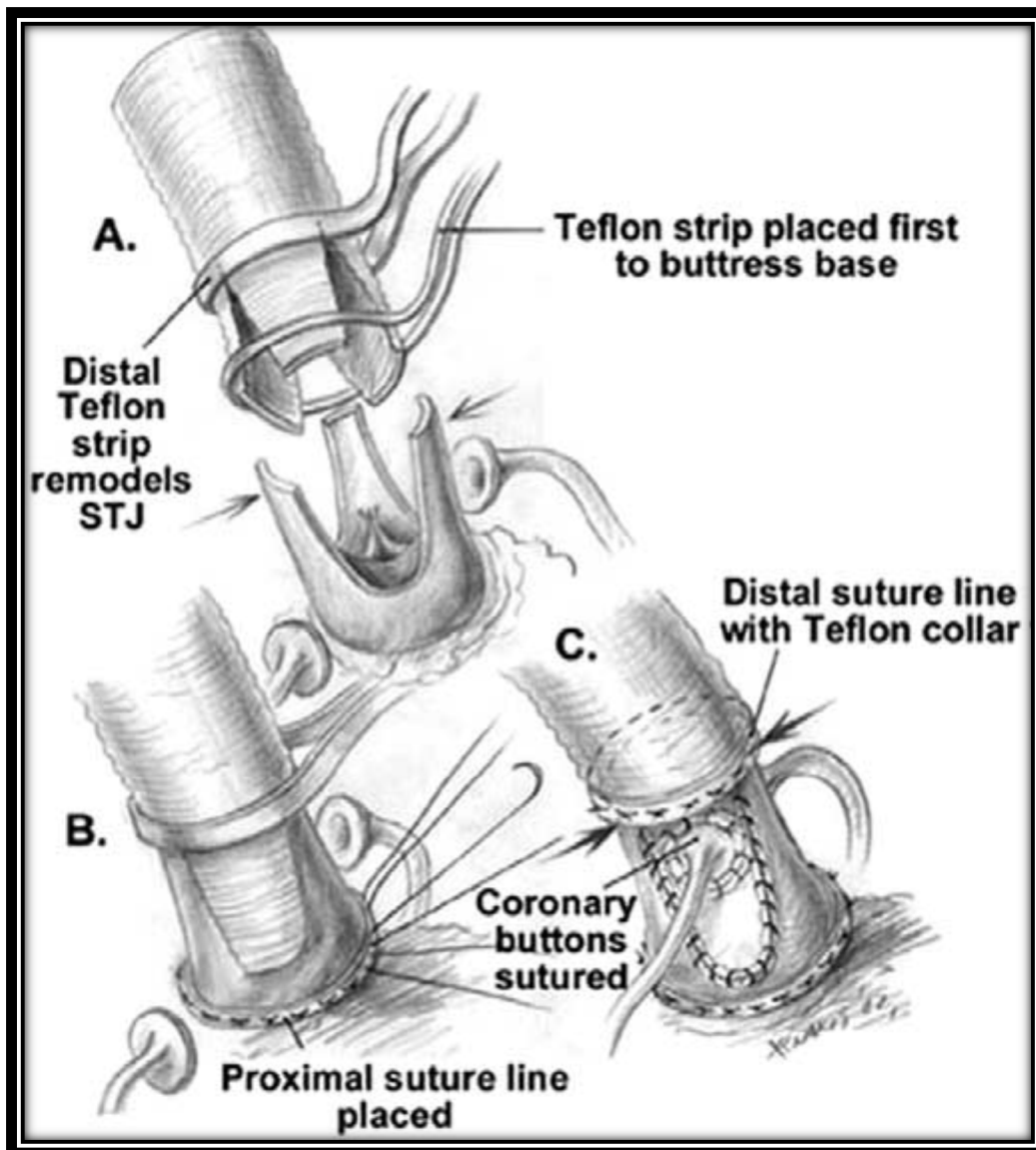


Figure 52 : Hopkins 1

8. L'ère contemporaine :

A l'aube du nouveau siècle, la réparation de la racine aortique dans l'insuffisance aortique est toujours perçue avec un certain scepticisme.

D'un autre côté, elle reste séduisante devant les succès de la reconstruction des valves mitrale et tricuspide. Le développement systématique de techniques de conservation de la valve aortique s'est concentré dans quelques centres européens.

L'accumulation de l'expertise de ces centres s'est renforcée d'un affinement de l'échocardiographie diagnostique pré- et peropératoire permettant ainsi d'augmenter la sécurité de l'acte chirurgical. On peut ainsi évaluer les résultats de l'intervention sur le champ et ré-intervenir si besoin est. Le suivi post opératoire à long terme est aussi plus précis.

Les techniques mentionnées ci-dessus notamment le Tirone David continuent d'évoluer. Elle est actuellement au stade de Tirone David VI assimilée à la V modifiée par Stanford (« Smod »). Cette dernière insiste sur la réalisation d'une néo- jonction sino-tubulaire par des plicatures dans l'anneau prothétique (Fig. 53 et 54).

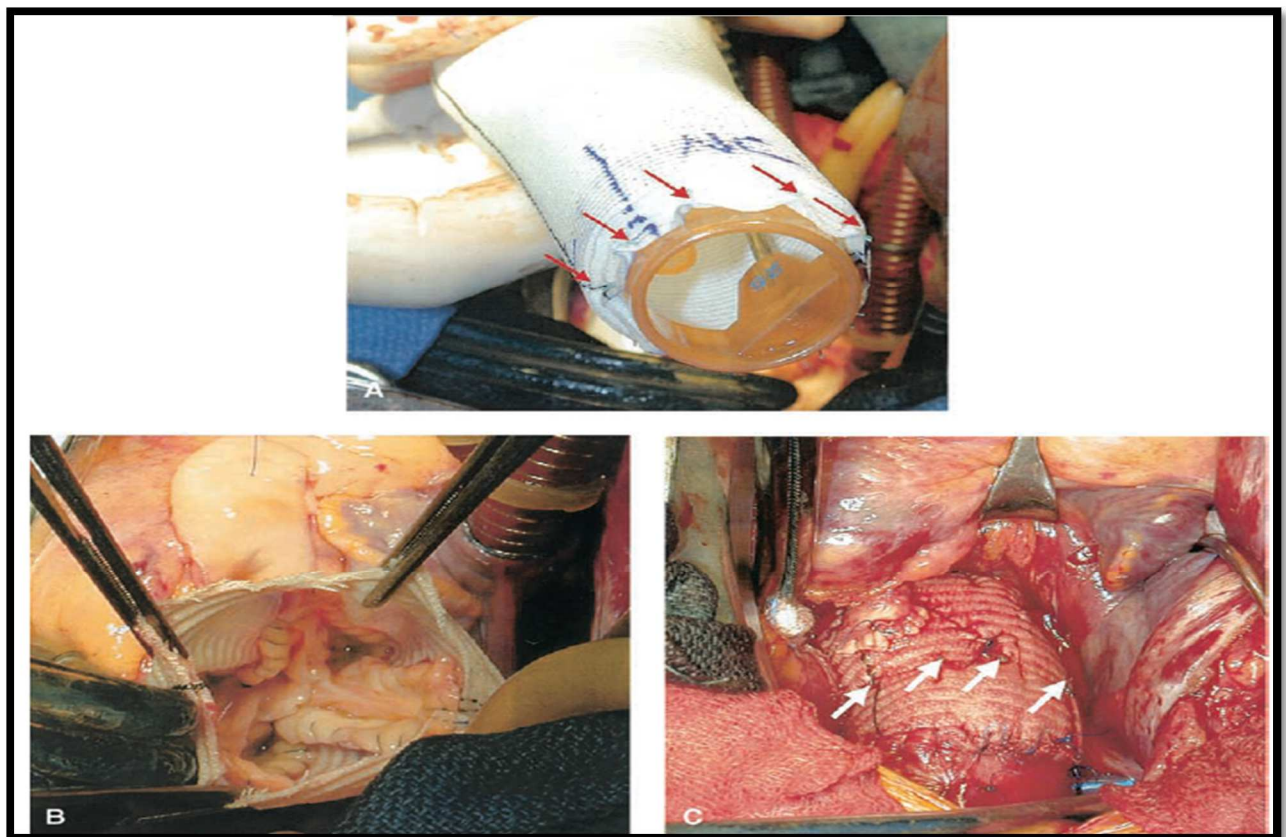


Figure 53 : (A) Photographie de la prothèse utilisée dans le TDV mesurant 32mm, un diamètre plus grand que celui de l'anneau aortique. (B) Après plicature, elle est insérée dans la racine aortique (C) Prothèse en place, les flèches rouges désignent les points de plicature et on peut aussi voir le site de la réimplantation de la coronaire droite désigné par les flèches blanches

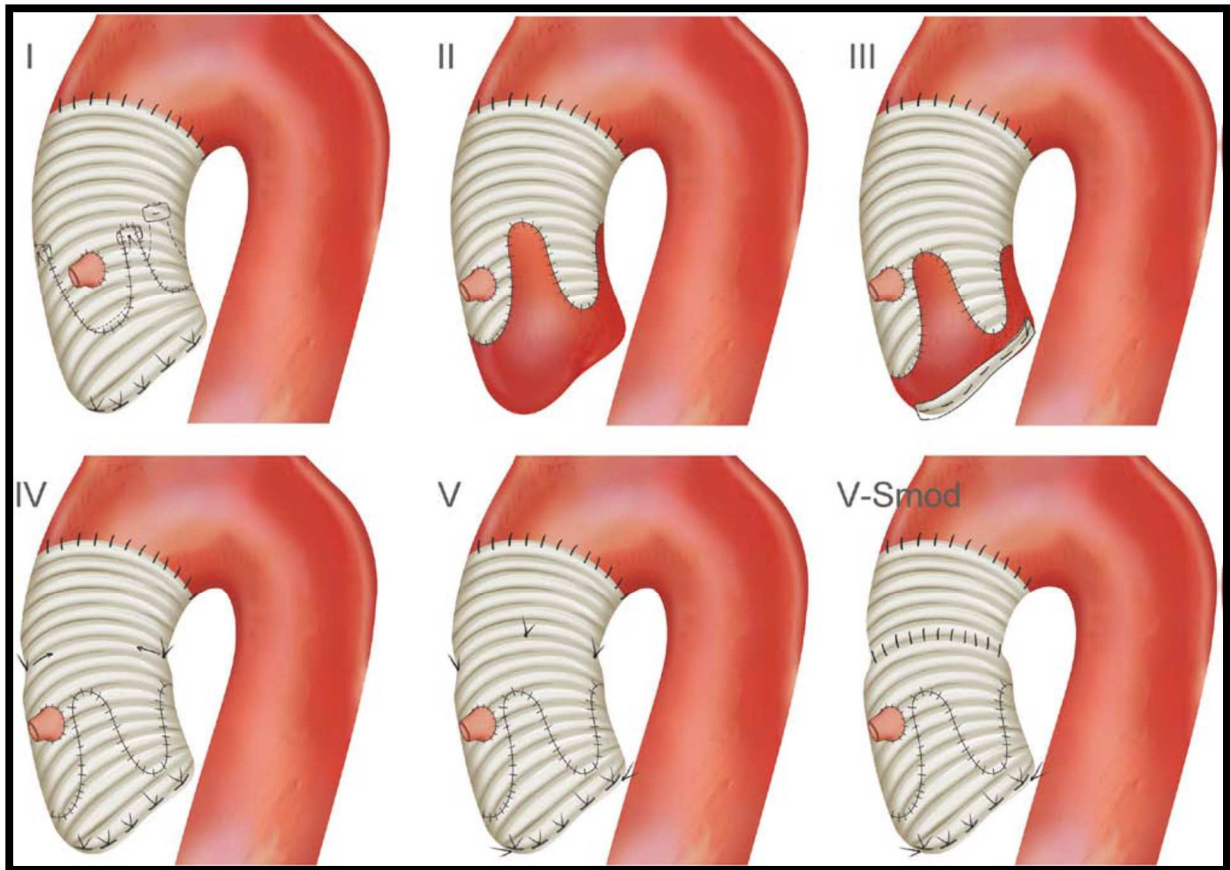


Figure 54 : Evolution du Tirone David. Le V-Smod désigne la version modifiée par Stanford

El Khoury, un défenseur de la chirurgie conservatrice de la racine aortique a créé une classification des pathologies de la racine aortique et de leur traitement par une des techniques déjà existantes[32]. L'importance de cette classification, largement adoptée, réside dans l'estimation non seulement de la pathologie de la valve mais aussi dans la corrélation avec les différents phénotypes pathologiques de la racine aortique dilatée et de l'aorte ascendante.

El Khoury a recommandé plusieurs techniques dont une annuloplastie sub-commissurale qui s'est révélée inefficace[42]. Le prolapsus d'une cuspside aortique (c'est-à-dire une marge de 2 à 3 mm par rapport aux autres cuspsides) est considéré comme pathologique.

En plus des plicatures para-commissurales ou des excisions triangulaires centrales d'autres techniques ont vu le jour :

- Réduction et support de la cusp prolabée en la suturant entre deux bandes de tissu péricardiques,
- Fixation de la cusp par une suture passée entre deux commissures et
- Une re-suspension de la cusp prolabée par des sutures faites par un fil PTFE 7-0.

Toutes ces interventions peuvent être remplacées d'une simple plicature au niveau des nodules d'Arantius.

Schäfers a introduit un paramètre important ; la hauteur effective de la sigmoïde [43](Fig.15 a). Cette mesure représente la distance de la ligne perpendiculaire au plan de l'anneau qui passe au milieu de la cusp. Elle peut être obtenue par le moyen d'une échocardiographie mais aussi par une mesure peropératoire. Il a démontré la corrélation entre la hauteur effective et le diamètre aortique. En effet il existe un prolapsus des cusps lors de la réduction de la jonction sino-tubulaire).

Lansac a objectivé par le moyen d'une étude sonographique[44] des trajectoires de microcristaux implantés dans la valve aortique l'importance des modifications de la dynamique au niveau de la chambre de chasse du ventricule gauche et de la racine aortique durant le cycle cardiaque. La préservation de cette dynamique doit être une des lignes directrices dans le traitement conservateur chirurgical.

Le « *remodeling* » selon Yacoub préserve mieux cette dynamique de la racine aortique et Lansac a créé un élément supplémentaire sous la forme d'un anneau d'annuloplastie aortique externe(Fig. 55)[8].

Selon le geste chirurgical prévu cet anneau peut être placé directement sous forme d'un cercle ou passé ouvert en dessous des artères coronaires et fermé par la suite.

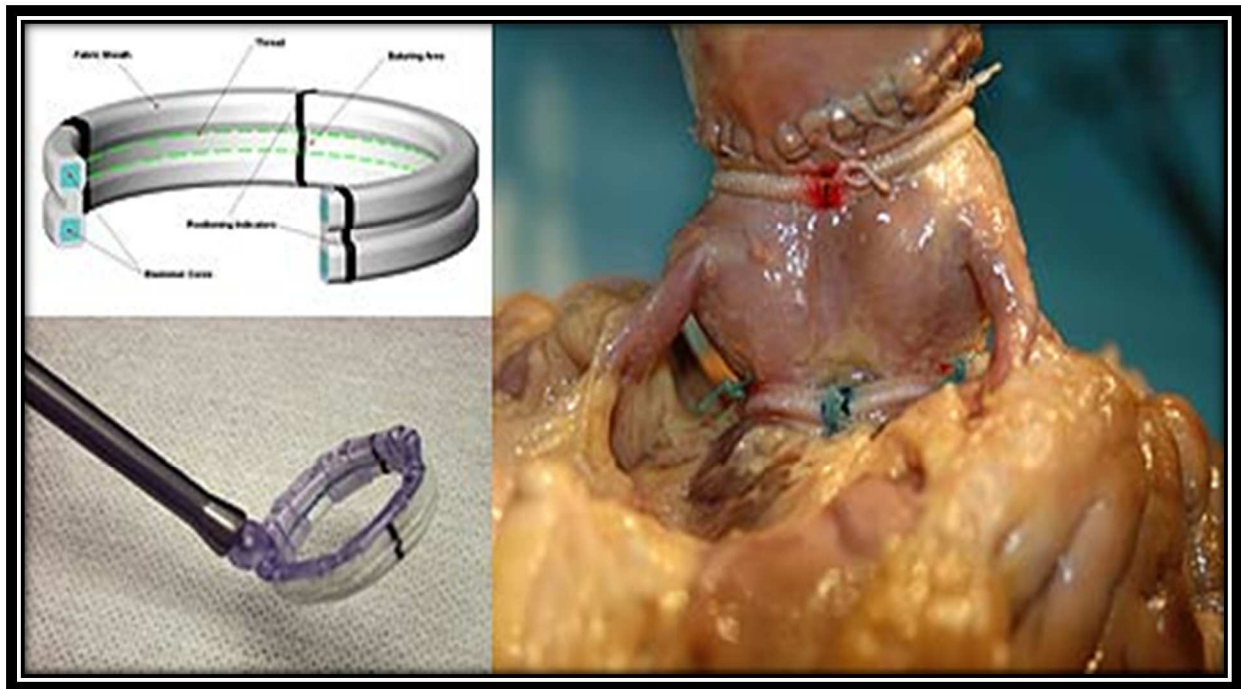


Figure 55 : Anneau d'annuloplastie aortique externe

Une approche similaire avait été étudiée par Schäfers qui a réalisé le premier[43] (65 ans après Taylor, cette fois-ci sous cardioplégie), une *circumclusion* de l'anneau aortique par une ligature dans un premier lieu puis par des sutures en PTFE, passées en intra aortique par le septum interventriculaire puis en extra aortique et nouées au niveau du sinus non coronaire.

Une alternative résiderait dans l'anneau hémisphérique implanté en intra aortique le HAART (Fig.56) conçu par les laboratoires **Biostable engineering***. Une étude a prouvé[45] son efficacité et l'apport d'un tel outil dans la standardisation des opérations de conservation de la racine aortique.

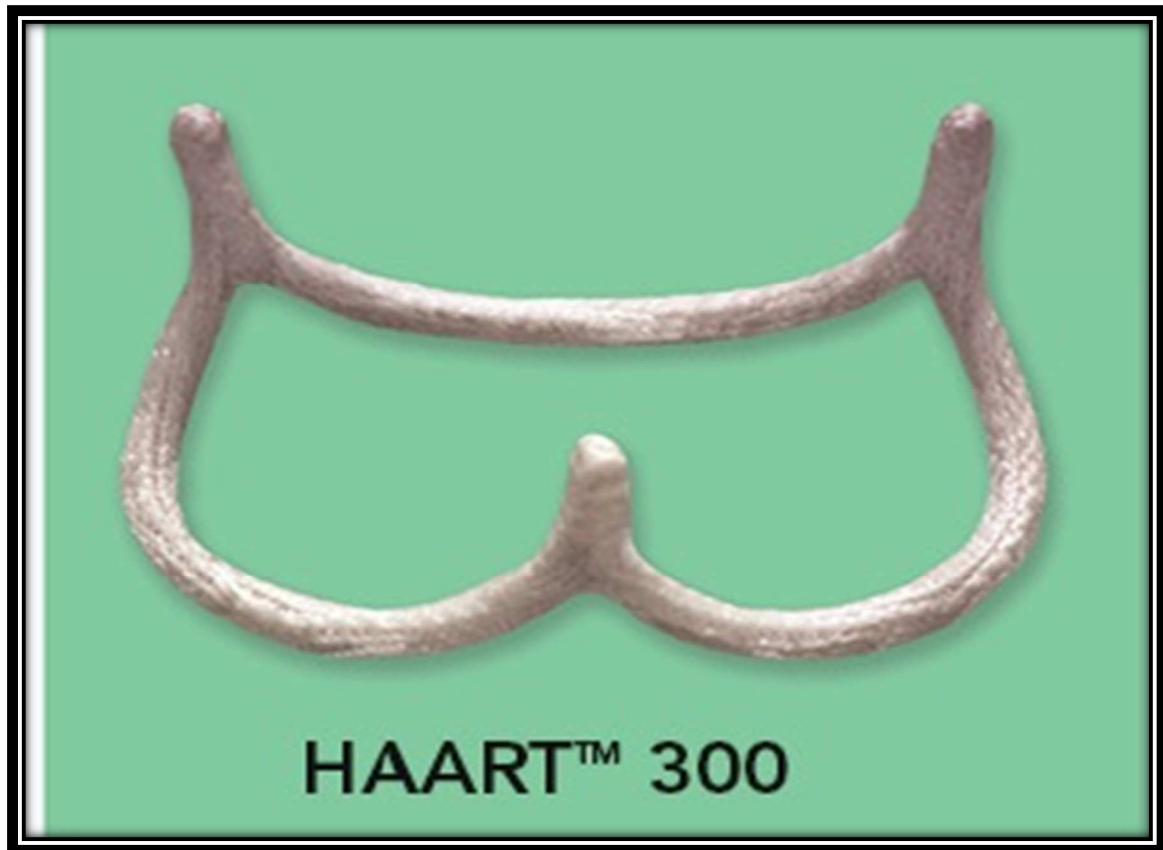


Figure 56 : Le HAART 300

Il existe un consensus dans la recherche de cet élément circulaire qui permettrait de stabiliser la jonction ventriculo-aortique. Les difficultés se posent dans le fait d'implanter un matériau dans cette zone étriquée à risque hémorragique élevée par une technique facile rapide, reproductible et sécurisée.

La position extra aortique est la plus sécurisée sur le long terme mais elle nécessite plus de dissection et de manipulation des artères coronaires. Par contre la position intra aortique est plus facile mais elle pourrait porter un préjudice mécanique à long terme et aussi la présence d'un corps étranger dans le flux sanguin implique une anticoagulation au long cours. Des approches alternatives ont été développées qui pourraient minimiser le risque chirurgical de la racine aortique et des ostia coronaires tout en formant un manchon de maintien externe.

C'est dans cet esprit que s'inscrit la technique de la Florida Sleeve.(Fig 57)[46]

L'aorte ascendante est excisée au-dessus de la jonction sino-tubulaire. Après avoir mesuré le diamètre de l'anneau aortique un tube prothétique vasculaire de 30mm de diamètre (Gelweave Valsalva; Terumo Inc.) est découpé pour avoir deux trous sous formes de serrures. Ensuite des sutures sont faites au plus bas de l'anneau aortique, au niveau des commissures, et en regard du milieu de chaque valvule. On place ainsi le tube de manière à insérer les artères coronaires dans les incisions faites plus tôt. Une fois qu'on s'est assuré de la coaptation des valvules et de l'étanchéité, la suture distale est faite avec le reste de l'aorte ascendante. Cette technique présente l'avantage de ne pas avoir à réimplanter les coronaires et convient aux malades atteints de maladies annulo-ectasiantes qui présentait des dilatations autour du site de réimplantation des coronaires.

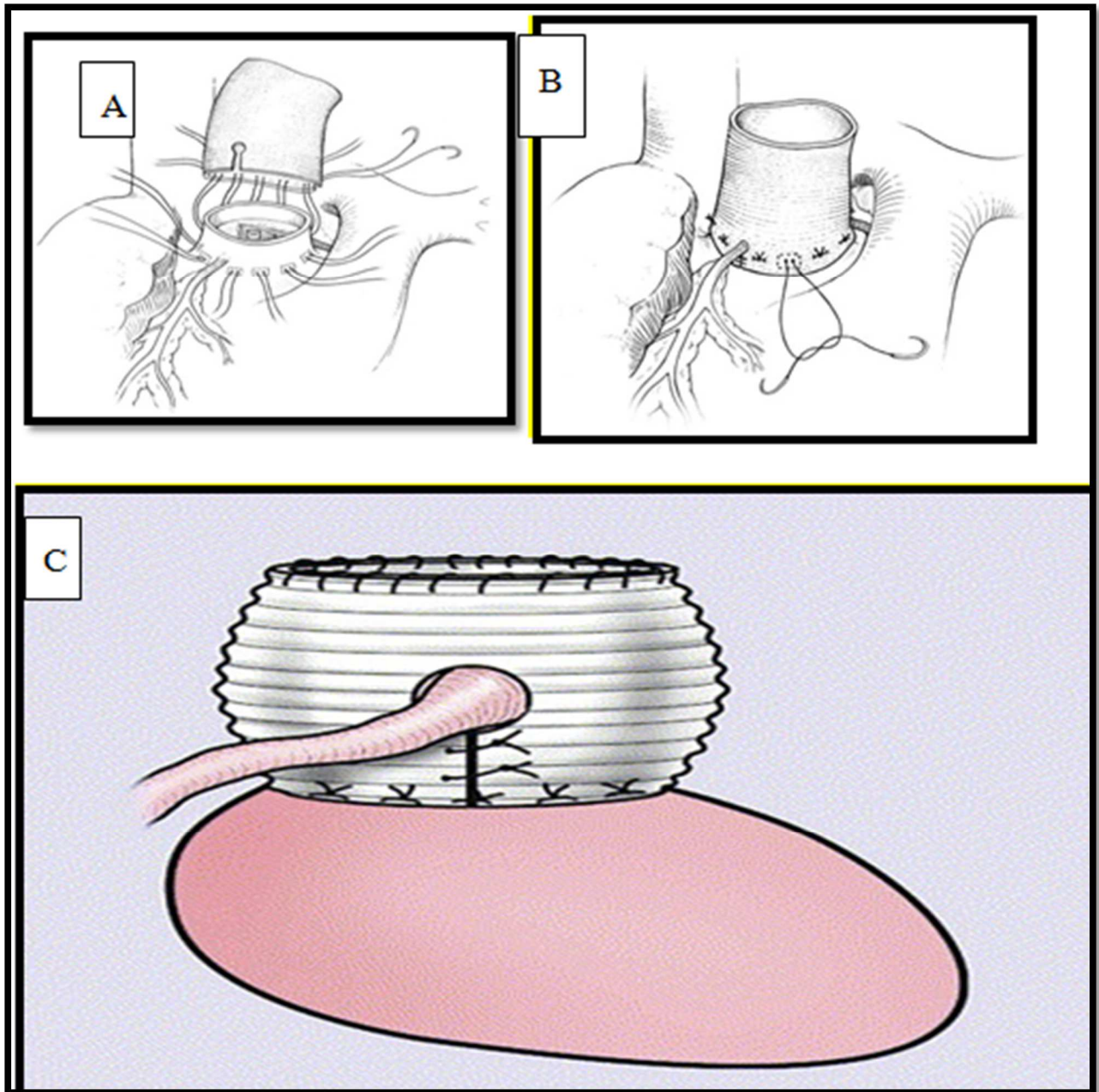
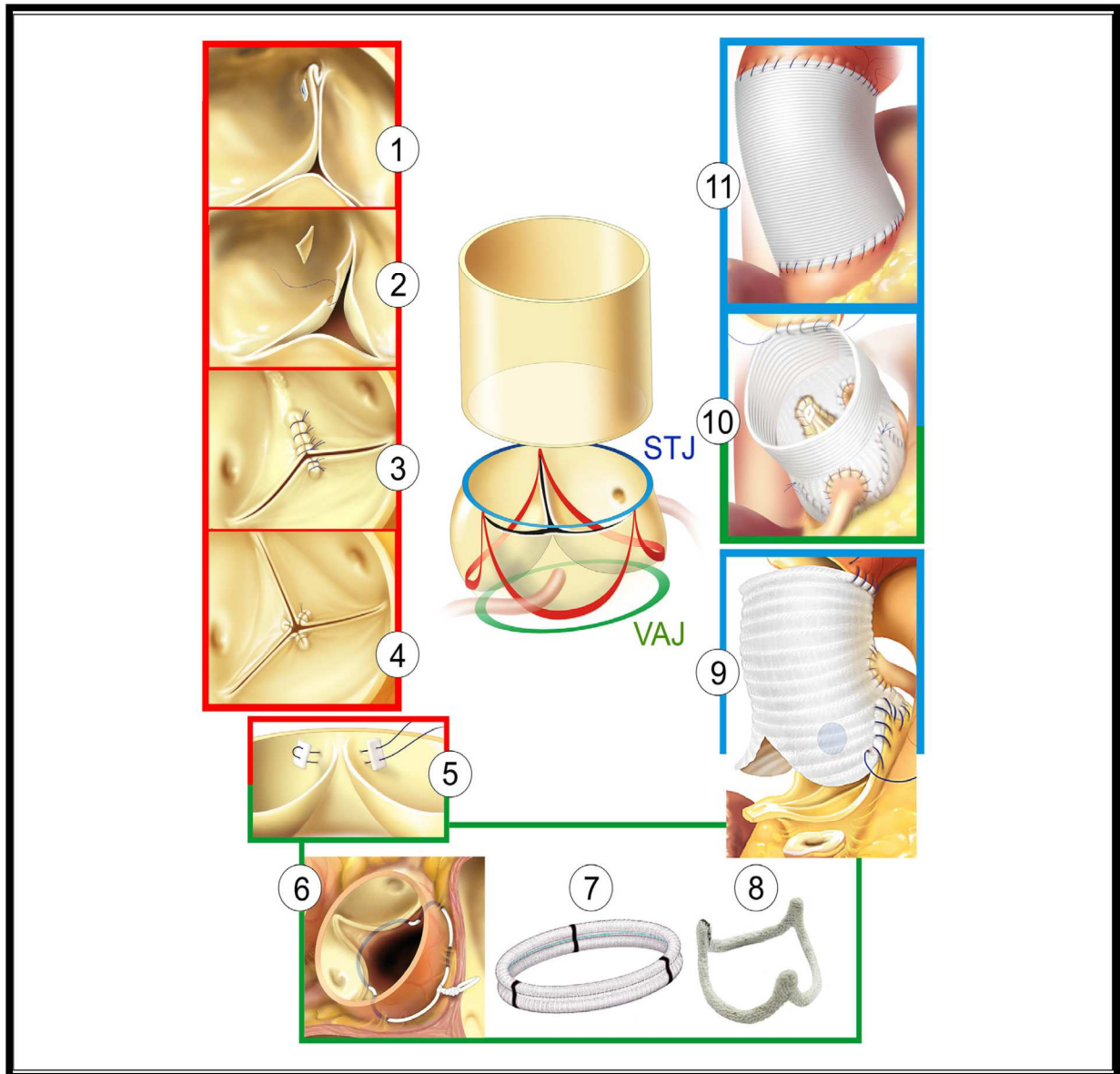


Figure 57 : Images détaillant la procédure de la Florida Sleeve : A : excision de trous en forme de serrure dans la prothèse. B installation du tube prothétiques sutures distales et proximales et en dessous des coronaires de façon à les maintenir. C Résultat final

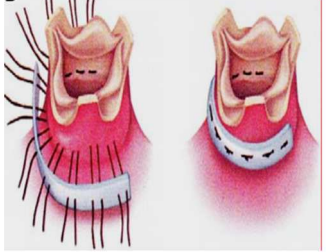
Les figures 58 et 59 représentent un bref récapitulatif de l'évolution du processus créatif impliqué dans la conservation de la racine aortique. La figure 58 mentionne chaque technique et l'élément anatomique pris en compte dans la correction du vice valvulaire pendant que la figure 59 est une frise chronologique marquant les grandes périodes dans l'histoire de cette chirurgie.





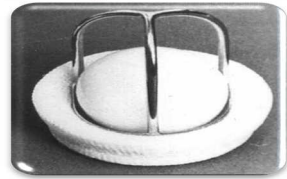
Avant la CEC

- 1912: Tuffier, commissurotomie aortique
- 1954: Bailey, annuloplastie aortique sous coronaire externe



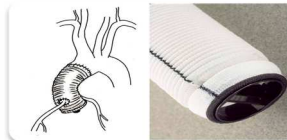
1954 à 1960

- La CEC
- Annuloplastie externe sous CEC

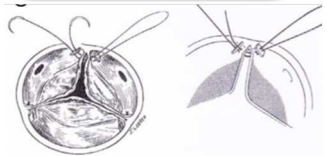


1960

- 1960: prothèse mécanique de Starr
- 1962: homogreffe par Ross
- 1967: Autogreffe par Ross



1968 : Bentall et de Bono



1980

- Wolfe
- Re-suspension valvulaire



Les années 90

- 1992: Tirone David 1, Réimplantation
- 1993: Yacoub, Remodeling
- TD II à V



Ere contemporaine

- Hopkins 1
- L'anneau d'annuloplastie aortique externe
- Le HAART par Lansac
- Florida Sleeve, Prothèses GeWealve, Valsalva

Figure 59 : Evolution chronologique des techniques chirurgicales conservatrices de la racine aortique

Une vision rétrospective à ce jour constate soixante-dix ans d'efforts de recherche d'une solution chirurgicale de l'insuffisance aortique qui serait sécurisée, durable et pourrait conserver le tissu autologue du patient. Une grande variété de concepts novateurs est apparue grâce à la créativité des chirurgiens et participe à étendre nos connaissances dans ce domaine. L'évolution n'est pas à sa fin et certaines idées directrices peuvent être proposées [42]:

- 1) La réparation aortique n'est pas aisée. La morphologie de la valve et ses petites dimensions n'accordent aucune marge d'erreur. La chirurgie sur la base de la racine aortique et au niveau des artères coronaires doit tenir compte du risque hémorragique dans un site anatomique soumis à des pressions sanguines élevées. La population de patients avec une insuffisance aortique pure pouvant bénéficier d'une réparation n'est pas très grande. Ceci rend l'acquisition et le perfectionnement de compétences chirurgicales difficiles.
- 2) Dans le cas où la morphologie de l'appareil valvulaire le permet, un chirurgien expérimenté peut restaurer la continence valvulaire avec un risque opératoire bas et de façon durable. Une telle solution est intéressante pour le patient (contrairement à une valve mécanique) et lui offre une vie sans contraintes liées à une anticoagulation au long terme. Actuellement, le patient est sensible à sa qualité de vie et à ces contraintes. D'un autre côté la médecine moderne ne tolère pas un risque opératoire plus élevé que celui que comporte un remplacement valvulaire standard.
- 3) Les connaissances actuelles permettent de comprendre la géométrie optimale nécessaire pour un fonctionnement correct de la racine aortique. La technique chirurgicale idéale devrait restaurer cette géométrie et en même temps être sécurisée, économique, standardisée et reproductible. Certaines stratégies modernes approchent de cet objectif. En bref trois tâches élémentaires sont exigées : La normalisation des jonctions sino-tubulaire et ventriculo-aortique et l'égalisation de la hauteur des cusps.
- 4) L'obstacle auquel le chirurgien est souvent confronté est la morphologie et la qualité du tissu propre à chaque patient. Les indications d'une réparation valvulaire restent encore floues et dépendent aussi de la motivation, du jugement et des compétences du chirurgien.

Sans aucun doute, l'existence d'un matériel pouvant réparer in situ le tissu valvulaire pathologique serait d'un grand bénéfice. Un tel matériel n'existe pas encore (des études expérimentales sont toutefois en cours). Dans un futur proche, ce matériel apparaîtra probablement sous la forme d'un stroma repeuplé par des cellules autologues. Certains matériaux, résultats de l'innovation scientifique, semblent prometteurs ; leurs usages cliniques manquent tout de même de données suffisantes.

L'histoire du développement des stratégies chirurgicales pour la conservation de la racine aortique est un exemple parfait du raisonnement chirurgical. Elle a été guidée par une forte motivation et une créativité conceptuelle hors norme. Elle est basée sur une union de savoirs issus de disciplines diverses et stimule de nouvelles recherches. Tout de même, elle reste humblement rattachée à l'expertise manuelle pratique et vise ainsi des solutions simples, standardisées et sécurisées.

Partie V

**CE QUE NOUS RESERVE LE
FUTUR**

« La créativité chirurgicale naît d'une synergie de plusieurs sources et non de l'esprit d'une seule personne »

T.E. David

IX. CE QUE LE FUTUR NOUS RESERVE : LES NOUVEAUX PARADIGMES DE LA CHIRURGIE CONSERVATRICE DE LA RACINE AORTIQUE

La chirurgie conservatrice de la racine aortique est une chirurgie qui a évolué au fil des décennies grâce à la créativité des chirurgiens qui elle était éclairée par une connaissance croissante (anatomique et physiologique) de la racine aortique.

Ce génie créatif persiste de nos jours et l'adjonction de l'innovation d'autres disciplines agit comme « un coup de vent dans les voiles du bateau » du chirurgien.

L'anneau d'annuloplastie valvulaire aortique externe est conçu par le Pr Lansac, chirurgien cardiaque contemporain.

Le HAART, anneau intra aortique a été conçu en laboratoire de bio engineering par une équipe multidisciplinaire et porte des résultats satisfaisants.

Nous verrons que la chirurgie conservatrice de la racine aortique n'est plus l'affaire du chirurgien seul mais comporte désormais plusieurs acteurs issus de domaines différents (ingénierie, informatique, radiologie, génétique biologie...) illustrant parfaitement l'union des savoirs.

Les progrès de la médecine actuelle ne permettent aucune marge d'erreur et nous poussent à rechercher le traitement idéal.

Ce dernier se doit de correspondre à certains critères dont la sécurité et une qualité de vie optimale du patient.

Les implications génétiques de chaque pathologie menant à une incontinence de la racine aortique sont différentes d'une pathologie à une autre. Derrière un phénotype macroscopiquement similaire, il existe un substrat génétique différent.

La connaissance de ces particularités génétiques a donné naissance à un nouveau paradigme dans le traitement de la pathologie dystrophique de la racine aortique. Nous verrons dans le chapitre suivant comment la chirurgie autrefois macroscopique est à même de devenir microscopique.

Plusieurs techniques pour la reconstruction de la racine aortique sont disponibles, certaines ont été modifiées par leurs inventeurs.

Il reste évident que chaque composant de la racine aortique doit être considéré par le chirurgien selon l'anatomie fonctionnelle et optimisé de façon individuelle selon le patient.

De nouvelles prothèses sont en cours de développement pour une amélioration de la reconstruction. L'attention est portée essentiellement sur l'anatomie et l'histoire de la maladie de chaque patient de façon à mettre en place une chirurgie « sur mesure ».

Nous sommes les héritiers d'un savoir inouï issu de l'esprit créatif de nos prédécesseurs. La coopération avec d'autres scientifiques élargit aujourd'hui nos horizons. Si l'on rajoute à cela de la créativité, le futur s'annonce riche en avancées révolutionnaires.

Tels des « nains sur des épaules de géants », armés de l'expérience acquise du passé et d'une connaissance précise obtenue par les technologies actuelles, nous sommes plus que jamais prêts à passer d'une chirurgie de l'« extrême » à une chirurgie de l'« intime ».

La chirurgie du futur se profile être non seulement conservatrice mais aussi pointilleuse, mini invasive, reproductible, sécurisée et surtout sur mesure.

A. La conception de prothèses par informatique computationnelle :

Cette innovation correspond parfaitement à la fusion des savoirs que défend notre thèse.

Elle naît d'une idée émise il y a deux décennies par Robicsek. En 1994 il propose une technique de chirurgie conservatrice de la racine aortique en ciblant plus les patients atteints de Syndrome de Marfan[47].

Il proposait de placer la racine aortique dans un manchon externe de façon à ralentir la progression de la dilatation. L'idée était d'enrouler la partie initiale de l'aorte ascendante dans un tube en Dacron (Fig.72). Toutefois la technique n'a pas été largement adoptée pour plusieurs raisons : la difficulté de travailler sur une aorte déjà dilatée, le manque de précision pour construire l'« étui » et le manque de matériau adapté.

A la lumière des nouvelles technologies, une alternative est désormais possible.

Pepper et coll. décrivent une technique utilisant un support de maintien aortique externe, le EARS (*External Aortic Root Support*)[48]. Ce support a été conçu par l'ingénieur Goleworth, lui-même porteur du syndrome de Marfan.

Les images acquises par IRM ou par scanner de l'aorte du patient sont utilisées pour obtenir une représentation parfaite en 3D par un logiciel adapté (Fig.60). Un manchon en tissu est alors fabriqué selon les dimensions de l'image 3D puis placé autour de l'aorte, incluant aussi le segment proximal des artères coronaires jusqu'à la jonction ventriculo-aortique. Grâce à

l'informatique computationnelle les prothèses peuvent être créées sur mesure avant même l'acte chirurgical. Le processus fait intervenir des radiologues, des anatomistes et des ingénieurs. La conception est basée sur l'acquisition d'images haute résolution de l'aorte du patient par l'IRM.

Le chirurgien obtient par ce processus un support fait sur mesure pour le patient justifiant l'appellation PEARS (*Personal External Aortic Root Support*) (Fig.61). Ce support maintiendra la racine aortique à la forme et à la taille qu'elle a pendant la conception (Fig. 62).

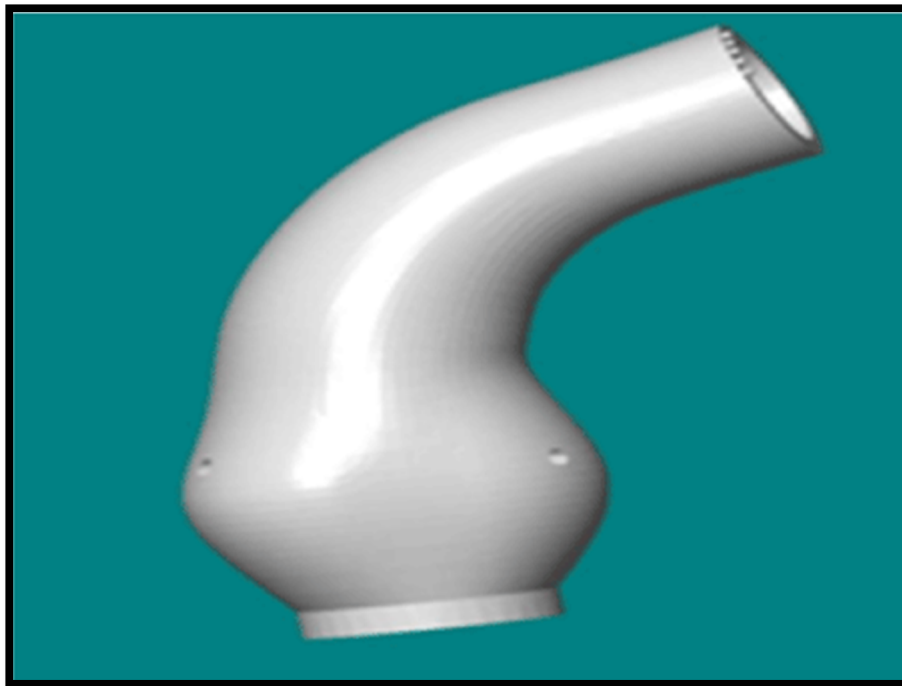


Figure 60: Représentation 3D après acquisition des images par scanner ou IRM

Dans une évaluation menée par Treasure [49] jusqu'en 2013, il n'y a pas eu d'évènements médicaux, chirurgicaux ni neurologiques liés à la racine aortique chez les patients ayant bénéficié de la mise en place d'un PEARS. Elle objective une diminution de la régurgitation mais les études précises d'évaluation sont encore en cours.

Le matériel utilisé par Treasure et Golesworthy est un tissu biocompatible, poreux, perméable et souple adhérant intimement à la paroi de l'aorte. Il ne comporte pas d'extrémité tranchante pouvant traumatiser les coronaires ou la racine aortique. Le PEARS ne comprime

donc pas l'aorte ni les artères coronaires (Fig.63) et ne comporte pas ainsi de risque de migration. A aucun moment il n'est en contact avec le flux sanguin rendant donc inutile une anticoagulation à long terme[49].

Les autres avantages des PEARS sont de ne nécessiter aucune CEC, aucun clampage aortique n'est nécessaire en peropératoire. De plus la valve native est conservée.

La conception de supports aortiques assistée par informatique computationnelle offre une grande personnalisation et une adaptation aux racines aortiques individuelles de chaque patient (Fig.64).



Figure 61 : Un support aortique externe : le PEARS

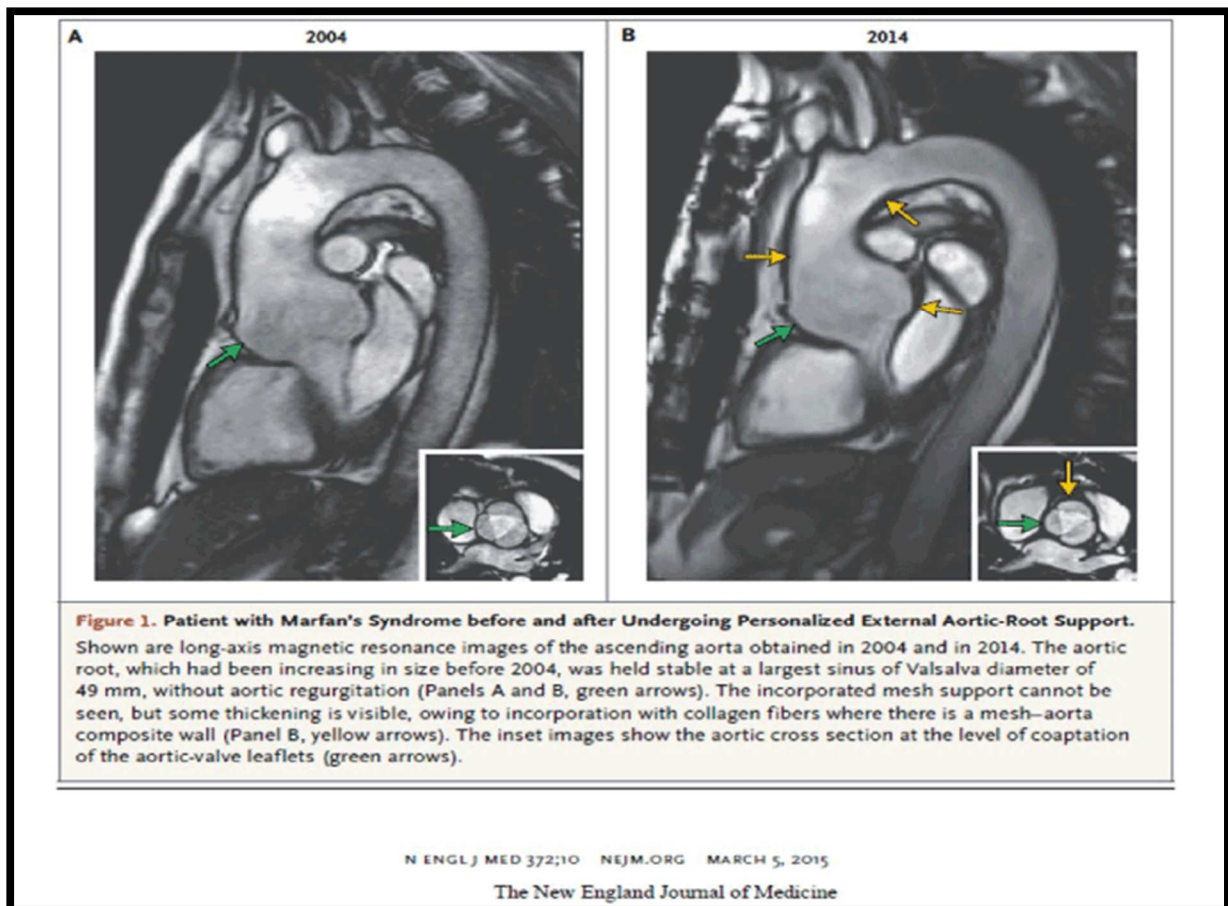


Figure 62 : Images montrant l'évolution 10 ans plus tard d'un patient atteint d'un syndrome de Marfan porteur d'un PEARS. (Source : NEJM)

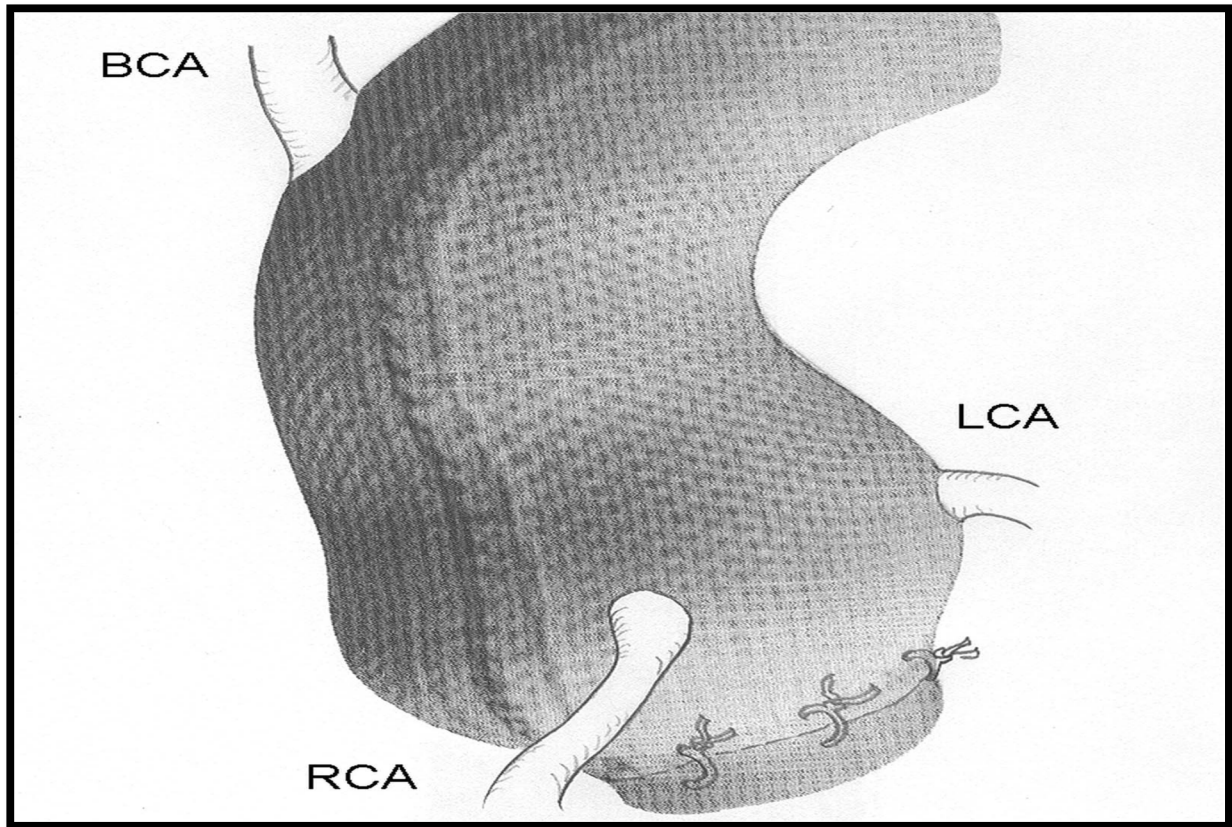


Figure 63 : Schéma illustrant un PEARS mis en place avec le respect des orifices coronaires



Figure 64 : Différents modèles de PEARS obtenus chez plusieurs patients selon le même protocole. Ceci illustre la grande variété et la précision apportées par l'informatique computationnelle

De plus concevoir la prothèse en pré opératoire plutôt qu'en peropératoire est un processus plus sécurisé pour le patient. D'autant plus qu'en peropératoire il s'agissait le plus souvent d'adapter une prothèse déjà toute faite aux mensurations du patient.

Loin de dénigrer l'intervention de Bentall ou les autres chirurgies conservatrices, l'utilisation de PEARS est une façon pour nous de nous rappeler que la solution à un problème n'est pas toujours une modification de la solution précédente. Il est important de changer les paradigmes et d'aborder autrement le problème, comme le prône la citation anglo-saxonne « *think outside the box* ». En utilisant les nouvelles technologies une alternative nouvelle s'offre à nous. Toutefois, le principe du PEARS étant une sorte d'enrobage de la

racine aortique limitant la dilatation et la fuite aortique ; cette chirurgie laisse tout de même en place le tissu pathologique.

Quelle serait alors la solution définitive apportée au déficit en fibrilline saine de l'aorte ascendante ? La réponse serait dans le bio-engineering et dans la thérapie génique.

B. Le bio engineering : la conception de matériel valvulaire sur mesure

Le bio engineering dérive du domaine du développement de biomatériaux et se réfère à la conception de néo-tissus en combinant des matrices, des cellules et aussi des molécules biologiquement actives afin de les implanter in vivo. Il est aussi désigné tissue engineering.

Le but du bio-engineering est d'obtenir un matériau qui pourrait restaurer, maintenir ou réparer des tissus endommagés ou des organes. Il s'inscrit dans le cadre de la médecine régénératrice.

Auparavant l'outil des physiologistes exclusivement, le bio-engineering fait désormais partie intégrante de la pratique clinique incluant aussi le chirurgien.

L'utilisation approuvée par la FDA (Food and Drug Association) de produits obtenus par bio-engineering dans le domaine de la traumatologie et de la dermatologie conforte les implications cliniques de la discipline.[50]

Le bio-engineering au même titre que la nano technologie et la génétique a captivé plusieurs cliniciens. Il permettrait d'agrandir notre arsenal thérapeutique[51].

On rappelle la structure histologique de la sigmoïde aortique.

Elle comporte une matrice extracellulaire riche en collagène, vascularisée, innervée et peuplée de cellules interstitielles et endothéliales ayant des propriétés de renouvellement continu ainsi que des myofibroblastes avec une activité contractile.

Nous avons vu que la racine aortique est le siège d'un remodelage constant au niveau de sa matrice extracellulaire. Ce remodelage repose essentiellement sur la communication entre les cellules et la matrice extracellulaire.

Pouvoir reproduire ce phénomène pourrait apporter un bénéfice clinique évident pour les patients et prolonger leur durée de vie et leur qualité de vie.

Une dystrophie de la racine aortique est associée à des anomalies architecturales de sa microstructure.

L'objectif d'un traitement agissant à cette échelle microscopique est de ralentir l'installation de la dystrophie en réparant les anomalies.

Pour pousser plus loin la créativité et correspondre aux nouveaux concepts de la chirurgie de la racine aortique, l'ambition est de créer un tissu « vivant » sain pouvant être implanté in vivo. Ce tissu contiendrait des cellules et une matrice extracellulaire saine et pourrait rétablir un remodelage normal au sein de la valve. Implanter du tissu vivant met le patient à l'abri d'une détérioration lente et d'une ré-opération.

Il s'agit aussi de réparer des cusps aortiques mais par du tissu fait à base de cellules appartenant au patient.

Il devrait mimer au maximum les capacités d'un tissu natif qui sont [52] :

- La longévité,
- Les modifications hémodynamiques,
- L'absence de réactions inflammatoires/ immunitaires et
- Le renouvellement cellulaire.

Le tissue engineering (Fig.65) est le génie permettant d'obtenir ce tissu de nouvelle génération et représente encore une fois le fruit d'une coopération entre le chirurgien, ingénieur biomédical et biologiste. Il peut aboutir à un néo-tissu vivant enrichi en cellules valvulaires permettant d'éviter ou de ralentir les anomalies microstructurales au sein de la valve.

Il existe six approches principales pour le tissue engineering valvulaire qui comportent chacune leurs avantages et inconvénients (tableau 4) (Fig.70) :[53]

- La décellularisation de cuspidés aortiques afin d'obtenir des matrices extracellulaires acellulaires,
- La fabrication et l'ensemencement de matrices faites à base de polymères biodégradables,
- La fabrication d'hydrogels à base de protéines biologiques qui comportent en leur sein des cellules,
- Des matrices hybrides à base de cuspidés décellularisées apposées à des hydrogels,
- Des tissus valvulaires cultivés in vivo et
- La bio-impression 3D des valves.

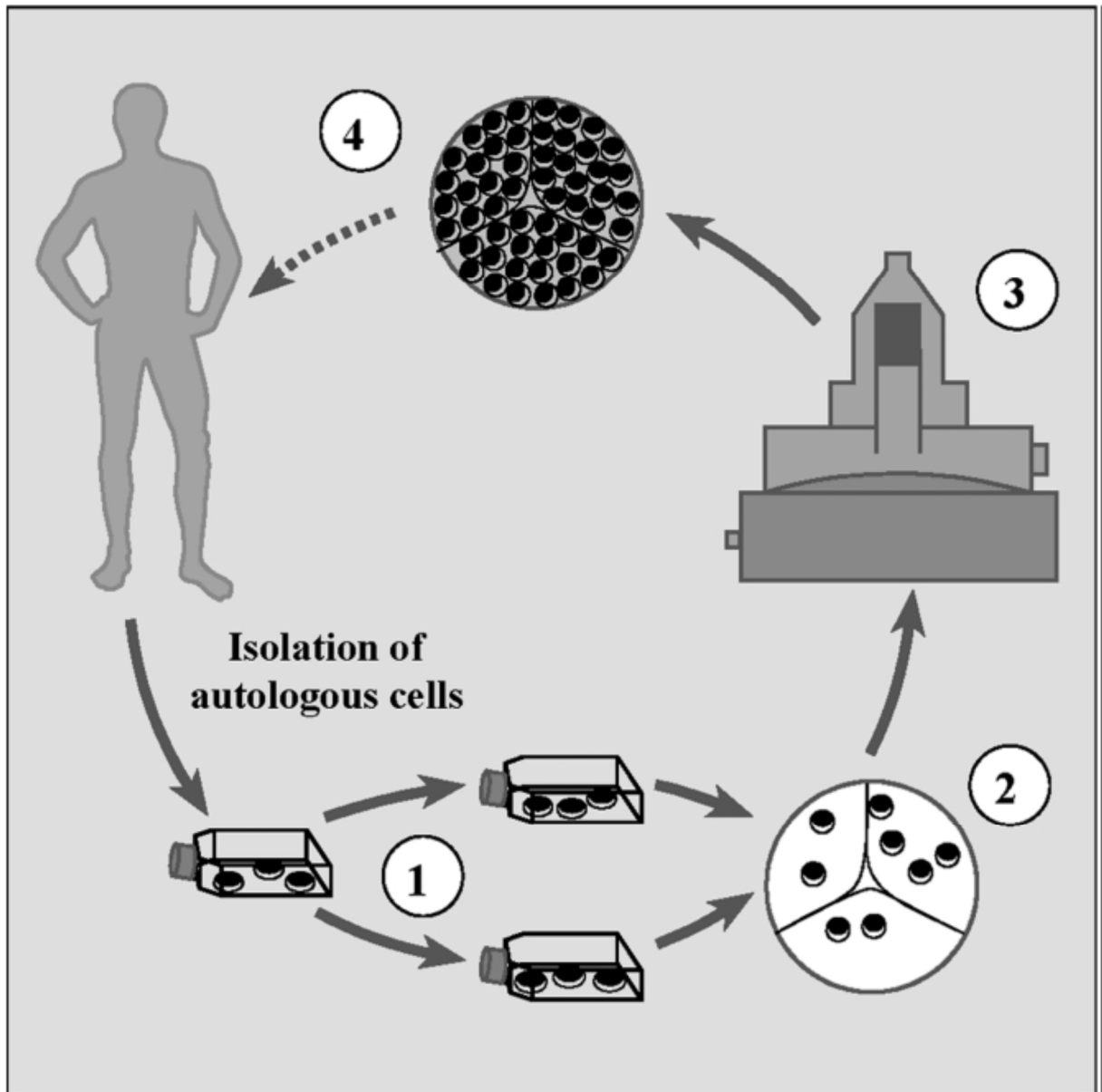


Figure 65 : Illustration du principe du tissue engineering.

Tableau 4 : Comparaison des types de tissue engineering

Type de tissu engineering	Conformité anatomique	Hétérogénéité structurelle	Résistance	Intégration biologique	Processus de fabrication	Coût
Matrices décellularisées	+++++	+++++	++++	+++	++	\$\$\$\$
Polymères synthétiques	+++	+++	+++	+++	++++	\$
Polymères biologiques	+	+	+	+++++	+++	\$\$
Valves obtenues par « moulage » in vivo	++	+	++	++++	+	\$\$\$
Matrices hybrides	+++	++	+++	+++	++	\$\$\$\$
Bio-impression 3D	+++++	++++	+++ ?	++++ ?	++++ ?	\$\$

+ : Faible

++++ : Élevée

\$: Matériaux disponibles, peu coûteux, faciles à fabriquer

1. Matrices cellulaires décellularisées puis repeuplées « Decell-Recell » :

Il s'agit dans ce protocole de « décellulariser » des valves afin d'obtenir une matrice extracellulaire qui servira de matrice pour un repeuplement cellulaire in vitro.

La réussite du tissue engineering repose sur 3 facteurs[54] :

- La matrice (charpente) qui détermine la conformation 3D et sert d'échafaudage pour les attaches cellulaires et le développement tissulaire
- L'origine des cellules qui formeront le futur tissu
- Les conditions de culture in vitro

Nous détaillerons les différentes étapes du tissue engineering de valves aortiques selon ce protocole à partir d'un modèle ovin.

- **Méthodes :**

Les différentes étapes de la conception d'un tissu valvulaire se détaillent comme suit (Fig.66) :

(1) **Décellularisation de valves cardiaques d'origine ovine :**

Des cœurs ovins sont collectés dans un abattoir et conservés dans de la glace dans un délai de 3h.

On extrait la valve aortique, l'anneau inclus. Les trois cusps sont excisées puis décellularisées dans une solution détergente faite de laurylsulfate de sodium, d'acide dichloroacétique et d'azoture de sodium pendant 48h. La solution est renouvelée toutes les 12h.

Elles sont lavées 3 fois en 48h par une solution d'azoture de sodium, de pénicilline/streptomycine et de tampon phosphate salin. Après décellularisation complète les cusps sont orientées sur la face ventriculaire par un fil.

(2) **Manipulation de la matrice extracellulaire décellularisée :**

Après la première étape on obtient une matrice sans cellules mais avec une membrane basale intacte. Cette membrane basale représente un obstacle à une repopulation cellulaire de la matrice. Des étapes supplémentaires sont obligatoires avant de procéder à l'ensemencement cellulaire.

(3) Digestion par la trypsine

La digestion enzymatique par la trypsine est un protocole supplémentaire par lequel passe la matrice décellularisée pour dégrader la membrane basale résiduelle. Les cusps sont incubées dans une solution à base de trypsine pendant 30 minutes à 37°C et 5% de CO₂.

(4) Passage au laser femtoseconde

La surface de la matrice décellularisée (dECM) est exposée au laser femtoseconde.

On arrive à obtenir des trous dans ce qui reste de la membrane basale. Il s'agit d'émettre des impulsions de 120 femto secondes d'une longueur d'onde de 800 nm à une fréquence de 5 kHz sur la cusp. Les trous obtenus sont d'environ de 100 microns de diamètre sur une surface totale de 7*7 mm².

Ces manipulations se déroulent dans des conditions d'asepsie rigoureuse et la matrice obtenue est conservée dans une solution antimicrobienne.

(5) Préparation cellulaire, ensemencement et culture

Les premières cellules interstitielles étaient mises en culture dans le milieu DMEM enrichi par de la pénicilline/streptomycine, de l'amphotéricine, de la L-Glutamine et des acides aminés non essentiels ainsi que 10% de sérum de veau fœtal à 37°C. Par la suite elles peuvent être intégrées sur une matrice de membrane basale Matrigel ou sur la matrice obtenue par les procédés suscités. Elles sont cultivées dans un incubateur pendant 7 jours avec renouvellement du milieu tous les 2 à 3 jours.

• Résultats et discussion :

Les deux premières étapes permettent d'éradiquer toutes les cellules du sujet donneur de la matrice.

Une analyse immunohistochimique de l'alpha-actine et une étude enzymatique supplémentaires sont faites après la culture permettant d'objectiver l'activation des cellules ayant migré dans la matrice 3D (Fig. 67). L'étude enzymatique démontre une activité considérable de métalloprotéases MMP2 et MMP9. Les VIC disposées sous forme d'une couche superficielle sur la surface de la dECM ont montré une expression d'alpha actine et de métalloprotéases. Les VIC à l'intérieur de la matrice intacte ont une expression moindre de métalloprotéases. Toutefois, à l'intérieur de la dECM, une large proportion de VIC a été observée étant quiescente sans aucune activité détectable d'alpha actine. Ces résultats sont

restés constants dans toutes les dECM repeuplées par des VIC. Par contre l'activité métalloprotéase dans les mECM (matrice extracellulaire Matrigel) a été retrouvée dans toute la profondeur de matrice.

Au final on obtient une matrice stérile, avec des cellules interstitielles qui la colonisent plus ou moins uniformément avec une expression de collagène et d'alpha actine. L'étude microscopique de la matrice dECM obtenue montre une colonisation précaire en cellules interstitielles pour une utilisation in vivo et ce malgré la trypsine et le laser. Il faudra trouver le moyen d'augmenter la cellularité de la matrice obtenue.

La difficulté du tissue engineering de la valve aortique réside dans le fait d'obtenir une matrice riche en cellules interstitielles et un tissu qui serait compatible avec les conditions hémodynamiques locales.

Toutefois l'étape supplémentaire du traitement par la trypsine reste prometteuse avec des résultats de plus en plus convaincants.

Un autre inconvénient de cette méthode est qu'elle nécessiterait, pour son application chez l'homme, l'utilisation d'une valve humaine saine comme matériel de base. Ces dernières restent difficiles à obtenir.

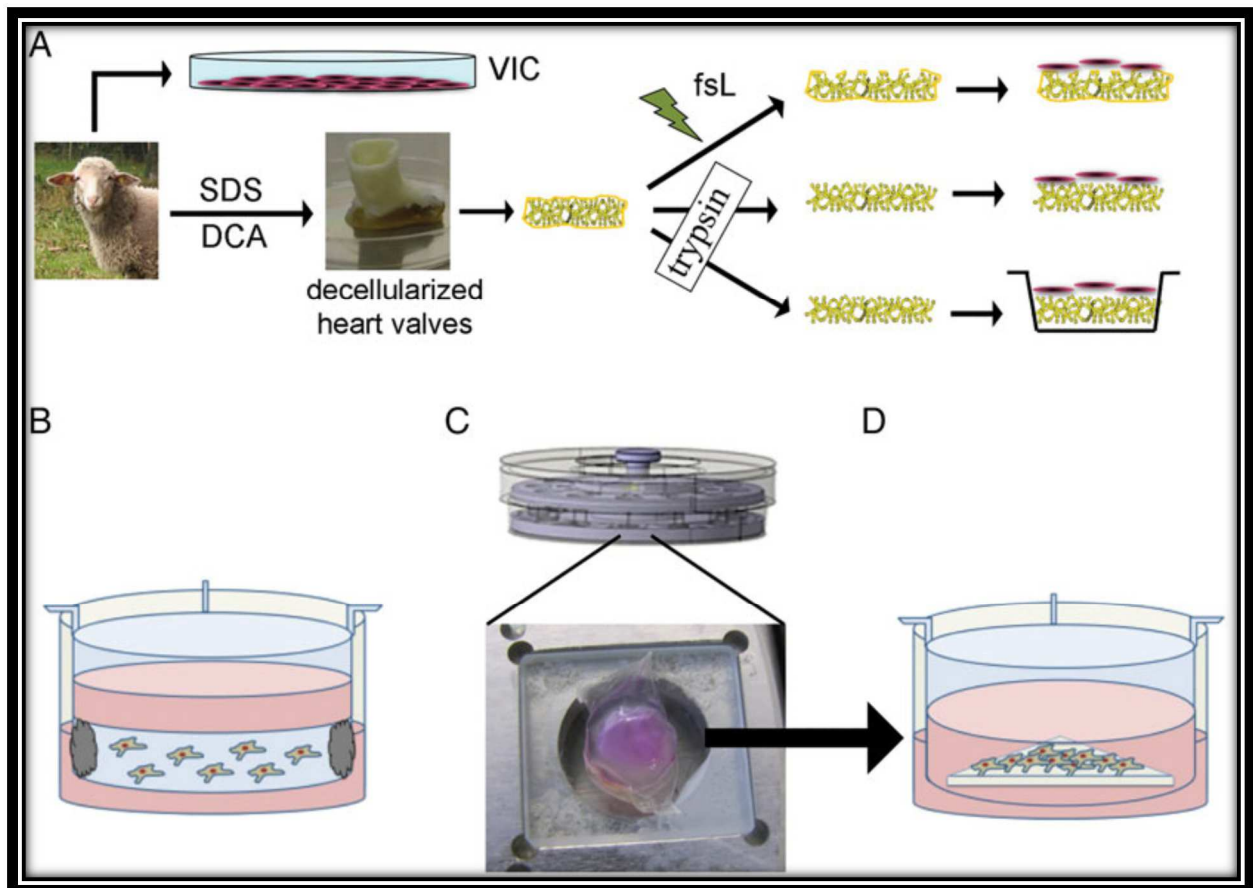


Figure 66 : Illustration des différents modèles de matrice 3D. (A) processus de la préparation de la dECM. Les cusps de valves aortiques ovines sont soit utilisées pour extraire des VIC ou décellularisées dans des solutions détergentes contenant SLS, DCA et NaN3 . Les valves décellularisées sont soumises au laser femtoseconde ou incubées dans de la trypsine. La dECM estensemencée par des VIC et cultivées dans un incubateur EECD pendant 7 jours ou stockée. La ligne jaune représente la membrane basale. (B-D) Culture de VIC. Les VIC sontensemencées sur un modèle de matrice en Velcro (B) ou sur une dECM (C) ; Image représentant une cusp aortique décellulariséeensemencée par des VIC sur un plateau dans un incubateur EECD (C). Après 24h de culture dans l'incubateur, un groupe de dCEMensemencée est placée dans un insert de culture Transwell.VIC : cellules interstitielles valvulaires ;dECM : matrice extracellulaire décellularisée ; SLS : Sodium Lauryl Sulfate, DCA : acide déoxycholique ; NaN3 : sodium azide, EECD : Incubateur de culture de matrice extracellulaire

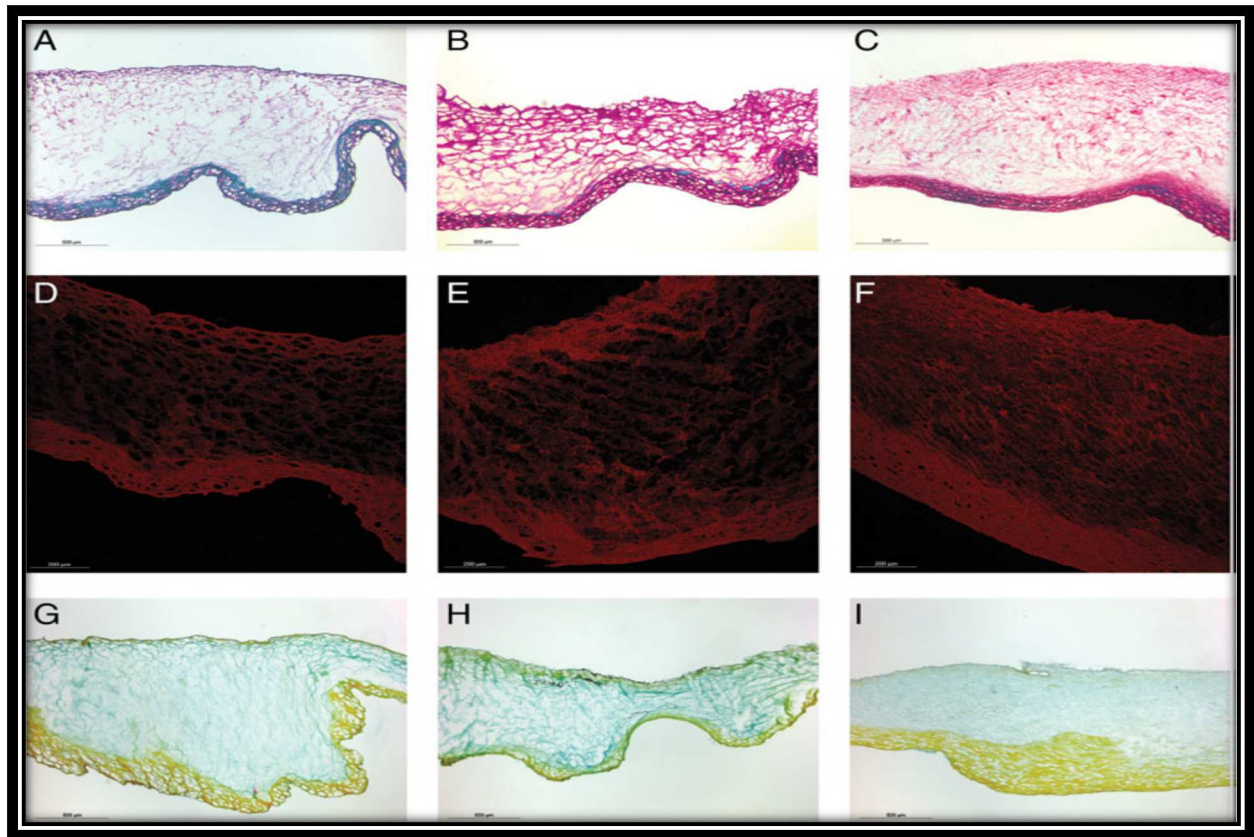


Figure 67: Distribution des VIC dans la matrice extracellulaire de plusieurs modèles. Les VIC sont implantées soit dans des mECM (A) soit dans des dECM traitées comme décrit plus haut : dECM non traitée (B), après le laser (C), dECM traitée par trypsine (D), dECM traitée par trypsine et cultivée dans un transwell (E). Images après une coloration par éosine. (F et G). Les cellules ayant migré dans la d ECM ont été comptées et utilisées pour une comparaison (F et G) montrant une meilleure repopulation avec les traitements combinant une décellularisation supplémentaire par la trypsine et la culture sur Transwell. (F) Distance de migration moyenne ; (G) nombre total de cellules par image à échelle de 200 microns (A-E)

La nécessité d'un matériau biocompatible a été démontrée depuis plusieurs années. Ce matériau a comme avantages d'être sécurisé et de ne pas engendrer de réactions immunitaires de rejet. Après la dégradation de la matrice utilisée pour le processus, il reste au niveau du site d'implantation une structure autologue vivante qui a le potentiel de s'adapter, de se remodeler et de grandir.

2. Tissue engineering avec l'utilisation de matrices synthétiques biodégradables :

Le protocole de tissue engineering utilisant des matrices *de novo* obtenues à partir de polymères synthétiques biodégradables est largement appliqué.

Il présente l'avantage d'avoir du matériel de base largement disponible et varié, facile à modeler et compatible avec plusieurs techniques comme la stéréolithographie et le moulage.

La majorité des polymères sont solubles dans des solutions acides par hydrolyse (par exemple PGA : acide polyglycolique ; PGLA : poly (acide lactique-co-acide-glycolide) ; PLLA : acide L-Lactique P4HB : acide 4-hydroxybutyrique PHA : polyhydroxyalcanoate)[15][55]. Etant biodégradables, leur résistance et leur rigidité vont diminuer avec le temps.

Les matrices ainsi obtenues peuvent être modelées (à la main ou dans des moules), pour être insérées dans des conduits valvulaires, mais les cellules ne peuvent être implantées qu'après l'élimination des solvants cytotoxiques utilisés dans le processus de fabrication.

Un autre problème est que le produit final obtenu peut changer le pH local et induire une mort cellulaire et des différenciations indésirables.

Le tissue engineering par polymères biodégradables a connu diverses approches dans le temps surtout par les travaux de John Mayer ces vingt dernières années[56]. Les premiers conduits valvulaires étaient fabriqués avec plusieurs matériaux biodégradables. La porosité, la dégradation dans le temps et l'interaction Polymère-Cellules étaient différentes selon le matériau. Ils ont réussi en utilisant un composite de polymères biodégradables repeuplé par des cellules souches mésenchymateuses mis en culture pendant 4 semaines à obtenir un matériel de la forme d'une valve.

Ce matériel a été implanté dans le cœur d'un mouton pendant 20 semaines. Le monitoring in vivo de ce modèle animal a montré une coaptation valvulaire, et une microstructure valvulaire tri-laminaire ressemblant à celle d'une valve native.

Les gradients de pressions transvalvaires montrent toutefois que les cusps sont trop épaisses.

De nouveaux matériaux sont en cours d'essai ; le point étant mis sur leur résistance à la calcification, leur thrombo-résistance, les propriétés mécaniques, la dégradation cellulaire et la facilité de fabrication.

Kalfa et al ont implanté des patches valvulaires faits de polydioxanone électrofilé enrichi en cellules mésenchymateuses sanguines dans le tractus cardiaque droit d'agneaux[57]. Le patch s'est complètement dégradé laissant en place un tissu endothélialisé comportant trois couches. Il n'y a pas eu de thrombose. Comparativement aux patchs péricardiques, la fibrose et la calcification sont moindres.

Le groupe Anseth a développé un certain nombre d'hydrogels qui possèdent des propriétés intéressantes quand il s'agit de favoriser le repeuplement cellulaire surtout par les VIC[58].

Ces avancées sont essentielles dans le domaine de la pathologie de la racine aortique. Elles sont encore au stade d'étude mais elles sont prometteuses dans l'optique de pouvoir placer au sein d'une racine aortique pathologique un tissu sain vivant apportant des cellules pouvant aboutir à un phénotype sain.

3. Le tissue engineering basé sur des protéines biologiques :

Contrairement aux polymères biodégradables, les matrices à base de protéines biologiques sont totalement biocompatibles et se dégradent de façon enzymatique, ce qui empêche le remodelage tissulaire par les cellules qu'elles contiendraient.

Les protéines les plus communément employées sont le collagène de type I et la fibrine. Le collagène se transforme spontanément en un réseau de fibres à un pH neutre, pendant que la polymérisation de la fibrine est contrôlée par des analogues de la thrombine. Les études in vitro démontrent que la plupart des cellules mésenchymateuses, les VIC incluses, se développent rapidement à travers les hydrogels à base de ces protéines.

La plupart des hydrogels biologiques sont créés à des densités de 10% inférieures à celles des MEC natives, réduisant de façon significative leur rigidité.

Des matrices plus denses pourraient avoir une résistance mécanique plus grande mais le repeuplement cellulaire y serait plus limité.

Des valves biologiques complètes ont pu être fabriquées à base d'hydrogels de fibrine et de collagène en utilisant des moules. Les études in vitro montrent que ces tissus se remodelent et se renforcent de façon similaire à des valves natives. Toutefois elles restent moins résistantes que ces dernières[59]. Dans une étude sur des implants chez un mouton, des valves sont obtenues en encapsulant des cellules de la paroi artérielle autologue dans du fibrinogène après culture in vitro de 28 jours et modelées dans des moules de forme valvulaire.

Le matériel alors obtenu a été étudié jusqu'à 3 mois après maturation. Elles n'ont produit aucun tissu[60].

Il est donc peu probable que dans un futur proche du matériel obtenu avec une matrice de collagène selon ce protocole soit utilisé.

4. La culture in vivo de tissu valvulaire

Le tissue engineering in vivo utilise la réaction de l'organisme vis-à-vis d'un corps étranger pour synthétiser autour d'un matériel implanté du tissu autologue.

Ce concept a été émis initialement par Campbell et ses collègues. Ils ont créé des vaisseaux sanguins en insérant des tubes de silicones dans la cavité péritonéales de chiens[61]. Ils ont obtenu une média riche en élastine avec des cellules type endothélial et muscle lisse.

Cette stratégie a été récemment étendue aux conduits valvulaires. Un moule en forme de valve en silicone et polyuréthane a été implanté en sous cutané dans le dos d'un lapin[62]. Du tissu conjonctif s'est formé autour du moule. Les sigmoïdes ont été découpées après extraction de l'organisme du lapin. La valve ainsi obtenue a été testée dans un circuit in vitro. Elle s'ouvrait et se refermait sans régurgitation.

Elle a été aussi l'objet d'une étude histologique montrant qu'elle contient des cellules endothéliales et interstitielles, ce qui favorise la bio-intégration.

Ces résultats sont extrêmement excitants mais les études doivent encore être poussées.

5. Le tissue engineering utilisant des matrices hybrides :

Plusieurs stratégies de tissue engineering ont combiné les techniques suscitées pour un meilleur contrôle du processus de fabrication. Des techniques incluant l'électrofilage ont été proposées. L'association de plusieurs types de matrices (polymères et biologiques) a été surtout appliquées la bio-impression 3D que nous aborderons dans le chapitre suivant.

6. La bio impression de valves 3D assistée

- Qu'est-ce que c'est que la bio impression ?

La bio impression consiste à imprimer de la matière vivante cellulaire à partir des cellules d'origine humaine.

Cela consiste à déposer des gouttelettes d'encre biologique qui vont former des couches successives en se superposant pour constituer un tissu humain en trois dimensions.

Pour produire de l' « encre biologique », on utilise les cellules du patient que l'on va cultiver car il en faut des millions pour créer un tissu d'une taille d'un millimètre carré. Les cellules sont mises en suspension dans un milieu spécifique modifiable à température ambiante

Le support sur lequel est imprimé le tissu est une couche de collagène que l'on pourrait comparer au papier d'une imprimante traditionnelle.

On peut distinguer cinq étapes lors de l'impression d'un tissu:

- La première est de concevoir la forme, réfléchir à ce que l'on veut imprimer car les cellules s'organisent d'une façon particulière selon la forme du tissu à imprimer et selon ses caractéristiques comme l'épaisseur, la taille, la nature du tissu. Il est important de savoir quelle structure l'on va donner aux cellules.
- La seconde étape est la conception par ordinateur. Il faut définir comment les cellules vont être imprimées couche par couche en fonction des caractéristiques exprimées dans la première étape. Cette étape est couplée à la troisième étape.
- Elle consiste à programmer l'imprimante via des logiciels spécialisés qui vont traduire dans le langage de l'imprimante les actions à effectuer. Ces deux étapes sont semblables à celles à effectuer pour concevoir un objet à partir d'une imprimante 3D plastique.
- La quatrième étape est la réalisation automatisée du tissu par l'imprimante qui diffère selon la technologie utilisée, mais respecte toujours le principe du positionnement des cellules couche par couche.

Les deux paramètres essentiels dans la bioimpression sont la densité et la résolution. La densité des cellules est celle dans l'encre biologique. Si celle-ci est trop basse alors la phase finale ne sera pas bien réalisée et le tissu ne sera pas viable. La résolution est la précision avec laquelle les cellules vont être placées par l'imprimante. Si la précision n'est pas optimale alors la structure prédéfinie des cellules ne sera pas respectée et le tissu n'aura pas la bonne forme, empêchant par la même occasion le bon déroulement de la phase finale de développement des cellules.

- La cinquième étape que l'on peut considérer comme la plus importante, se nomme la maturation. C'est la phase durant laquelle les cellules assemblées vont évoluer et interagir ensemble de manière à former un tissu cohérent et viable. C'est là que les

cellules vont créer des connexions. Pour permettre aux cellules de communiquer entre elles, les cellules imprimées sont placées dans un incubateur à 37 °C où elles mûriront jusqu'à former un tissu cohérent. Cette phase commence environ 48h après l'impression et peut durer plusieurs semaines selon la taille du tissu. Avec la phase de maturation, on peut parler d'impression 4D car la dimension temporelle après impression est primordiale.

On peut distinguer plusieurs types d'impression biologique. Les trois technologies les plus répandues sont la technique d'impression par laser, la technique de la micro extrusion et la technologie jet d'encre.

- **La bio impression de tissu valvulaire :**

Pendant que le traitement conservateur confirme être une option thérapeutique séduisante, le tissu engineering reste un outil précieux dans cette perspective. Il permettrait dans le meilleur des cas d'obtenir une valve « vivante » capable de s'intégrer au tissu hôte du patient et aussi de grandir avec ce dernier.

L'association de la bio-impression 3D permet d'obtenir des valves à trois valvules mimant la forme d'une valve native. Cette technologie, attrayante, doit cependant répondre à des impératifs dictés par la dynamique complexe de la racine aortique. Cela implique un choix méticuleux du matériel qui sera utilisé comme trame d'impression et des cellules.

Concernant le choix de la trame d'impression plusieurs matériaux ont été utilisés comme des biopolymères tels que les acides polyglycoliques et polyhydroxyalcanoates sous forme de trames fibreuses ou en mousse.

Toutefois pendant que ces trames offrent une rigidité favorable pour l'installation initiale elles s'avèrent trop épaisses pour le fonctionnement dynamique normal de la valve occasionnant ainsi des gradients de pressions élevés.[63]

Les cellules interstitielles valvulaires (VIC), la population cellulaire prédominante dans le tissu valvulaire sont des cellules qui réagissent à leur environnement en modifiant l'épaisseur des valvules et aussi leur phénotype. Quand elles sont mises en culture dans une matrice épaisse elles développent leur tendance à se modifier en myofibroblastes ce qui ne contribue pas toujours à l'amélioration de la pathologie.

Récemment, des trames valvulaires qui miment mieux les valves natives ont été fabriquées par la mise en œuvre de techniques d'électrofilage et de microfabrication utilisant des polymères synthétiques tels que le polyestheruréthane et le polyglycérol sebacate qui offrent plus de flexibilité et qui sont biodégradables[53].

Mais ces membranes peuvent se montrer trop compliantes pour servir comme tissu aortique et ne peuvent pas encore y suppléer. Ces approches sont limitées aussi par leurs capacités à générer une anatomie complexe et une biomécanique tissulaire.

Les hydrogels constituent une option intéressante pour la trame utilisée dans le tissu-engineering grâce à leurs propriétés physicochimiques et mécaniques en plus de leur perméabilité aux nutriments.

Par ailleurs les hydrogels peuvent imiter des aspects clés de la matrice extracellulaire native tels que la stimulation des fonctions des VIC permettant ainsi un remodelage constant de la valve construite.

La méthode la plus commune pour fabriquer des valves utilise un moule ayant la forme d'une valve dans lequel on incorpore la trame en polymère ou en hydrogel que l'on retire plus tard pour la mettre en culture.

Les moules sont obtenus selon un modèle anatomique et sont difficiles à obtenir, obligeant ainsi les chercheurs à utiliser une méthode approximative simple qui ne conduit pas forcément à un résultat conforme pouvant offrir des propriétés mécaniques et hémodynamiques recherchées.

C'est pour relever ce défi que la bio impression 3D intervient comme une solution attrayante. Il s'agit d'une technique permettant de construire une valve en suivant un prototype obtenu par ordinateur.

Contrairement à d'autres techniques similaires telles que la stéréolithographie, la bio impression 3D peut incorporer des composants biologiques et cellulaires, et peut introduire ainsi des propriétés mécaniques hétérogènes en utilisant plusieurs types cellulaires, des matériaux biohybrides selon l'organe cible souhaité.

La plupart des protocoles de bio-impressions utilisent des hydrogels bioinertes tels que l'alginate. Ces hydrogels sont peu dégradables et peu remodelables ; deux caractéristiques pourtant importantes pour le tissu engineering. D'autres hydrogels dits bioactifs tels que la

gélatine et l'acide hyaluronique sont difficiles à imprimer à cause d'une viscosité basse et nécessitent l'ajout de dextrans ou d'alginate qui sont eux non biodégradables.

Une étude récente utilise un mélange d'hydrogels contenant du méthylacrylate d'acide hyaluronique (Me-HA) et du méthylacrylate gélatine (Me-Gel) avec des VIC pour la bio impression. Les propriétés de l'hydrogel obtenu étaient modifiables selon les concentrations respectives du Me-Gel et du Me-HA ce qui modifiait aussi le comportement des VIC incorporées sur le plan de la distribution, de la prolifération, de la sécrétion des glycosaminoglycanes et de la différenciation phénotypique. Au terme de cette étude un modèle de valve bio imprimée par 3D a été obtenue au sein duquel on retrouvait une matrice extracellulaire qui exprimait la vimentine, de l'alpha actine et aussi des VIC viables.[63](Fig.68)

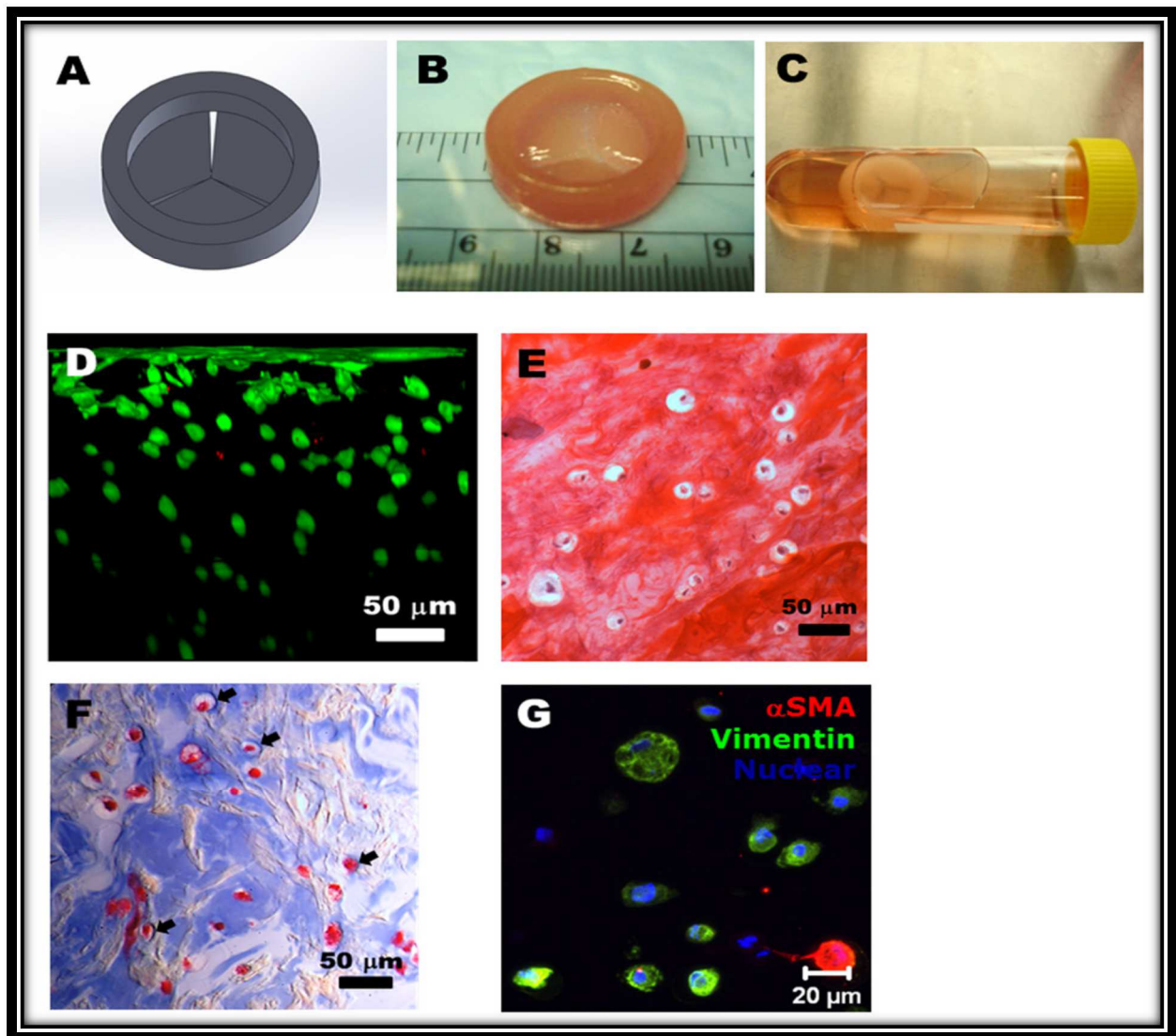


Figure 68 : Bio impression d'une valve cardiaque avec incorporation de VIC dans les valvules. (A) modèle de valve cardiaque obtenu par Solidworks* ; (B) valve bio imprimée (C) la valve bioimprimée est restée intacte après 7 jours dans un milieu de culture dans le tube ; (D) vue transverse montrant une viabilité cellulaire viable de la surface jusqu'à 300 microns de profondeur ; (E-F) coloration histologique des valvules bio imprimées après 7 jours de culture. (E) Coloration par de la Safranine O montrant les GAG en rouge et aussi la Me-HA au sein de l'hydrogel rouge ; (F) Coloration trichrome de Masson montrant le collagène en bleu et aussi le Me-Gel au sein de l'hydrogel bleu. Les flèches montrent le collagène nouvellement sécrété autour des VIC incorporées indiquant le remodelage actif, (G) image représentant une coloration immunohistochimique de l'alpha actine (rouge), la vimentine (verte) et le Draq5 contrastant les noyaux cellulaires (bleu).

La bio impression 3D a été utilisée en adjonction avec une technique de lévitation magnétique pour imprimer du tissu valvulaire aortique. L'étude a porté sur un modèle porcin[64]. Des cellules interstitielles et endothéliales ont été isolées par dégradation enzymatique de valves porcines et mises en culture séparément. Elles ont par la suite été superposées les unes sur les autres et manipulées de façon magnétique afin que les cellules interstitielles restent en dessous des cellules endothéliales. Le résultat obtenu a été mis en culture dans un incubateur dans des conditions physiologiques. 72h plus tard il a été procédé à une étude immunohistochimique permettant d'identifier chaque composant du tissu obtenu.

Les résultats trouvent la sécrétion d'une matrice extracellulaire exprimant des fibres de collagène, de vimentine et aussi des cellules VEC et VIC semblables à celles prélevées initialement (Fig.69).

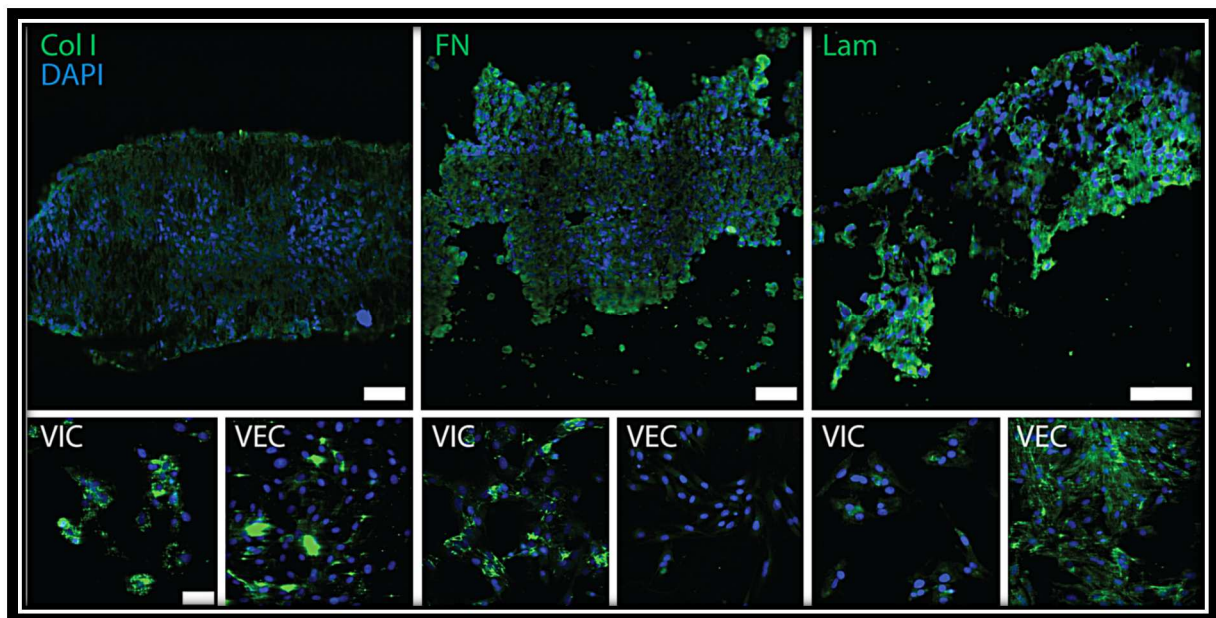


Figure 69 : Coloration immunohistochimique des composants de la MEC Collagène-fibronectine-Lam obtenue par impression 3D. Les noyaux sont colorés en bleu

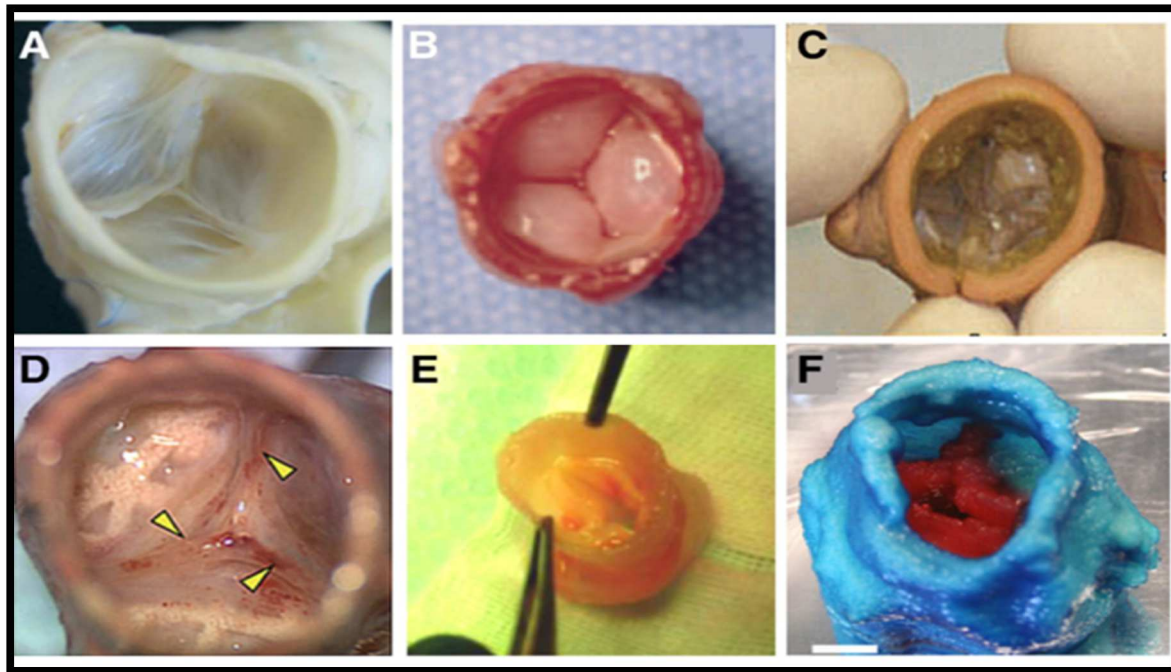


Figure 70 : Matériaux obtenus par les différents protocoles de tissue engineering. A : Utilisation de polymère polyhydroxybutyrate B : Utilisation d'acide polyglycolique C : Utilisation d'une matrice à base de collagène D : Valve obtenue par incubation in vivo E : Valve à base de fibrine F : Valve obtenue par impression 3D avec matériaux hybrides

7. Les cellules utilisées dans le tissue engineering :

Le tissue engineering comporte l'incorporation de cellules dans des matrices différentes selon le protocole.

Dans tous les cas l'utilisation de cellules autologues permet au tissu fabriqué d'être totalement biocompatible.

Idéalement, l'utilisation chez le sujet humain impliquerait le prélèvement de cellules de la moelle osseuse du patient sous anesthésie locale. Le délai séparant le prélèvement des cellules et l'implantation in vivo serait de 6 à 8 semaines.

L'utilisation des cellules de la moelle osseuse représente une alternative aux cellules souches embryonnaires qui comportent un problème éthique. De plus elles présentent plusieurs avantages [52]:

- Elles sont faciles à obtenir
- Elles ont une grande capacité à se proliférer in vitro

- Elles ont le potentiel de se différencier en plusieurs tissus.

Une découverte récente ; les cellules souches pluripotentes induites (CSPi) ou en anglais les iPSC ; apportent une alternative intéressante permettant de travailler avec des cellules souches avec une capacité de différenciation encore plus élevée. On pourrait alors obtenir des cellules semblables à celles présentes au site d'implantation.

Les CSPi sont une découverte du chercheur Shinya Yamanaka[65]. Il émit en 2006 l'hypothèse selon laquelle il est possible de transformer une cellule différenciée en cellule souche en réactivant l'expression des gènes associés à la pluripotence.

Via des agents viraux, il a introduit dans des fibroblastes de souris adultes quatre facteurs de transcription présents chez les cellules souches embryonnaires, à savoir *Oct3/4*, *Sox2*, *KLF4*, et *c-Myc*.

Il prouve alors que l'introduction de ces facteurs de transcription provoque une dédifférenciation des cellules vers l'état pluripotent caractéristique du stade embryonnaire. En effet ces cellules avaient acquis les propriétés des cellules souches embryonnaires dont celles de la pluripotence et de l'auto- renouvellement.

Les CSPi représentent une découverte fracassante de la biotechnologie et représentent un fort potentiel. Elles peuvent être utilisées en tissue engineering dans plusieurs protocoles.

Par ailleurs elles sont la preuve indéniable que nous pouvons manipuler les gènes humains dans un souci de thérapeutique ciblée.

L'objectif ultime est d'implanter au niveau de la valve un matériel biodégradable au sein duquel existent des cellules vivantes ayant un potentiel de renouvellement et d'adaptation qui persisteraient après dégradation de la matrice.

Le tissue engineering comme outil thérapeutique potentiel pour réparation valvulaire est prometteur, et l'idée est toujours en cours de conception dans plusieurs laboratoires. Il peut être couplé à plusieurs technologies afin d'affiner la compatibilité avec la valve native du patient.

Les stratégies de tissue engineering doivent être améliorées pour mimer l'anatomie 3D, et l'hétérogénéité biologique et la mécanique locale. Le traitement de la pathologie de la racine aortique est un challenge scientifique qui requiert l'intégration de plusieurs disciplines ; biologiques, chirurgicales, pathologiques et physiologiques.

Le tissue engineering apporte au chirurgien cardiovasculaire la capacité de répliquer du tissu valvulaire. Ce tissu valvulaire est vivant et possède les capacités de renouvellement et remodelage qui attribuent à la racine aortique native une longévité exceptionnelle.

Les applications cliniques de ces néo tissus/ valves conçus en laboratoire sont encore imprécises.

Toutefois les avantages qu'ils pourraient apporter sont indéniables. En plus de leur haute biocompatibilité avec le patient ils permettent au patient de s'émanciper de la lente détérioration valvulaire à laquelle il était condamné.

En termes de conservation de la racine aortique, un tel tissu est d'un grand apport. Il s'agit de réparer plutôt que de remplacer.

La découverte des CSPi ouvre une perspective d'avenir. Pouvoir modifier le génome implique que nous pouvons le réparer. Telle est l'ambition de la thérapie génique qui est une discipline porteuse d'espoir, pour les patients atteints de maladie génétique comme le Marfan.

C. Réparer la biologie :

1. Les bases de la thérapie génique

La meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires spécifiques à chacune des pathologies dystrophiques de la racine aortique doit aboutir à une thérapeutique ciblée afin de traiter la pathologie avant que s'installe le phénotype pathologique dont les conséquences sont tragiques (rupture d'anévrisme...).

C'est dans cette optique qu'est né le nouveau concept de « chirurgien du génome ».

Un nom est à retenir dans cette nouvelle discipline. Il s'agit d'André Choulika, virologue reconverti en ingénieur biomédical, qui s'est lancé le défi de « réparer le vivant ».

Il est aujourd'hui à la tête d'une entreprise, CELLECTIS*, spécialisée dans l'ingénierie génétique. Sa collaboration actuelle avec le père des CSPi Shinya Yamanaka ne fait que conforter la place de ce directeur de la société de bio-ingénierie médicale dans la scène scientifique.

Il a réussi à mettre en œuvre un dispositif biotechnologique capable de modifier la composition de l'ADN de façon maîtrisée, rapide, sûre et reproductible, pour favoriser l'essor d'une innovation industrielle de grande échelle basée sur le vivant.

Son objectif est de manipuler l'ADN, de le reprogrammer grâce à des outils assimilés à des « ciseaux à ADN », les méganucléases.

Ces enzymes qui favorisent le transfert d'ADN chez les levures se révèlent de redoutables scalpels moléculaires.

Le principe de la thérapie génique est simple. Une maladie génétique est liée à l'existence d'un gène anormal qui s'exprime. Il faut alors supprimer ce gène dans le génome du patient et le remplacer par une version saine.

Dans la pathologie dystrophique de la racine aortique liée à une anomalie génétique, les intérêts sont divers.

- Le patient pourra être soigné avant même l'apparition du phénotype pathologique.
- Le patient n'aura pas à être réopéré vu que les techniques chirurgicales classiques corrigent l'insuffisance aortique et l'anévrisme mais ne mettent pas le patient à l'abri de l'inéluctable évolutivité de sa pathologie.
- Le patient sera guéri de façon définitive

2. Les méganucléases, « scalpels du génome » :

L'édition génétique dans ce domaine est basée sur le « système de recombinaison par les méganucléases » le MRS. Il allie deux phénomènes naturels : la recombinaison homologue de l'ADN et les méganucléases.

Les méganucléases sont des endodésoxyribonucléases (nucléases d'ADN) qui se caractérisent par un site de reconnaissance de grande taille (des séquences d'ADN double-brin de 12 à 40 paires de bases), ce qui fait qu'il est généralement présent en un seul exemplaire dans un génome donné (Fig. 71). Pour prendre un ordre de grandeur, il faut 20 fois la taille du génome humain pour espérer rencontrer 1 fois la séquence de 18 paires de bases reconnue par la méganucléase I-SceI. Les méganucléases sont donc considérées comme les enzymes de restriction les plus spécifiques.

Parmi les méganucléases, les endonucléases d'homing de la famille LAGLIDADG sont devenues depuis une quinzaine d'année des outils privilégiés pour l'étude et pour l'ingénierie des génomes, qui recouvre les stratégies et les techniques récemment développées pour modifier de façon ciblée et spécifique l'information génétique des organismes vivants.

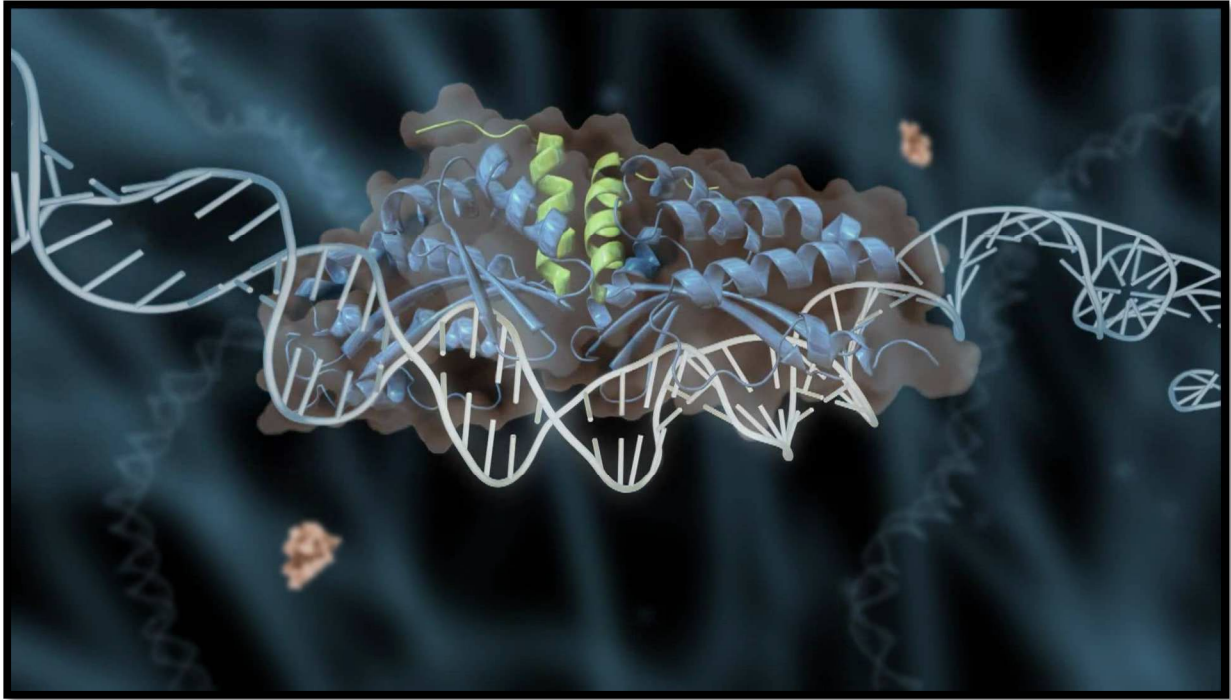


Figure 71 : Une méganucléase sur l'ADN cible (Source : Collectis*)

La recombinaison est un système de réparation de l'ADN que les cellules mettent en œuvre pour maintenir l'intégrité de leur génome.

Un système de recombinaison par les méganucléases est donc une molécule composée de ciseaux et d'un fragment d'ADN sain dit « ADN médicament » à recopier appelé matrice ADN. Apporté à une cellule, cette molécule va tout d'abord couper l'ADN au niveau de la séquence pathologique. La recombinaison va ensuite se mettre en place en utilisant l'ADN médicament en lieu et place de la coupure de façon très spécifique (Fig.72 et 73).

C'est cette spécificité qui fait la force du « système de recombinaison par les méganucléases. Donc chaque MRS est conçu pour un génome et une anomalie génétique spécifique.

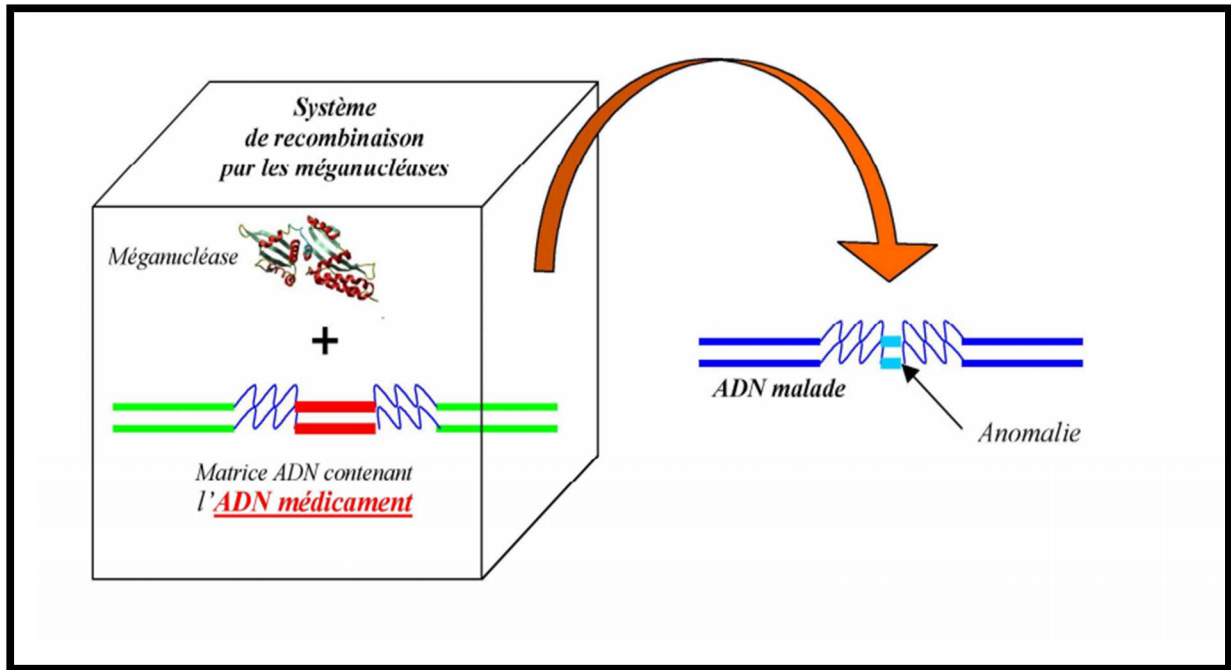


Figure 72: Principe de la thérapie génique par méganucléase

D'autre part, le bout d'ADN médicament à recopier dans le génome est quant à lui flanqué de séquences homologues à celles entourant la coupure. Grâce à cette homologie ces séquences vont se reconnaître entre elles.

En outre le texte de ces séquences étant unique dans le génome, cette reconnaissance ne pourra intervenir qu'à cet endroit et nulle part ailleurs.

En résumé, grâce à cette spécificité, il n'y a aucun risque que l'ADN médicament soit recopié dans un endroit critique du génome et provoque l'expression non souhaitée de certains gènes comme cela s'est produit parfois dans le transfert de gènes classique.

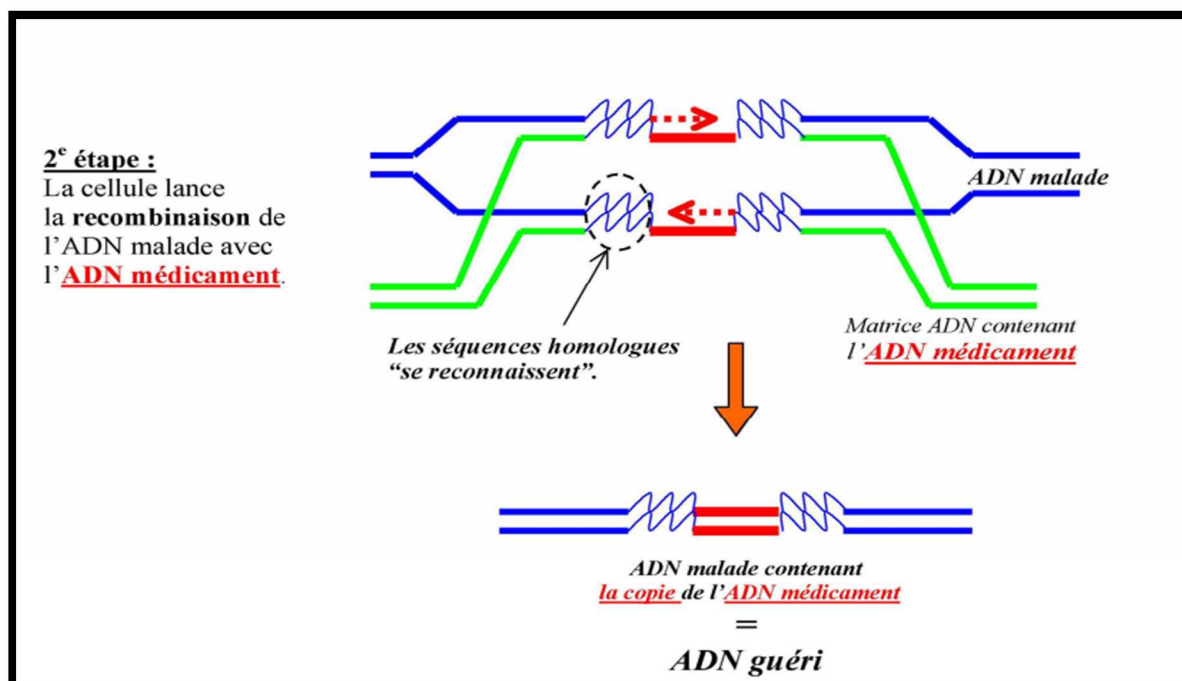
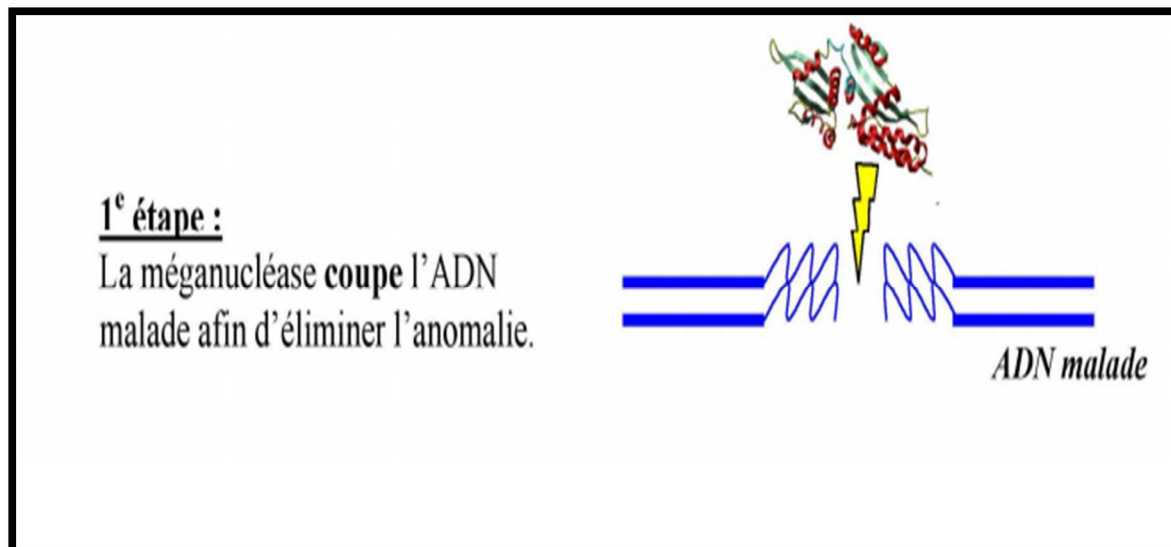


Figure 73 : Images détaillant le système de recombinaison par méganucléase

Le système de recombinaison par méganucléases pratiquée par Collectis* s'est avérée être une réussite dans le traitement de pathologies monogéniques comme la myopathie de Duchenne, le *xeroderma pigmentosum*. Les applications en oncologie sont prometteuses, ils permettent aux lymphocytes T d'acquérir les capacités de reconnaissance et de destruction des cellules

cancéreuses.

Les progrès de la science en matière de diagnostic de pathologies dystrophiques de la racine aortique en particulier sur les implications génétiques permettent à ces pathologies d'être candidates à la thérapie génique. Depuis le premier séquençage complet du génome en 1995, il est possible d'identifier des gènes pathologiques.

Aujourd'hui le séquençage complet d'un génome dure moins de deux semaines, les gènes responsables du syndrome de Marfan par exemple sont identifiés, la thérapie génique porte ses fruits.

L'apport de cellules musculaires permettrait de ralentir l'expansion progressive caractéristique des anévrismes aortiques ; une thérapie génique faisant appel aux gènes des TIMP (inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases) pourrait limiter la protéolyse matricielle, et donc la croissance anévrismale.[66]

L'application de la thérapie génique aux pathologies concernées par notre thèse apporte un essor dans le traitement de nos patients. Des travaux sont probablement en cours, les dystrophies de la racine aortique étant l'une des principales causes d'insuffisance aortique dans les pays développés.

3. La thérapie génique par « Hammer Head ribozyme » : cas du syndrome de Marfan :

L'étiologie du Syndrome de Marfan a été élucidée grâce à l'apport de l'immunofluorescence qui a détecté une quantité faible de fibrilline dans la matrice extracellulaire des patients. La fibrilline est une glycoprotéine de 347 kDa[67] retrouvée dans la MEC, dans la peau et dans des cultures dermales fibroblastiques de patients porteurs du syndrome de Marfan. En parallèle, le gène responsable du syndrome de Marfan a été localisé sur le chromosome 15 au même endroit que le gène responsable du codage de la fibrilline (FBN1). Cela a prouvé la relation causale entre le MFS et la protéine codée par ce gène, la fibrilline 1. Le gène FBN1 est long d'environ 110 kilobases, très fragmenté et comporte 65 exons.

L'étude de la biosynthèse de la fibrilline a montré que les molécules sont rapidement intégrées en un agrégat de haut poids moléculaire, confortant la notion selon laquelle la fibrilline n'existe pas en forme monomérique. La structure de la fibrilline est complexe et

redondante, plusieurs molécules comprennent une série de séquences EGF(Epidermal Growth Factor) like.

Il existe plus de 80 mutations FBN 1 qui ont été identifiées chez les individus porteurs du MFS.

La plupart des mutations sont des mutations ponctuelles faux-sens, des délétions ou insertions, des terminaisons précoces codées par des mutations non-sens ou par déplacement du cadre de lecture. Ces mutations FBN1 responsables du syndrome de Marfan entraînent des défauts dans la synthèse, dans la sécrétion et dans l'incorporation de la fibrilline dans la matrice extracellulaire.

Les mutations de la fibrilline dans le MFS sont dominantes. Les désordres sont transmis de façon autosomique dominante et sont causés par une mutation dans un gène connu pour coder une protéine qui est censée s'exprimer de façon multimérique. Un degré élevé de variation a été observé au niveau des transcrits mutants du FBN1 muté. Les mutations résultant en de bas niveaux de FBN1 sont associées à un phénotype pathologique de sévérité moyenne, tandis que les mutations entraînant d'importantes modifications de FBN1 sont associées à des formes plus sévères de la maladie.

Un autre argument en faveur de l'expression dominante de la mutation nous est apporté par l'identification d'une mutation qui, perturberait la production du précurseur de la fibrilline, la pro-fibrilline 1. Ce dépôt d'une partie de fibrilline saine et de l'autre partie mutante résulte en un phénotype pathologique limité uniquement au squelette.

Il existe une preuve plus évidente pour pouvoir conclure que le déficit en fibrilline saine n'est pas le seul élément déterminant de la pathologie mais qu'elle résulte plutôt d'un déséquilibre entre la fibrilline saine et la fibrilline mutante. L'expression d'un allèle mutant humain de fibrilline chez un sujet normal ou une souris qui possède des antécédents génétiques est suffisante pour produire chez ce dernier des perturbations de la fibrilline et reproduire le phénotype du syndrome de Marfan.

Les implications directes de ces constatations se manifestent sur le plan thérapeutique. Il ne s'agira pas uniquement de remplacer le gène défaillant mais aussi de maintenir l'expression de l'allèle sain. La présence de protéines normales n'empêche pas l'expression d'un phénotype mutant.

L'outil principal dans cette thérapie génique est le ribozyme. Il s'agit de molécules ARN catalytiques qui ont prouvé leur efficacité pour supprimer l'expression de certains gènes.

Le grand intérêt que leur a porté l'industrie de la biotechnologie a résulté en la découverte et l'utilisation du ribozyme anti-sens en particulier dans les pathologies virales et cancéreuses.

Le ribozyme « à tête de marteau » a été décrit pour la première fois dans une molécule satellite ARN de plusieurs virus de plantes. Il a montré des capacités d'inhibition d'expression de gènes via l'ARN. Une séquence active d'ARN à tête de marteau est composée de moins de 40 nucléotides et consiste en un domaine catalytique flanqué d'une séquence complémentaire capable de cibler une autre séquence ARN complémentaire.

Il est possible de former un ribozyme à tête de marteau capable de cibler n'importe quelle molécule d'ARN, tant que cet ARN contient un site de clivage NUY où le N est n'importe quelle base et le Y n'importe quelle base à part le G. Le système d'appariement de base entre le ribozyme et son substrat crée une forte spécificité pour sa cible et l'absence de besoin d'une autre séquence de liaison du substrat offre une flexibilité illimitée dans les molécules d'ARN qui peuvent être ciblées.

Le ribozyme à tête de marteau avec des potentialités thérapeutiques ont été utilisés pour cibler plusieurs gènes comme le *bor-abl* et le *ras* en oncologie, les virus de l'hépatite B C et HIV et même certains gènes de résistance aux médicaments.

Le principe qui régit le développement d'une thérapie génique basée sur le ribozyme pour le syndrome de Marfan se définit comme suit.

Le syndrome de Marfan est causé par des mutations du gène de la fibrilline, qui sont dominantes. La réduction du niveau de molécules transcrites par les mutants FBN1 peut s'avérer bénéfique dans le traitement du syndrome.

Les ribozymes à tête de marteau sont des molécules d'ARN catalytiques qui peuvent cibler des ARN spécifiques et pourraient ainsi être utilisés pour cibler des transcrits de FBN1 pathologiques (Fig.74).

Deux approches sont possibles[67].

- Dans la première, les ribozymes sont utilisés pour cibler les allèles de FBN1 mutants et donc réguler à la baisse la production de fibrilline mutante.

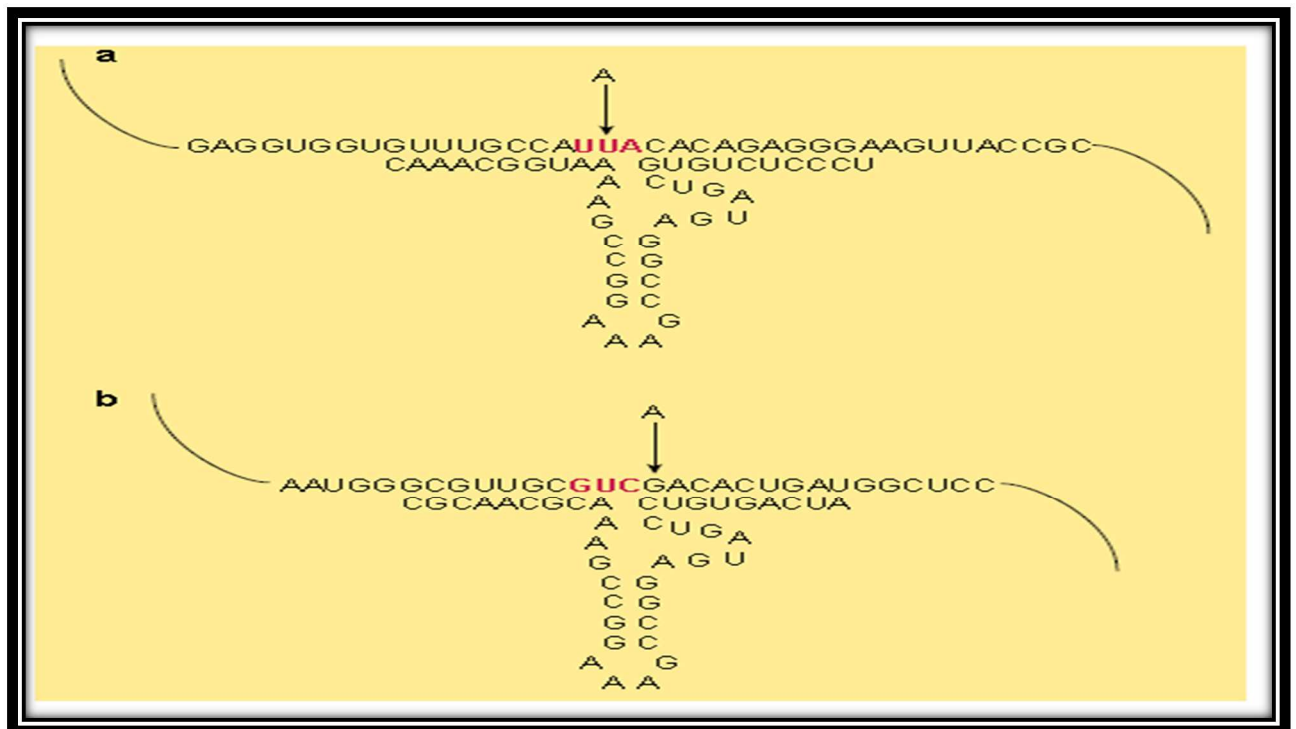


Figure 75 : Les ribozymes peuvent cibler des mutants d'ARN FBN1 par le site de fixation (a) ou via les brins de liaison (b). Le ribozyme sur (a) est construit pour cibler une mutation A à T. Le mutant FBN1 mARN contient une séquence de clivage UUA (en gras) et sera brisé par le ribozyme, pendant que la séquence normale UAA sera préservée. Le ribozyme en (b) est construit pour séparer une mutation A à G. Le ribozyme correspond parfaitement au mutant mais comporte une erreur d'appariement dans le bras I et pourrait préserver le mutant mARN selon les cas. Dans chaque cas, le mutant ARN est montré comme la ligne du dessus et le ribozyme celle du dessous.

In vitro ces procédures ont manifestement diminué la présence de fibrilline dans les MEC tout préservant l'intégrité de la fibronectine, autre protéine présente dans la matrice (Fig. 76). Le défi de cette nouvelle approche thérapeutique était de trouver le moyen de l'intégrer au tissu cible in vivo. En 2002, les cardiologues L. Maillard, P. Peycher, O. Fichaux et D. Vincentelli décrivent la thérapie génique comme une option thérapeutique dans le traitement d'ischémies critiques des membres inférieurs par la délivrance locale du matériel génique par des ballonnets d'angioplastie conventionnels[68]. La réussite de ce transfert se trouvait facilitée par un apport magnésique pharmacologique parentéral concomitant.

Nous sommes en droit de prétendre pouvoir transférer par vectorisation locale intra-artérielle le ribozyme anti sens à tête de marteau actif en présence de magnésium, d'autant plus qu'in vitro ce transfert corrige les altérations de la fibrilline 1. Le dépôt endartériel aortique par des ballonnets d'angioplastie pourrait représenter une voie d'administration directe dans le tissu aortique.

Ils pourraient aussi être introduits en intracellulaire en utilisant des vecteurs rétro-viraux ou adénoviraux ; les virus ayant la capacité de s'introduire dans le noyau des cellules et d'intégrer leur ADN/ARN dans le génome des cellules cibles.

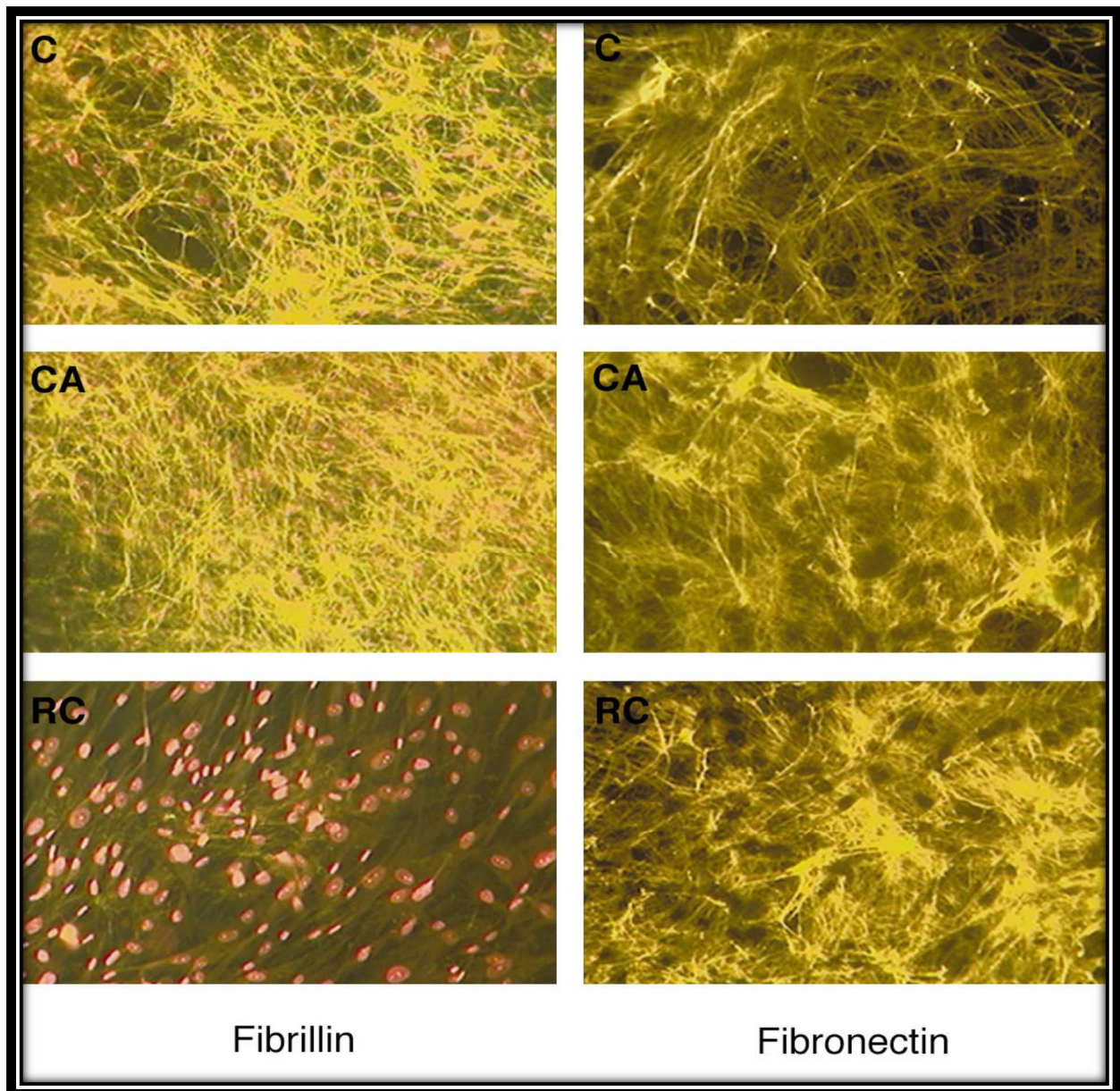


Figure 76 : Détection par immunohistochimie à gauche de fibrilline et à droite de fibronectine après transfert de ribozyme à tête de marteau dans une culture de cellules dermiques fibroblastiques par endocytose médiées par des récepteurs. La lettre C montre le contrôle de fibroblaste sans transfert. CA désigne les fibroblastes transférés par transferrine-polylysine. RC montre les fibroblastes transférés par ribozyme-transferrine-polylysine. Le transfert par transferrine-polylysine uniquement ne montre pas de diminution manifeste de la fibrilline tandis que le complexe avec le ribozyme réduit la quantité de fibrilline dans la MEC. Le transfert de ribozyme n'affecte pas la production de fibronectine.

D. La réglementation de la thérapie génique et du tissu engineering :

La thérapie génique suscite un intérêt croissant en raison des progrès accomplis depuis plusieurs années dans les domaines de la génomique puis des méthodes de transfert de gènes. Il en est de même pour les produits issus du tissu engineering.

La mise en route de nombreux essais cliniques, destinés à démontrer la faisabilité de ces nouvelles méthodes dans certaines maladies, dans lesquelles les ressources thérapeutiques sont limitées, est le signe que la thérapie génique et le tissu engineering pourrait devenir, dans un futur proche, un traitement à part entière, soumis à des contraintes réglementaires comparables à celles de tout produit ou méthode thérapeutique.

Il est nécessaire de définir le cadre légal de ces domaines innovants.

Au Maroc, les textes de lois n'incluent pas de réglementation spécifique concernant les produits issus de thérapie génique ni d'ingénierie tissulaire.

Toutefois dans le Bulletin officiel n° 6188 du 12 kaada 1434 (19-09-2013) portant sur l'utilisation de dispositifs médicaux, il existe une classification en fonction

- de la durée d'utilisation du dispositif : de quelques minutes à plusieurs années ;
- du caractère invasif ou non du dispositif ;
- des fins d'utilisation du dispositif médical : chirurgicales ou non;
- du caractère actif ou non du dispositif ;
- de la partie vitale ou non du corps (système circulatoire, système nerveux central).

Les dispositifs médicaux sont classés selon leur degré de dangerosité comme suit :

- classe I : risque potentiel faible;
- classe II A : risque potentiel modéré;
- classe II B : risque potentiel élevé ;
- classe III : risque potentiel critique.

Les produits issus de l'ingénierie tissulaire et de la thérapie génique pourraient être classés classe III avec une utilisation dans le système cardiocirculatoire.

Le bulletin officiel insiste dans l'article 5 sur les mesures de sécurité nécessaires.

Les dispositifs médicaux doivent présenter un niveau élevé de sécurité d'utilisation pour le patient, les professionnels et les tiers et répondre aux exigences essentielles de qualité, de sécurité et de performance fixées par voie réglementaire.

Chaque dispositif médical doit être accompagné d'une notice d'instruction ou d'un étiquetage comportant les informations nécessaires pour l'utilisation sécurisée dudit dispositif et permettant l'identification de son fabricant

Les essais cliniques sont encadrés par l'article 15. La mise sur le marché est soumise à la réglementation en vigueur.

L'investigation clinique et l'évaluation des données cliniques, ci-dessus mentionnées, doivent permettre:

- *d'apprécier les performances du dispositif concerné dans les conditions normales d'utilisation;*
- *d'évaluer le rapport entre les bénéfices et les risques et de déterminer les effets indésirables du dispositif;*

En France on les désigne les MTI, les médicaments de thérapie innovante.

L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), est l'instance qui, en France, contrôle les produits issus du génie génique. Elle en établit la classification, le personnel ayant le droit de les manipuler et leur norme d'application.

La réglementation est aussi centralisée au niveau Européen.

La classification se définit comme suit :

- **Les médicaments de thérapie innovante (MTI)**

Ce sont les :

- Médicaments de thérapie génique
- Médicaments de thérapie cellulaire somatique
- Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire

- Médicaments combinés de thérapie innovante

Les MTI suivent le règlement européen n°1394/2007 et la directive 2001/83/CE.

Ils sont régulés :

- Au niveau national pour les essais cliniques
- Au niveau européen pour leur mise sur le marché et l'ensemble des procédures de suivi post-autorisation.

- **Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP)**

Les MTI-PP sont des MTI fabriqués et utilisés au sein d'un unique état membre.

La nomination Préparés Ponctuellement définit le fait que les médicaments sont fabriqués pour un seul patient ou un groupe restreint de malades comme c'est le cas dans les maladies dites orphelines.

Ils sont régulés au niveau national :

En effet, exemptés de la clause de l'AMM centralisée ils suivent un cadre réglementaire national qui doit être équivalent aux règles communautaires applicables en matière de qualité et de sécurité.

La loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 a introduit dans le code de la santé publique français ce nouveau type de produits créé par le règlement européen.

Il est appelé "exemption hospitalière" (*article 28 - règlement n°1394/2007*).

- **Les préparations**

Les préparations sont des produits cellulaires ou des produits tissulaires à finalité thérapeutique qui ne sont pas des médicaments de thérapie innovante.

Contrairement au MTI et MTI-PP, les préparations ne sont pas des médicaments au sens du code de la santé mais des produits de santé placés sous la compétence de l'Agence.

Elles sont réglementées au niveau national sur la base de la directive européenne 2004/23/CE relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.

La définition de MTI ou MTI-PP est la même au niveau réglementaire et scientifique.

Pour un nouveau produit, un produit en cours de développement ou un produit actuellement autorisé sous le statut de préparation cellulaire ou tissulaire mais développé dans une nouvelle

indication, il convient en premier lieu de déterminer si le produit est un MTI ou une préparation.

Deux critères permettent de déterminer si le produit est un MTI.

- Ya-t-il dans le procédé de fabrication des modifications substantielles des cellules/tissus ?

Qu'est-ce qu'une modification substantielle ?

Le règlement ne décrit pas les modifications substantielles. Il liste uniquement des manipulations qui ne sont pas considérées comme substantielles (*annexe 1 du règlement n°1394/2007*).

Ce sont :

le découpage, broyage, façonnage, centrifugation, trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, la stérilisation, l'irradiation, la séparation, concentration ou purification de cellules, filtration, lyophilisation, congélation, cryoconservation, vitrification.

Une modification est considérée comme substantielle si elle entraîne "une modification des propriétés biologiques initiales des cellules ou tissus".

- Quelle est la fonction essentielle du tissu/cellules ? le mode d'action du produit ?

Le produit est un MTI (ou un MTI-PP) si les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur. Il ne pourra pas être une préparation.

Ainsi

Un produit dont le procédé de fabrication ne fait pas appel à des modifications substantielles **ET** dont la destination est la même chez le donneur et le receveur, est une préparation cellulaire/tissulaire.

Si une de ces deux conditions n'est pas vérifiée, il est considéré comme un MTI (ou un MTI-PP)

La question du statut "MTI-PP" peut être posée si le produit répond à la définition d'un MTI.

Un MTI-PP est simplement un MTI qui, de part ses caractéristiques et sa destination, est préparé de façon ponctuelle à l'attention d'un malade déterminé

La réglementation ne fait pas de distinction entre les produits d'origine autologue ou non. On peut simplement penser qu'un produit autologue répond plus naturellement à la définition

d'un MTI-PP (produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé) mais ce sera au demandeur de le justifier.

Le MTI-PP est régulé au niveau national : il ne peut être utilisé que dans l'état membre où il est fabriqué et autorisé. Il ne peut pas être exporté.

En cas de doute sur le statut du produit entre préparation cellulaire et MTI (la distinction MTI-PP interviendra ultérieurement), il est fortement conseillé de solliciter l'avis de l'AFSSAPS. Elle pourra orienter le demandeur, si nécessaire, vers le Committee for Advanced Therapies, instance supérieure.

La demande de classification doit être entreprise le plus tôt possible pour s'assurer que le développement conduit sera adapté au cadre réglementaire applicable. Elle doit être faite avant la mise en place des études supportant la future demande de mise sur le marché.

Les produits concernés par notre étude pourraient rentrer dans le cadre de MTI ou MTI-PP. Le recours à une instance supérieure reste une condition sine qua non pour connaître les normes à respecter.

Le tableau 5 est un récapitulatif des caractéristiques légales de chacun des MTI.

Tableau 5: Les différences réglementaires entre MTI, MTI-PP et préparations :
 (Source AFSSAPS, avril 2012)

	MTI	MTI-PP	Préparation
	Médicaments de « thérapie génique », Médicaments de « thérapie cellulaire somatique Médicaments «issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » Médicaments « combinés de thérapie innovante »	MTI préparé de façon ponctuelle à l'attention d'un malade déterminé et uniquement dans un Etat membre	Tissus / Cellules à effet thérapeutique qui ne sont pas des MTI
Directives Tissus / Cellules 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/ CE	Oui pour les aspects relatifs aux dons à l'obtention et aux contrôles des cellules et tissus.	Oui pour les aspects relatifs aux dons à l'obtention et aux contrôles des cellules et tissus	Oui
Mise sur le marché	Européenne Procédure centralisée obligatoire EMA-CAT 2001/83/CE modifiée	Nationale Décret en attente	Nationale Décret 2008-968 du 16 décembre 2008 Arrêté du 27 octobre 2011
Importation/Exportation	Oui	Non	Oui
Règlement pédiatrique	Oui	Non	Non
Respect des BPL	Oui	Conseillé	Non mais recommandé
Bonnes pratiques de fabrication	BPF médicaments (L. 5121-5 alinéa 1er)	BPF médicaments pour les établissements pharmaceutiques (L. 5121-5 alinéa 1er) ou BPF spécifique MTI pour les établissements autorisés non établissement pharmaceutique (L. 5121- 5 alinéa 3)	Bonnes pratiques tissus cellules (L. 1245-6)
Etablissement de fabrication	Etablissement pharmaceutique (L. 5124-9-1 ou L. 5124- 1)	Etablissement pharmaceutique (L. 5124-9-1 ou L. 5124- 1) ou Etablissement autorisé par l'Afssaps pour fabrication de MTI-PP (L. 4211-9-1)	Unités de Thérapie Cellulaire autorisées par l'Afssaps (Article L.1243-2)
Essais cliniques nécessaires pour la mise sur le marché (documentation sécurité et efficacité)	Oui	Voir état par état Oui en France	Voir état par état Oui en France
Directive 2001/20/CE essais clinique	Oui	Oui	Non
Loi du N° 2004-806 du 9 août 2004 recherche biomédicale	Oui Arrêtés médicaments	Oui Arrêtés médicaments	Oui Arrêtés spécifiques
Vigilance	Pharmacovigilance	Pharmacovigilance	Biovigilance

L'idée de passer d'une chirurgie lourde (impliquant CEC et des contraintes lourdes pour le patient) à une chirurgie fine moléculaire voire génomique, est de moins en moins utopique grâce aux progrès scientifiques actuels. Les innovations sont multiples, et les applications cliniques sont encore hésitantes. Dans un futur proche il reste certain que l'arsenal thérapeutique en matière de conservation de la racine aortique est sur le point de s'étendre de façon impressionnante. L'espoir est à la hauteur des possibilités théoriquement illimitées de ces nouvelles approches, mais il serait prématuré de conclure à un avenir radieux avant d'avoir connaissance des résultats des études cliniques randomisées qui sont maintenant indispensables. En outre, nombre de questions réglementaires et éthiques ne sont pas encore réglées.

CONCLUSION

*« Il y a un temps pour tout, un temps pour toute chose sous les cieux. »
Ecclésiastes 3 v1*

Au terme de ce travail, il s'est avéré que bien de nouvelles techniques chirurgicales ou voie de recherches sans conteste novatrices nécessitent de longues et méticuleuses vérifications et de nécessaires approfondissements. Parmi elles certaines aujourd'hui sont prometteuses rendront sans doute l'âme face aux impossibilités techniques. D'autres au contraire, en apparence plus incertaines, triompheront à la surprise même de leurs artisans.

Nous nous sommes hasardés dans le monde si hypothétique de la médecine régénératrice. Il s'agit d'une obligation que nous devons à tout prix adjoindre à nos recherches.

Ceci n'est pas du tout une adhésion facile à la bien-pensance scientifique. Mais il s'agit réellement d'une exigence intellectuelle où tous les savoirs ont leur place dans cette fantastique aventure du vivant.

Pourquoi est-il nécessaire d'innover en chirurgie cardiaque ?

Pourquoi il vaut mieux coûte que coûte préserver une valve native homovitale que s'ingénier à reproduire la complexité d'un substitut valvulaire in vitro ?

Ce n'est plus la correction d'un vice qui devrait guider la demande thérapeutique mais la reproduction d'une fonction aussi complexe.

Il était nécessaire pour nous, quoique fastidieux d'élaborer et de mettre à jour les différentes dynamiques et structures en place au cours du cycle cardiaque pour que le lecteur appréhende cette infracassable chirurgie qu'est la conservation de la racine aortique.

Du prêt-à-porter au sur mesure ? Pourquoi une approche si personnalisée du problème ?

Nous sommes arrivés, au terme de ce travail, à être tentés d'élaborer une sorte de réflexion sur la créativité de l'esprit humain dans le domaine chirurgical.

Ainsi certaines vérités s'imposent à notre démarche. Celle de l'implacable temporalité du génie créatif. Ainsi créer une solution pour le futur nécessite de regarder le passé en face. Tout est généalogique et ne naît pas de façon spontanée. Ceci est une thèse que l'on découvre en filigrane tout au long de ce travail.

Pourquoi la nécessité d'innover en chirurgie cardiaque ?

Cicéron disait dans l'un de ses discours, l'*Oratore*, « *Historia Magistra Vitae est* » ; l'histoire est un maître. L'histoire s'est révélée en effet au fil de notre travail être « une leçon de vie ». L'histoire de la chirurgie de la racine aortique nous enseigne les enthousiasmes, la déception, les beautés et les vertus de cet art.

Ainsi les imperfections d'une technique sont sans cesse améliorées à la lumière de nouvelles connaissances théoriques.

L'autre thèse qui s'impose à nous est comme le suggèrent les auteurs Anglo-Saxons de penser différemment « *thinking outside the box* » selon un principe de rupture épistémologique. Le mathématicien, l'ingénieur, le biologiste et enfin le chirurgien conçoivent le défi sous différentes perspectives. Ainsi l'union des savoirs et non leur juxtaposition est une voie de recherche permanente.

Ceci nous pousse à crier haut et fort que l'excellence chirurgicale jouxte l'excellence de la recherche fondamentale.

Tirone David, l'un des pionniers de la chirurgie conservatrice de la racine aortique avait pour habitude d'évoquer, comme il l'a fait dans un article désormais célèbre « *for everything there is a season* » (pour chaque chose il y a une saison)[69], que l'exigence des résultats d'une intervention chirurgicale compte beaucoup plus que le flair créatif du chirurgien opérateur.

Voilà de quoi ébranler le fragile édifice que nous avons tenté d'élaborer au cours de notre travail.

Et pourtant chaque révolution du savoir n'exige-t-elle pas sa part d'ombre... Cette part que les années et l'expérience éclaireront un jour par un juste retour des choses.

Pour chaque chose il advient un temps... la chirurgie conservatrice de la valve aortique ne déroge pas à cette règle.

RESUME:

Titre : La chirurgie conservatrice de la racine aortique : Généalogie d'un concept, historique et ce que nous réserve le futur

Auteur : KONZI Kassang Manzama-Esso

Mots clés : Maladies annulo ectasiantes , racine aortique, chirurgie conservatrice, bio-engineering

Les anévrismes de la racine aortique associés à une dilatation de l'anneau aortique sont généralement traités par une résection et remplacement par un tube valvé (Intervention de Bentall). Cette intervention implique une anticoagulation faisant courir aux patients (souvent jeunes) des risques thromboemboliques, hémorragiques et de détérioration de la valve.

Ces dernières années, d'immenses progrès ont été faits dans la compréhension de la racine aortique. Elle est désormais considérée comme une structure dynamique ayant une relation forme-fonction spécialisée, depuis l'échelle macroscopique jusqu'au niveau moléculaire. Les fonctions de la racine aortique sont corrélées à sa structure à l'échelle cellulaire, tissulaire et macroscopique. Ces nouvelles considérations prennent en compte le développement, la biologie des cellules interstitielles et endothéliales, la biologie de la matrice extracellulaire, l'homéostasie et l'adaptation à l'environnement et aux stress survenant au niveau de la racine aortique. Les mécanismes cellulaires menant à la survenue de pathologies ont aussi été élucidés surtout dans les maladies annulo-ectasiantes congénitales. Il est important de prendre en compte ces nouveaux paradigmes dans le traitement chirurgical conservateur des pathologies dystrophiques de la racine aortique.

Le traitement chirurgical conservateur de la racine aortique se présente comme une alternative au remplacement valvulaire, d'autant plus que dans les maladies congénitales les valves aortiques sont souples. Depuis 70 ans plusieurs grands chirurgiens se sont évertués à trouver la technique chirurgicale idéale qui conserverait la valve native et traiterait l'insuffisance aortique. Il convient de faire une vision rétrospective des techniques issues du génie créatif de nos prédécesseurs. L'intervention de Yacoub et celle de Tirone David sont largement adoptées.

Et c'est à la lumière de ces nouveaux paradigmes régissant le fonctionnement de la racine aortique que le concept du traitement conservateur est sur le point de reprendre ses lettres de noblesse. L'intégration de compétences d'autres domaines telles que le bioengineering et la thérapie génique révolutionne le traitement conservateur de la racine aortique.

C'est souvent aux interfaces entre disciplines scientifiques que surgissent les plus belles opportunités scientifiques.

SUMMARY:

Title :_Conservative surgery of the aortic root: Genealogy of a concept, historical and what the future holds

Autor : KONZI Kassang Manzama-Esso

Key words: Annulo-ectasy diseases aortic root conservative surgery bioengineering

Aortic root aneurysms associated with dilatation of the aortic ring are usually treated by resection and replacement by a valved tube (Bentall Intervention). This involves anticoagulation, leading to thromboembolic, hemorrhagic and valve deterioration risks for patients (often young).

These recent years, immense progress has been made in understanding the aortic root. It is now considered a dynamic structure with a specialized form-function relationship, from the macroscopic to the molecular level. The functions of the aortic root are correlated with its structure on the cellular, tissue and macroscopic levels. These new considerations take into account the development, the biology of the interstitial and endothelial cells, the biology of the extracellular matrix, homeostasis and the adaptation to the environment and the stresses occurring in the aortic root. The cellular mechanisms leading to the occurrence of pathologies have also been elucidated especially in congenital annulo-ectasy diseases. It is important to take these new paradigm into account in conservative surgical treatment of dystrophic pathologies of the aortic root.

The conservative surgical treatment of the aortic root presents itself as an alternative to valvular replacement, especially since in congenital diseases the aortic valves are supple and healthy. For 70 years several great surgeons have striven to find the ideal surgical technique that would retain the native valve and treat aortic insufficiency. It is necessary to make a retrospective view of the techniques resulting from the creative genius of our predecessors. The intervention of Yacoub and that of Tirone David are widely adopted.

And it is in the light of these new paradigms governing the functioning of the aortic root that the concept of conservative treatment is on the verge of regaining its titles of nobility. The integration of skills from other fields such as bioengineering and gene therapy is revolutionizing the conservative treatment of the aortic root.

It is often at the interfaces between scientific disciplines that the most beautiful scientific opportunities arise.

ملخص

العنوان: جراحة المحافظة في جذر الأبهري: علم الأنساب من مفهوم والتاريخ وما يخبئه المستقبل

الكاتبة: كونزي كاسان مانزاما إيسو

الكلمات الأساسية: المرض، جذر الأبهري، الجراحة المحافظة، الهندسة الحيوية.

يتم التعامل مع تمدد الأوعية الدموية من جذر الأبهري المرتبطة توسع حلقة الأبهري عادة عن طريق استئصال واستبدال مع أنبوب المزودة بصمامات (إجراء Bentall). يتضمن هذا الإجراء تبذل المرضى المدى منع تخثر الدم (غالبا الشباب) خطر الانسداد التجلطي، والنزيف وتلف الصمام. في السنوات الأخيرة، أحرز تقدما هائلا في فهم جذر الأبهري. وهو يعتبر الآن بنية ديناميكية مع وجود علاقة شكل وظيفة متخصصة، من العيانية إلى المستوى الجزيئي. وترتبط وظائف جذر الأبهري إلى بنية واسعة الخلية، والأنسجة العيانية. هذه الاعتبارات جديدة تأخذ بعين الاعتبار التطور، بيني البيولوجيا والخلايا البطانية، بيولوجيا التوازن المصفوفة خارج الخلية والتكيف مع البيئة والضغط التي تحدث في جذر الأبهري. كما تم توضيح الآليات الخلوية مما يؤدي إلى ظهور الأمراض وخاصة في أمراض النسيج الضام الخلقية. من المهم أن تأخذ بعين الاعتبار هذه نماذج جديدة في العلاج الجراحي المحافظة من أمراض التصنع من جذر الأبهري.

العلاج الجراحي المحافظة في جذر الأبهري هو كبديل لاستبدال الصمام، وخاصة كما هو الحال في مرض خلقي الصمام الأورطي مرنة وصحية. لمدة 70 عاما ناضل العديد من الجراحين يؤدي إلى العثور على التقنية الجراحية المثالية التي يحتفظ صمام الأصلي ومعالجة القصور الأبهري. وينبغي أن يكون تقنيات بأثر رجعي من العبقرية الخلاقة من أسلافنا. واعتمد تدخل يعقوب و Tirone ديفيد على نطاق واسع. وأنه في ضوء هذه النماذج الجديدة التي تحكم سير العمل في جذر الأبهري أن مفهوم العلاج المحافظ على وشك استئناف هذه أوراق الاعتماد. دمج المناطق مهارات أخرى مثل الهندسة الحيوية والعلاج الجيني ثورة في العلاج المحافظ من جذر الأبهري. هذا هو في كثير من الأحيان في واجهات بين التخصصات العلمية التي تنشأ فرص العلمية الأكثر جمالا.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] An interview by George Sylvester Viereck, “what life means to Einstein,” *Saturday Evening Post*, 1929.
- [2] J. Vaage, “The cardiothoracic surgeon and the basic scientist☆,” *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.*, vol. 26, no. 2, pp. 237–238, Aug. 2004.
- [3] C. Bernard, *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux.*, Paris,: J. B. Baillière et fils, 1878.
- [4] R. H. Anderson, “The surgical anatomy of the aortic root.,” *Multimed. Man. Cardiothorac. Surg. MMCTS / Eur. Assoc. Cardio-Thoracic Surg.*, vol. 2007, no. 102, p. mmcts.2006.002527, 2007.
- [5] M. Misfeld and H.-H. H.-H. Sievers, “Heart valve macro- and microstructure,” *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, vol. 362, no. 1484, pp. 1421–1436, Aug. 2007.
- [6] M. J. Underwood, G. El Khoury, D. Deronck, D. Glineur, and R. Dion, “The aortic root : structure , function , and surgical reconstruction,” no. c, pp. 376–380, 2000.
- [7] E. I. Charitos and H.-H. Sievers, “Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery.,” *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 2, no. 1, pp. 53–6, 2013.
- [8] F. Tubach, “Evaluation de la Conservation Aortique Valvulaire dans les Insuffisances Aortiques dystrophiques et les Anévrismes de la Racine aortique Etude CAVIAAR Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2004,” pp. 1–78, 2007.
- [9] A. H. Chester, I. El-Hamamsy, J. T. Butcher, N. Latif, S. Bertazzo, and M. H. Yacoub, “The living aortic valve: From molecules to function.,” *Glob. Cardiol. Sci. Pract.*, vol. 2014, no. 1, pp. 52–77, 2014.
- [10] M. S. Sacks, W. David Merryman, and D. E. Schmidt, “On the biomechanics of heart valve function,” *J. Biomech.*, vol. 42, no. 12, pp. 1804–1824, 2009.
- [11] R. A. Hopkins, “Aortic valve leaflet sparing and salvage surgery: Evolution of techniques for aortic root reconstruction,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 24, no. 6, pp. 886–897, 2003.
- [12] F. Robicsek, “Leonardo da Vinci and the sinuses of Valsalva.,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 52, no. 2, pp. 328–35, Aug. 1991.

- [13] S. Arjunon, S. Rathan, H. Jo, and A. P. Yoganathan, "Aortic valve: mechanical environment and mechanobiology.," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 41, no. 7, pp. 1331–46, Jul. 2013.
- [14] S. Subramanian and M. A. Borger, "Aortic valve reconstruction: Current status," *Herz*, vol. 35, no. 2, pp. 88–93, 2010.
- [15] F. J. Schoen, "Evolving concepts of cardiac valve dynamics: The continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering," *Circulation*, vol. 118, no. 18, pp. 1864–1880, 2008.
- [16] A. C. Liu *et al.*, "The emerging role of valve interstitial cell phenotypes in regulating heart valve pathobiology.," *Am. J. Pathol.*, vol. 171, no. 5, pp. 1407–18, Nov. 2007.
- [17] A. Barry, "CARDIAC JELLY IN THE TUBTJLAR."
- [18] C. H. Mjaatvedt *et al.*, "The outflow tract of the heart is recruited from a novel heart-forming field.," *Dev. Biol.*, vol. 238, no. 1, pp. 97–109, Oct. 2001.
- [19] S. Ayoub, G. Ferrari, R. C. Gorman, J. H. Gorman, F. J. Schoen, and M. S. Sacks, "Heart Valve Biomechanics and Underlying Mechanobiology," in *Comprehensive Physiology*, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2016, pp. 1743–1780.
- [20] S. Sidi and F. M. Rosa, "des forces hémodynamiques et organogenèse," no. Figure 1, pp. 557–561, 2004.
- [21] T. D. Brown, "Techniques for mechanical stimulation of cells in vitro: a review.," *J. Biomech.*, vol. 33, no. 1, pp. 3–14, Jan. 2000.
- [22] J. T. Butcher, C. a Simmons, and J. N. Warnock, "Mechanobiology of the aortic heart valve.," *J. Heart Valve Dis.*, vol. 17, no. 1, pp. 62–73, 2008.
- [23] C. A. Simmons, G. R. Grant, E. Manduchi, and P. F. Davies, "Spatial heterogeneity of endothelial phenotypes correlates with side-specific vulnerability to calcification in normal porcine aortic valves.," *Circ. Res.*, vol. 96, no. 7, pp. 792–9, Apr. 2005.
- [24] J. T. Butcher and R. M. Nerem, "Valvular Endothelial Cells Regulate the Phenotype of Interstitial Cells in Co-culture: Effects of Steady Shear Stress," *Tissue Eng.*, vol. 12, no. 4, pp. 905–915, Apr. 2006.
- [25] N. Al-Attar and P. Nataf, "An??vrismes de l'aorte thoracique ascendante," *Press. Medicale*, vol. 39, no. 1, pp. 26–33, 2010.

- [26] G. Jondeau, D. Detaint, F. Arnoult, M. Gauthier, G. Delorme, and C. Boileau, “Le syndrome de Marfan,” *Sang Thromb. Vaiss.*, vol. 20, no. 10, pp. 511–520, 2008.
- [27] E. N. Robertson *et al.*, “Abstract 20593: miR376c is Down Regulated in Thoracic Aortic Aneurysms in Marfan Syndrome,” *Circulation*, vol. 134, no. Suppl 1, 2016.
- [28] V. Le Guillou, F. Doguet, P. Y. Litzler, F. Bouchart, A. Tabley, and J. Bessou, “La maladie annulo-ectasiante : Incidence des formes particulières Sur quels éléments poser l’ indication opératoire ?,” pp. 68–77, 2009.
- [29] H.-H. Sievers and C. Schmidtke, “A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens.,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 133, no. 5, pp. 1226–33, May 2007.
- [30] *À Valvulopathies, “R EVU ES G E N E R ALES.”*
- [31] L. Cripe, G. Andelfinger, L. J. Martin, K. Shooner, and D. W. Benson, “Bicuspid aortic valve is heritable,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 44, no. 1, pp. 138–143, Jul. 2004.
- [32] G. El Khoury *et al.*, “Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures.,” *Curr. Opin. Cardiol.*, vol. 20, no. 2, pp. 115–21, Mar. 2005.
- [33] D. Pacini, F. D. Petridis, O. Rasovic, and R. D. Bartolomeo, “Aortic valve-sparing operations,” *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, vol. 8, no. 7, pp. 933–940, 2010.
- [34] D. Corrigan, *On permanent patency of the mouth of the aorta, or inadequacy of the aortic valves*, vol. 1. 1937.
- [35] W. J. TAYLOR, W. B. THROWER, H. BLACK, and D. E. HARKEN, “The surgical correction of aortic insufficiency by circumclusion.,” *J. Thorac. Surg.*, vol. 35, no. 2, p. 192–205 *passim*, Feb. 1958.
- [36] R. W. Frater, “Aortic valve insufficiency due to aortic dilatation: correction by sinus rim adjustment.,” *Circulation*, vol. 74, no. 3 Pt 2, pp. I136-42, Sep. 1986.
- [37] T. E. David and C. M. Feindel, “An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta.,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 103, no. 4, p. 617–21; discussion 622, Apr. 1992.
- [38] M. A. Sarsam and M. Yacoub, “Remodeling of the aortic valve anulus.,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 105, no. 3, pp. 435–8, Mar. 1993.

- [39] T. E. David, C. M. Feindel, and J. Bos, “Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm.,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 109, no. 2, pp. 345-51–2, Feb. 1995.
- [40] R. P. Cochran, K. S. Kunzelman, A. C. Eddy, B. O. Hofer, and E. D. Verrier, “Modified conduit preparation creates a pseudosinus in an aortic valve-sparing procedure for aneurysm of the ascending aorta.,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 109, no. 6, pp. 1049-57–8, Jun. 1995.
- [41] J. M. Albes and T. Wahlers, “Valve-sparing root reduction plasty in aortic aneurysm: the ‘Jena’ technique.,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 75, no. 3, pp. 1031–3, Mar. 2003.
- [42] P. Žáček, J. Vojáček, J. Dominik, and J. Harrer, “A history of the surgical treatment of aortic regurgitation,” *Cor Vasa*, vol. 57, no. 2, pp. e149–e155, 2015.
- [43] H.-J. Schäfers and D. Aicher, “Root remodeling for aortic root dilatation,” *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 2, no. 1, pp. 113–116, 2013.
- [44] E. Lansac and I. Di Cesta, “a,” vol. 21, pp. 468–476, 2009.
- [45] D. Mazzitelli *et al.*, “Geometric ring annuloplasty as an adjunct to aortic valve repair: clinical investigation of the HAART 300 device.,” *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 49, no. 3, pp. 987–93, Mar. 2016.
- [46] H. Shimizu and R. Yozu, “Valve-sparing Aortic Root Replacement,” 2011.
- [47] F. Robicsek and M. J. Thubrikar, “Conservative operation in the management of annular dilatation and ascending aortic aneurysm,” *Ann Thorac Surg*, vol. 57, no. 6, pp. 1672–1674, 1994.
- [48] J. Pepper *et al.*, “Manufacturing and placing a bespoke support for the Marfan aortic root: description of the method and technical results and status at one year for the first ten patients,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 10, no. 3, pp. 360–365, Mar. 2010.
- [49] T. Golesworthy, P. Verbrugghe, C. Izgi, S. Singh, and T. Treasure, “An integrative approach to the Marfan aortic root between the patient, the physician and basic scientists: A case study in personalised external aortic root support (PEARS),” *J. Integr. Cardiol.*, vol. 2, no. 3, pp. 295–302, 2016.

- [50] Y. C. Fung, “3.0 Emergence and Evolution of a Shared Concept,” pp. 18–24, 2001.
- [51] M. H. Yacoub and J. J. M. Takkenberg, “Will heart valve tissue engineering change the world?,” *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, vol. 2, no. 2, pp. 60–1, Feb. 2005.
- [52] S. Neuenschwander and S. P. Hoerstrup, “Heart valve tissue engineering,” *Transpl. Immunol.*, vol. 12, no. 3–4, pp. 359–365, 2004.
- [53] J. T. Butcher, G. J. Mahler, and L. A. Hockaday, “Aortic valve disease and treatment: The need for naturally engineered solutions,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 63, no. 4, pp. 242–268, 2011.
- [54] S. Parvin Nejad, M. C. Blaser, J. P. Santerre, C. A. Caldarone, and C. A. Simmons, “Biomechanical conditioning of tissue engineered heart valves: Too much of a good thing?,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 96, pp. 161–175, 2016.
- [55] D. Schmidt, U. A. Stock, and S. P. Hoerstrup, “Tissue engineering of heart valves using decellularized xenogeneic or polymeric starter matrices.,” *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 362, no. 1484, pp. 1505–12, Aug. 2007.
- [56] T. Shinoka *et al.*, “Tissue-engineered heart valves. Autologous valve leaflet replacement study in a lamb model.,” *Circulation*, vol. 94, no. 9 Suppl, p. II164-8, Nov. 1996.
- [57] D. Kalfa *et al.*, “A polydioxanone electrospun valved patch to replace the right ventricular outflow tract in a growing lamb model.,” *Biomaterials*, vol. 31, no. 14, pp. 4056–63, May 2010.
- [58] A. M. Kloxin, M. W. Tibbitt, and K. S. Anseth, “Synthesis of photodegradable hydrogels as dynamically tunable cell culture platforms,” *Nat. Protoc.*, vol. 5, no. 12, pp. 1867–1887, Nov. 2010.
- [59] P. S. Robinson, S. L. Johnson, M. C. Evans, V. H. Barocas, and R. T. Tranquillo, “Functional Tissue-Engineered Valves from Cell-Remodeled Fibrin with Commissural Alignment of Cell-Produced Collagen,” *Tissue Eng. Part A*, vol. 14, no. 1, pp. 83–95, Jan. 2008.
- [60] T. C. Flanagan *et al.*, “In vivo remodeling and structural characterization of fibrin-based tissue-engineered heart valves in the adult sheep model.,” *Tissue Eng. Part A*, vol. 15, no. 10, pp. 2965–76, Oct. 2009.

- [61] W.-L. Chue *et al.*, “Dog peritoneal and pleural cavities as bioreactors to grow autologous vascular grafts,” *J. Vasc. Surg.*, vol. 39, no. 4, pp. 859–867, Apr. 2004.
- [62] M. Yamanami *et al.*, “Preparation of in-vivo tissue-engineered valved conduit with the sinus of Valsalva (type IV biovalve),” *J. Artif. Organs*, vol. 13, no. 2, pp. 106–112, Jul. 2010.
- [63] B. Duan, E. Kapetanovic, L. A. Hockaday, and J. T. Butcher, “Three-dimensional printed trileaflet valve conduits using biological hydrogels and human valve interstitial cells,” *Acta Biomater.*, vol. 10, no. 5, pp. 1836–1846, 2014.
- [64] H. Tseng *et al.*, “A three-dimensional co-culture model of the aortic valve using magnetic levitation,” *Acta Biomater.*, vol. 10, no. 1, pp. 173–182, 2014.
- [65] K. Takahashi and S. Yamanaka, “Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors.,” *Cell*, vol. 126, no. 4, pp. 663–76, Aug. 2006.
- [66] C. Bauters, “Thérapies cellulaires et géniques en pathologie cardiovasculaire,” 2002.
- [67] M. W. Kilpatrick and L. A. Phylactou, “Towards an RNA-based therapy for Marfan syndrome,” *Mol. Med. Today*, vol. 4, no. 9, pp. 376–381, 1998.
- [68] L. Maillard, P. Peycher, O. Fichaux, and D. Vincentelli-Djeffal, “[Gene therapy with VEGF].,” *Presse Med.*, vol. 29, no. 31, pp. 1731–7, Oct. 2000.
- [69] T. E. David *et al.*, “For everything there is a season,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 130, no. 4, pp. 961–965, Oct. 2005.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد العظيم الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسماً بالله.

والله على ما أقول شهيد .

جراحة المحافظة في جذر الأبهري: علم الأنساب

من مفهوم والتاريخ وما يخبئه المستقبل

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة : كونيكي كاسان مانزاما إيسو

المزداة في 25 يونيو 1991 بكارا طوكو

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي ابن سينا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : المرض، جذر الأبهري، الجراحة المحافظة، الهندسة الحيوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد اللطيف بولحية

أستاذ في جراحة القلب والشرابين

مشرف

السيد : رشد سايح

أستاذ في جراحة القلب

السيد : علي بنعمر

أستاذ في طب الأعصاب

السيد : يونس بجيجو

أستاذ مبرز في علم التشريح

السيدة : نوال الدغمي

أستاذة في طب القلب

أعضاء