

**Hunaut Thomas**

**Faculté de médecine Paris Descartes**

**Mémoire pour le Diplôme Universitaire d'Histoire de la Médecine 2015**

**Titre du mémoire : L'histoire et l'évolution conceptuelle du cœur artificiel,  
en lien avec la transplantation cardiaque.**

**Responsables d'enseignement : Pr Patrick Berche et Pr Jean-Noël Fabiani**

## Sommaire :

### Introduction

#### I-Concepts du cœur artificiel avant la greffe cardiaque

I-1 : Alexis Carrel

I-2 : Willem Koff, le père de l'organe artificiel

I-3 : Première transplantation au Cap

#### II- Le *bridge to transplant*

II-1 : La circulation extracorporelle, ancêtre du *bridge to transplant*

II-2 : Le *bridge to transplant* au Texas

#### III-La *destination therapy*, nouvelle conception du cœur artificiel

III-1 : Le cœur Abiomed

III-2 : L'aventure Carmat

## **Introduction :**

Avant le 20<sup>ème</sup> siècle, l'idée d'un organe artificiel, si elle existait, relevait du fantasme et de l'imaginaire. En effet, il faut attendre que le monde scientifique et médical se consacre à la greffe d'organe pour que naisse, peu après, l'aventure de l'organe artificiel. Comment imaginer construire un organe de toutes pièces s'il est impossible de le greffer ? Depuis les travaux d'Alexis Carrel notamment, on pouvait greffer des reins en attendant que la fonction rénale du patient revienne à la normale. C'est l'idée conceptuelle du *bridge to transplant*, c'est-à-dire, remplacer la fonction de l'organe malade par un allo organe à implanter de manière provisoire. Cependant, il était impossible de greffer définitivement un rein car il y avait toujours rejet (l'immunologie ne permettait à ce moment de permettre ce genre d'opération). C'est en 1953, à Boston, que la première greffe définitive fut un succès, entre les deux jumeaux Herrick univitellin, réalisée par Joseph Murray.

Cependant, il ne fallut pas attendre 1953 pour que Willem Kolff entreprenne de construire un rein artificiel. Durant la Seconde Guerre mondiale, dans une Hollande occupée, alors que Kolff était en charge de la banque du sang de Kampen, il se mit au travail pour construire son « rein lessiveuse », dont le premier succès vint en 1945 chez une femme de 65 ans.

Pourquoi parler du rein ? L'histoire de la transplantation rénale et du « rein lessiveuse » de Kolff est le prélude de l'histoire de la transplantation cardiaque et du cœur artificiel. Le cœur est considéré comme l'organe de l'âme, il est traditionnellement et moralement malvenu d'y intervenir chirurgicalement. Mais, après la guerre, suite aux transplantations rénales, aux ébauches de reins artificiels, la chirurgie cardiaque ainsi que la greffe cardiaque deviennent des objectifs réalisables pour de nombreux médecins. De grands inventeurs médicaux se sont penchés sur la question d'un cœur artificiel comme pour le rein. Au cours du siècle ils ont réussi à construire des modèles à différentes visées : remplacer temporairement le cœur dans l'optique d'un *bridge to transplant*, ou remplacer définitivement le cœur pour un concept de *destination therapy* ?

Comment la recherche du cœur artificiel s'est entreprise, et quelle fut son évolution conceptuelle en lien avec les avancées de la chirurgie cardiaque de transplantation ?

Dans une première partie, les premières greffes cardiaques n'ont pas encore eu lieu et les modèles de cœur artificiel répondent à une logique de remplacement permanent ; dans une seconde partie, la greffe cardiaque a révolutionné la conception du cœur artificiel pour aboutir à un *bridge to transplant* ; et enfin, dans la troisième partie, le concept de *destination therapy* s'impose en raison, notamment, de la pénurie d'organes.

## **I- Concepts de cœur artificiel avant la greffe cardiaque :**

### **I-1 : Alexis Carrel:**

L'histoire du cœur artificiel commence avant Alexis Carrel, mais l'importance du personnage, des ses inventions biologiques et l'incroyable aventure qu'il entreprit avec Charles Lindbergh, en font une entrée en matière idéale.



Alexis Carrel est un médecin lyonnais, né en 1873, Prix Nobel de médecine en 1912 et entre autre, auteur de *L'Homme, cet inconnu*. Sa vie est cependant plus complexe que ces quelques faits simplificateurs. Alexis Carrel est tout d'abord, un homme qui érige l'objectivité scientifique au dessus de tout. Toute sa vie, il s'efforcera d'effacer le sentiment premier pour prôner l'observation méthodique, cartésienne, menant à des conclusions objectives et irréfutables. En 1901, il passe sa thèse de doctorat sur *Les goitres cancéreux*, puis deux ans plus tard, le concours du clinicat après un premier échec.

Le lyonnais prépare ensuite le Chirurgical, passage obligatoire pour devenir chirurgien. Il le rate deux fois, échecs somme toute classiques dans le cursus prédéfini du médecin de l'époque. Cependant, avant de le retenter une troisième fois, alors qu'il accompagnait des malades à Lourdes, il assiste à une guérison miracle. Carrel a toujours été pieux sans que cela ne gêne sa rigueur scientifique. Il décide alors de décrire sincèrement et

minutieusement l'évolution de la guérison qui s'opère sous ses yeux. La guérison concerne Marie Bailly, souffrante depuis huit mois d'une péritonite tuberculeuse dont l'issue semblait sans appel. Presque mourante, elle faillit ne pas arriver jusqu'à la piscine de Lourdes, mais Carrel insiste pour qu'on l'y transporte. Une fois dans l'eau, la malade se transforme, sa pâleur diminue, elle essaye de se lever, son ventre devient souple et dépressible. Elle était guérie et le restera jusqu'à sa mort à 51 ans. Alexis Carrel note ses observations, puis les publie. Dans le contexte des lois de 1905, la polémique prend forme. Le clergé dénonce le ton détaché, non engagé de l'article alors que le monde politico-scientifique de Lyon dénonce, quant à lui, l'absurdité de la description scientifique du miracle. Le futur prix Nobel se rend alors compte qu'il ne pourra pas réussir son chirurgicat tant que des anticléricaux seront en charge des nominations. Il décide alors de tout quitter et de partir pour le Nouveau Monde. Cette décision fut difficile car il ne voulait pas quitter sa mère, avec qui il avait une relation d'échanges et de conseils. Finalement, il part pour le Canada dans le but de devenir éleveur et *trader* de fourrures.

Arrivé à Montréal, il ne passe pas inaperçu. En effet, ses talents chirurgicaux dans le domaine de la suture l'ont rendu mondialement connu et, après un exposé remarqué sur les anastomoses vasculaires au second congrès de la médecine de langue française d'Amérique de Nord, il est rapidement sollicité pour effectuer des séances opératoires. Il tisse de nombreuses relations notamment avec les frères de Martigny, qui essaient de lui faire abandonner ses projets de prospection dans le Grand Ouest canadien. Il s'installe ensuite à Chicago où il se fait rapidement engagé à l'Université de Chicago, au *Hull Physiological Laboratory*. Il accepte ensuite d'intégrer l'émergent *Rockefeller Institute* de New York, où il s'occupe du département de chirurgie expérimentale. C'est au *Rockefeller Institute* qu'Alexis Carrel innove, invente et perfectionne ses idées. Sa renommée s'accroît et il reçoit dans son laboratoire des hommes politiques et des savants du monde entier. Il reçoit le prix Nobel de Médecine pour ses travaux en 1912.



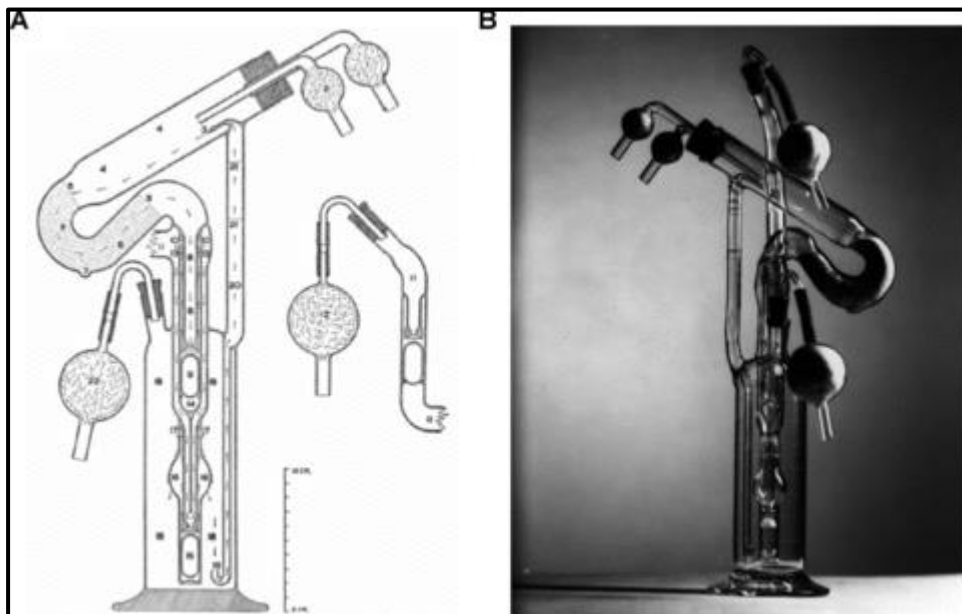
Après avoir participé à la première guerre mondiale comme médecin à l'hôpital 21 de Compiègne où il put exprimer ses nouveaux concepts concernant le traitement et la désinfection des plaies, grâce notamment au chimiste Dakin, il rentre à New York. C'est alors qu'il fait visiter son laboratoire, comme il l'a si souvent fait, mais cette fois-ci, cette

visite lui permet de rencontrer Charles Lindbergh, aviateur et ingénieur mondialement connu pour avoir été le premier à traverser l'Atlantique Nord. Cette rencontre n'a cependant rien d'un hasard.

Le médecin de la femme de Lindbergh avait mis au point un appareil qui permettait d'oxygéner les enfants nés asphyxiques. Il arrive donc à l'accouchement de Mme Lindbergh avec sa machine que l'aviateur remarque aussitôt. Ingénieur, dont une parente est atteinte d'une insuffisance cardiaque terminale, il demande au médecin de lui expliquer sa machine dans le but de l'adapter aux adultes. Des discussions s'en suivent où Lindbergh ne comprend pas pourquoi il serait impossible d'inventer une machine pouvant remplacer le cœur. Le médecin de sa femme lui conseille donc d'aller rendre visite à Alexis Carrel, ce qu'il fait le 28 novembre 1930.

Il faut rappeler que Carrel travaillait sur la survie et la culture des tissus et même des organes hors du corps humain. Pour ses travaux, il avait fait venir une pompe magnétique de Rosenberg qui était une machine sommaire et imparfaite. Lors de la visite de Charles Lindbergh, ce dernier s'arrête sur cette machine et un échange savant commence entre les deux hommes. Quelques semaines plus tard, l'ingénieur revient avec un croquis du cœur artificiel et l'aventure commença réellement.

Pendant cinq années, les deux hommes devenus amis, conçurent différentes machines qu'ils perfectionnèrent. Ils passèrent des milliers d'heures à essayer de cultiver des tissus et des organes. La *Carrel-Lindbergh pump* est en verre, soufflé par Otto Hoff, dont le principal problème est la stérilité. Ainsi, pour l'éviter au maximum, la pompe est associée à des bouchons en caoutchouc et des filtres en coton non absorbant. Ses trois ouvertures sur l'extérieur limitent ainsi les risques de contamination. Un gaz composé d'oxygène de dioxyde de carbone et d'azote permettait de créer une pression et donc un rythme ajustable. L'organe est alors perfusé par un liquide nutritif, filtré à l'entrée de l'organe et dont le remplacement peut se faire de manière aseptique. La chaleur et la pulsation du fluide peuvent être réglées. Après cinq années de travail et de perfectionnement, Carrel et Lindbergh le présentèrent lors du Congrès de cytologie expérimentale à Copenhague en août 1936. La machine reçut un accueil chaleureux de la part de la communauté scientifique et de nombreuses commandes furent enregistrées.



Cependant, la recherche de l'époque privilégiait l'étude de tissus qu'il était possible d'analyser dans de bonnes conditions pendant quelques heures après leur extraction de leur organe d'origine. En effet, il y avait peu d'utilité à perfuser artificiellement un organe entier d'autant plus que cette méthode nécessitait une grande qualité technique de l'expérimentateur. C'est pourquoi la *Carrel-Lindbergh Pump* fut peu à peu abandonnée.

Ainsi, Alexis Carrel et Charles Lindbergh ont conçu le premier modèle efficace de cœur artificiel. Ce dernier ne répond pas aux attentes modernes au sens où il n'était pas voué à être implanté. Mais il remplaçait le cœur naturel pour maintenir en vie *in vitro* des organes avec un but de recherches notamment physiologiques. D'un point de vue conceptuel, il a été ~~donc~~ cherché à remplacer les fonctions du cœur mais en dehors de l'organisme, *ex vivo*. Les prochains essais pour un cœur artificiel seront désormais davantage portés sur le remplacement du cœur *in vivo*, dans le thorax d'éventuels patients.

## I-2 : Willem Kolff, le père de l'organe artificiel:



Willem J. Kolff est sans aucun doute le précurseur de l'organe artificiel. C'est aux Pays-Bas qu'il entreprend pour la première fois la conception d'un rein artificiel. Bien qu'il ait suivi la voie médicale à l'université de Leiden, Kolff était néanmoins passionné par l'ingénierie et se révéla rapidement comme un inventeur doué. Après avoir terminé ses études de médecine, il décide de partir s'occuper de la banque du sang de Kampen en raison de l'occupation et de l'ingérence nazie dans l'hôpital. Il s'attela ensuite à créer un rein artificiel. Il avait vécu en tant qu'étudiant une expérience traumatisante où un jeune était mort sous ses yeux à cause d'une insuffisance rénale aiguë. Il se rendit vite compte que d'autres avant lui avaient réfléchi à la question ; il se documenta à partir notamment des recherches de Graham, Abel ou encore Haas. La grande différence entre Willem Kolff et ces chercheurs était que le médecin hollandais connaissait et utilisait tous les jours dans sa banque du sang, l'héparine, un puissant anticoagulant. En effet, la limite majeure du rein artificiel imaginé précédemment était la coagulation du sang sur la membrane de filtration. Avec l'héparine et l'apparition de nouveaux produits de synthèse comme le cellophane pour construire la membrane, la construction d'une telle machine devenait possible.

La construction du « rein lessiveuse » de Kolff se fit dans le secret le plus total. Il travaillait la nuit, caché de la Gestapo, utilisant des pièces de récupération. Ainsi, des éléments d'une vieille Ford ou encore d'une carcasse de Messer-Schmitt allemand, furent extraits en secret et servirent à l'élaboration de la machine. Tout était enfin prêt et l'on commença. Les débuts furent désastreux, les quinze premiers patients moururent tous. Il faut attendre la fin de la guerre pour que la lessiveuse fonctionne enfin chez une prisonnière de soixante-cinq ans, plongée dans le coma par une insuffisance rénale. Bien que condamnée pour





sa collaboration avec l'occupant nazi, elle fut dialysée, sortit du coma et survécut à la dialyse. C'était le premier succès du rein lessiveuse de Kolff.

La nouvelle de l'utilisation d'une telle machine ne fut pas bien accueillie par le monde scientifique néerlandais, et Willem Kolff se rendit compte qu'il n'avait pas d'avenir dans son pays natal. Il décida donc de partir à la Cleveland Clinic aux Etats-Unis. Il s'attacha les services

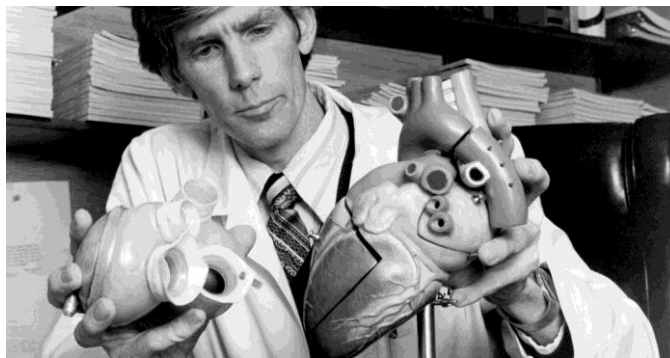
du japonais Tetsuzo Akutsu avec qui il entreprit rapidement la construction d'un cœur artificiel. En 1967, les deux chercheurs quittèrent Cliveland pour Salt Lake City où ils furent rejoint par Robert Jarvik en 1971.

Ces trois hommes accompagnés d'ingénieurs et de médecins conçurent un premier prototype, le « Jarvik, Akutsu and Kolff artificial heart protshesis 5 ». L'histoire simplifia se nom en Jarvik 5. C'était un cœur composé de deux ventricules chacun séparé en deux espaces par une membrane, un espace pour le sang et l'autre pour le liquide de compression (l'air). Ce cœur pneumatique était relié par deux tuyaux à un module de contrôle volumineux. Il permettait de régler les battements ainsi que les pressions du cœur. Les résultats sur le veau rendirent possible une approche sur l'homme, mais le Jarvik 5 était encore trop volumineux. Le Jarvik fut donc conçu sur les fondements de son grand frère. Il fut rapidement testé sur des veaux et les temps de survie obtenus se comptèrent en mois. Mais l'autorisation d'essai sur l'homme ne fut toujours pas accordé par la *Food and Drug Administration*.

Il faut attendre 1981 pour que l'autorisation soit donné par la *FDA* à William DeVries, un chirurgien mormon de Salt Lake City. L'autorisation portait sur sept patients avec un droit de veto après chaque opération. Il fallut six mois pour établir un protocole donneur-receveur. Il fallait un patient en insuffisance cardiaque terminale mais sans insuffisance pulmonaire ou rénale, contre indiquée pour une greffe cardiaque, entouré de sa famille. Le premier patient

fut un dentiste obèse nommé Barney Clark. Il répondait à tous les critères pour une telle opération. Dans la nuit du 1<sup>er</sup> au 2 décembre 1982, il fut opéré par DeVries. Il survécut à l'opération et malgré une console de cent cinquante kilos, il commença une rééducation dans l'optique d'un retour à domicile. La presse se passionna pour cette greffe et les journalistes affluèrent à l'hôpital. Cependant, l'état de santé du dentiste se dégrada, des hémorragies, des infections et une suite d'accidents vasculaires cérébraux l'affaiblirent considérablement. Finalement, après avoir survécu cent douze jours, une grave insuffisance rénale obligea DeVries à arrêter le Jarvik 7. Cette première tentative créa un élan d'espoir et les demandes de greffes affluèrent à l'hôpital.

Dr Jarvik et  
le Jarvik 7



L'autorisation pour un second essai fut accordée malgré la réticence de nombreux médecins. Le 25 novembre 1984, William Schroeder fut équipé d'un Jarvik 7. Toute l'opération ainsi que ses suites, furent suivies en direct à la télévision américaine. Le patient se remit rapidement de son opération et rentra chez lui. Mais le 7 août 1986, William Schroeder fut touché par une grave embolie cérébrale. Le Jarvik 7 battait toujours mais le cerveau du patient était mort. La machine avait fonctionné six cents vingt jours, un record.

En 1990, après avoir étudié toutes les études animales du Jarvik, la *FDA* suspendit son utilisation à usage permanent. Le rêve de Willem Kolff était devenu une réalité. Il avait réussi à créer une machine pouvant remplacer le cœur de l'homme. Une des clés de la réussite du Jarvik a été son financement. Kolff comprit rapidement que les fonds publics ne suffiraient pas à la conception d'un cœur artificiel même aux Etats-Unis. Il créa donc avec Robert Jarvik, Symbion qui fut plusieurs fois rebaptisée en Cardiovwest puis Syncardia.

Le Jarvik 7 avait donc une conception répondant à la *destination therapy*. Il résulte des travaux commencés avant la transplantation cardiaque de 1967 dont l'objectif assumé est un remplacement permanent des fonctions du cœur. Cependant, il a été et reste utilisé avec une

autre conception, celle du *bridge to transplant*. Après la greffe cardiaque, le Jarvik 7 fut utilisé comme solution transitoire dans l'attente d'une greffe et se releva d'une grande efficacité.

Ainsi, le concept de *destination therapy* fut le moteur du « Jarvik Akutsu and Kolf artificial heart prosthesis 7 » mais sa plus grande application clinique releva du *bridge to transplant*. Cette machine reste néanmoins une extraordinaire avancée dans l'aventure du cœur artificiel, rendue possible par la créativité et le travail de Willem Kolf, le père des organes artificiels.

### I-3 : La première transplantation cardiaque au Cap :

La première transplantation cardiaque en 1967 a totalement bouleversé les perspectives du cœur artificiel. En effet, comme pour la greffe de rein avec la dialyse, on pouvait maintenant essayer de remplacer les fonctions du cœur mais uniquement de manière provisoire en vue d'une transplantation ultérieure. C'est le concept du *bridge to transplant*, littéralement le pont, le sursis jusqu'à la transplantation.

Il est donc nécessaire de retracer l'histoire de cette première transplantation qui eut lieu à la surprise générale au Cap, en Afrique du Sud. En effet, Le docteur Norman E. Shumway était le pionnier en matière de transplantation cardiaque. Il a consacré une grande partie de ses recherches à la mise au point d'un protocole pour cette transplantation. Que ce soit pour la prise en charge et la préparation du receveur, pour l'examen du donneur afin de vérifier les différentes compatibilités, ou encore que ce soit d'un point de vue strictement chirurgical, Shumway avait tout planifié pour la réussite d'un tel projet. Avec son collègue Richard R. Lower, il put mettre au point ce guide grâce à de nombreuses expériences sur les chiens. En 1960, ils présentèrent ainsi leur "*Studies on Orthotopic Homotransplantation of the Canine Heart*" au colloque annuel de l'*American College of Surgeons*. Le monde scientifique américain et même mondial attendait par la suite l'application de cette technique sur l'homme. Mais se posa au chirurgien Michigan et à son opération, un problème juridique. Comment prélever un cœur sain et en bon état, sans tuer le donneur ? Aux Etats Unis, la notion de vie est juridiquement définie par les battements du cœur. Or, pour la transplantation,

il faut que l'organe à prélever soit encore perfusé sans quoi, il se nécrosera et ne sera pas viable : il faut donc prélever un cœur battant. La transplantation cardiaque n'était donc pas envisageable aux Etats Unis, car le prélèvement du cœur serait assimilé juridiquement à un meurtre. Seule la conception de mort cérébrale où les fonctions cardio respiratoires sont maintenues mais où il n'y a plus d'activité cérébrale, permet le prélèvement d'un cœur en bon état de perfusions pour la greffe.

Ainsi, en raison d'un obstacle juridique, la première greffe de cœur fut retardée. De nombreux médecins notamment étrangers s'intéressèrent à la technique développée par Shumway et vinrent le rencontrer. Ainsi, Christiaan Bernard fut reçu à la faculté de Stanford où travaillait Shumway. Ce dernier lui expliqua tous les détails, tous les pièges et toutes les difficultés d'une telle opération. Grâce à cet apprentissage, le sud africain Bernard put réussir la première greffe de cœur au Groote Schuur Hospital, au Cap.

Il faut néanmoins revenir sur le parcours de ce médecin du Cap. Il étudia à la faculté de médecine du Cap puis fit son internat Au Groote Schuur Hospital. Il épousa une infirmière alors qu'il était médecin généraliste dans une petite ville de l'ouest sud africain. Il décide ensuite de partir pour les Etats Unis, et particulièrement à Minneapolis sous la direction du professeur Wangenstein (dont il sera question plus tard). Il y obtient son autorisation pour publier sa thèse en seulement deux ans alors que cinq sont normalement requis. Il travaille le jour à l'hôpital, le soir et souvent la nuit au laboratoire pour sa thèse ou pour les recherches anatomopathologistes. Il doit aussi suivre des cours d'allemand car le cursus requièrent la maîtrise d'au moins deux langues supplémentaires. Il effectue aussi des tâches plus ingrates comme nettoyer les rues enneigées afin de pouvoir meubler son appartement et ainsi permettre à sa famille de le rejoindre. La rencontre déterminante pour sa carrière sera celle avec Lillehei. Il put ainsi se former à l'utilisation de son oxygénateur bulleur. Après avoir finalement soutenu deux thèses, il décide de rentrer en Afrique du Sud avec une *Lillehei-DeWalle pump* pour créer au Groote Schuur Hospital un service spécialisé dans les opérations à cœur ouvert. Il retournera aux Etats Unis pour se familiariser avec la greffe rénale mais aussi et surtout cardiaque grâce à Normal E. Shumway. De 1963 à 1967, Bernard s'attèle à monter une équipe et à la former pour une greffe de cœur. Il commence aussi les premières greffes sur des chiens. Pendant 5 années, cela permettra à l'équipe chirurgicale de se familiariser avec cette opération complexe pour qu'elle devienne enfin envisageable.

Christiaan Bernard sentant son équipe prête, décide de se mettre en recherche d'un potentiel patient. Il trouve alors Louis Washkansky souffrant d'une grave insuffisance

cardiaque au stade terminale. Il est le patient idéal, combatif, déterminé, n'ayant plus que la greffe comme possibilité. Il faut maintenant attendre un cœur compatible à greffer. De longues journées d'attente se succèdent jusqu'à l'accident de Denise Darvall. Alors que cette jeune femme sortait avec sa mère d'une pâtisserie et s'apprêtait à rejoindre la voiture familiale où l'attendaient son père et son petit frère, une voiture percute les deux femmes. Le choc tue la mère sur le coup et projette Denise contre la roue d'une voiture stationnant devant la pâtisserie. Le choc provoqua de multiples fractures crâniennes. Arrivée à l'hôpital, elle est prise en charge et placée sous respiration artificielle. Le constat tombe vite, son cerveau n'a plus aucune activité, elle morte même si son cœur continue de battre. Elle est compatible avec Louis Washkansky et le père de Denise accepte le prélèvement d'organes. L'opération peut ainsi débuter. Le receveur est placé sous circulation extracorporelle, son cœur dilaté par la maladie est retiré de son thorax et celui de Denise, fraîchement prélevé, le remplace. Les complications sont nombreuses notamment hémorragique, mais le patient est stabilisé. La première greffe de cœur avait eu lieu. Louis Washkansky vécut dix-huit jours avant de succomber à une infection pulmonaire, facilitée par le traitement anti rejet immunosuppresseur.

D'autres patients seront greffés, comme Philip Blaiberg qui reçut en 1968 le cœur d'un jeune homme noir lui aussi décédé suite à un accident de la route. Ce dentiste survécut à plusieurs infarctus cérébraux avant de mourir neuf mois après l'opération.

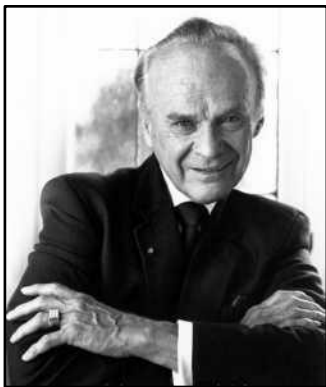
Il existe de nombreuses controverses à propos de cette première greffe cardiaque. D'une part, il est considéré que Bernard a simplement copié et utilisé ce que Shumway avait mis au point et qu'il avait alors usurpé la propriété de l'américain. D'autre part, la greffe cardiaque est entourée de mystère à propos du jardinier de l'hôpital qui aurait prélevé lui même le cœur du donneur lors des greffes. Cependant, il ne faut pas oublier le travail titanesque que Christiaan Bernard a dû fournir pour devenir le chirurgien qu'il est devenu malgré une polyarthrite rhumatoïde.

La greffe cardiaque bouleversa donc les opportunités d'applications pour le cœur artificiel et de nombreux médecins purent ainsi concevoir ce dernier comme une parenthèse, un remplacement provisoire du cœur physiologique dans l'attente d'une transplantation. Le concept de *bridge to transplant* allait aboutir à la conception de nouveaux modèles de cœurs à usage uniquement temporaire. Il allait aussi redéfinir la portée du Jarvik 7, qui allait désormais aussi être utilisé comme pont à la transplantation.

## II-Le *bridge to transplant* :

### II-1 : La circulation extra corporelle, ancêtre du *bridge to transplant* :

Si la volonté de remplacer artificiellement la fonction du cœur en attente d'une opération ou d'une greffe a été le moteur du cœur artificiel selon le concept de *bridge to transplant*, alors la circulation extracorporelle s'inscrit pleinement dans cette optique.



Le père de la circulation extracorporelle est sans aucun doute C. Walton Lillehei (1918-1999). Minnesotan d'origine scandinave, il s'oriente vers la médecine comme ses deux frères cadets. Il obtient son diplôme de docteur en médecine de l'Université du Minnesota en 1942 et fait son service militaire en Angleterre, en Afrique du Nord et en Italie lors du conflit mondial. Il sert dans la 33<sup>ème</sup> unité chirurgicale mobile et sera décoré à plusieurs reprises avant de quitter l'armée avec un grade de lieutenant colonel en 1946.

Il intègre ensuite le Département de Chirurgie de Minneapolis du Pr Wangensteen. Il faut s'attarder sur celui qui a transformé l'Ecole médicale du Minnesota en une référence de formation. Chaque résidant de son Département de Chirurgie était obligé d'effectuer des travaux en physiologie ou en sciences fondamentales. Cela apportait aux étudiants concernés une formation précieuse à la recherche, et permettait aussi d'étoffer les connaissances, les publications de l'université.

En 1951, après avoir été nommé professeur associé dans le Département de Chirurgie de l'Université du Minnesota, il est nommé en charge de la recherche sur le cœur-poumon artificiel. Mais où en est la chirurgie intracardiaque en 1951 ?

La chirurgie aveugle, à cœur fermé commence en 1948 avec le traitement des rétrécissements valvulaires notamment mitrale, en insérant un doigt ou un instrument pour « craquer » la valve et la dilater. La circulation est pendant ce temps maintenue. Puis, la chirurgie cardiaque avec interruption du flux cardiaque apparaît en 1952. Un arrêt

cardiorespiratoire laisse au chirurgien environ trois minutes. Pour augmenter ce temps d'intervention, l'hypothermie modérée est utilisée. Il s'agit de plonger le patient dans un bain d'eau glacée pour abaisser sa température corporelle entre 28 et 30 degrés. Cette méthode permettait d'obtenir un temps d'intervention de 6 à 8 minutes. John Lewis, collègue de Walton Lillehei, réussit la première opération à cœur ouvert en 1952. Il ferma avec l'aide de Lillehei et de Varco une communication anormale entre les deux oreillettes chez une fillette de 5 ans. Cette méthode fut délaissée au cours du temps au profit de l'appareil cœur-poumon mais elle reste utilisée avec la circulation corporelle pour protéger le cœur.

Les débuts d'une machine cœur-poumon sont laborieux avec deux échecs opératoires en 1951 à l'hôpital du Minnesota. L'unique succès vint en 1953 grâce à l'appareil développé par le Dr Gibbon avec IBM. Il réussit à réparer une communication inter oreillettes grâce à une circulation extracorporelle de 26 minutes. Mais ce succès ne fut pas reproductible. L'appareil fut néanmoins repris par la clinique Mayo puis utilisé par John Kirklin. Cet appareil était compliqué, onéreux, nécessitait un personnel spécialisé et il était unique : il n'en existait en effet qu'un exemplaire à la Mayo Clinic de Rochester.

Lors d'études sur la résistance du cœur et du cerveau à une interruption circulatoire, Lillehei découvrit que la période de résistance augmentait quand le sang de la veine azygos se déversait dans le cœur ; cela entraînait alors un faible débit cardiaque. Ainsi, il devint possible de maintenir en vie l'animal et plus tard le patient, avec un débit cardiaque faible. Mais il fallait encore trouver un moyen d'oxygéner le sang.

Après de nombreuses expérimentations et améliorations, Lillehei et ses collègues décident de tenter une circulation croisée contrôlée chez l'enfant. Le sang veineux de l'enfant receveur est dévié vers la circulation veineuse du donneur et le sang artériel oxygéné est dévié vers l'aorte de l'enfant. Les variations biologiques du sang étaient corrigées par le donneur ce qui explique les bons résultats obtenus, compte tenu des connaissances physiologiques alors limitées sur ce que pouvait entraîner un tel procédé. Malgré le risque de mortalité de 200%, la première opération à cœur ouvert grâce à la circulation croisée, a lieu sur un enfant atteint d'une communication inter ventriculaire, le père servant de donneur. Ce succès fut confirmé par 45 autres opérations à cœur dans les 15 mois qui suivirent. Il était maintenant possible d'opérer des communications inter ventriculaire, les tétralogies de Fallot et autres maladies cardiaques congénitales.

Malgré l'efficacité de la circulation croisée contrôlée, les recherches sur un oxygénateur artificiel se poursuivent. L'équipe de Lillehei avait mis au point un oxygénateur artificiel par bullage. Le problème de débullage fut résolu par Richard Dewall en utilisant du silicone anti mousse. De nombreuses expérimentations chez l'animal furent menées avant d'utiliser ce nouvel appareil chez l'homme. A partir de 1955 jusqu'en 1958, près de 500 opérations furent menées à bien grâce à . Cet appareil était simple, applicable avec un faible débit, facilement assemblable, stérilisable et à usage unique. Toutes ces caractéristiques lui permirent de se développer dans le monde scientifique. Des améliorations furent entreprises mais l'idée d'un appareil simple, maniable et pratique fut conservée. Cet appareil fut un encouragement à l'innovation pour le monde scientifique dans le domaine de la chirurgie cardiaque.



Ainsi, C. Walton Lillehei réussit grâce à la circulation extracorporelle croisée contrôlée puis grâce à un oxygénateur bulleur, à réaliser les premières opérations à cœur ouvert. Il réussit à remplacer les fonctions du cœur temporairement pour pouvoir intervenir chirurgicalement sur celui-ci. En somme, il mit au point des technique de *bridge* encore utilisées aujourd'hui pour traiter des maladies cardiaques congénitales mais aussi pour permettre la transplantation cardiaque.

Toute la chirurgie cardiaque de transplantation est tributaire de la circulation extracorporelle de Lillehei.

## II-2 : Le *bridge to transplant* au Texas

Le Texas fut sans aucun doute un des berceaux de recherches sur le cœur artificiel. Un des projets les plus ambitieux fut porté par le professeur Micheal E. DeBakey. Alors à la tête du Baylor College of Medecine à Houdson, il s'entoura de biologistes, d'ingénieurs et de chirurgiens dans le but de créer un cœur artificiel. Il fit notamment venir le professeur Domingo Liotta qui avait déjà monté un projet de cœur artificiel à la Cleveland Clinic.



Après deux ans de recherches, en 1966, l'argentin Liotta présenta un premier projet de cœur artificiel totalement implantable orthotopique, puis un second projet de cœur artificiel ayant pour rôle de soulager les ventricules déjà existants. Avec ce second concept, le cœur du patient n'est plus remplacé mais simplement assisté par une machine implantable. Le docteur Liotta ayant déjà appliqué sa machine sur des chiens, la prochaine étape serait l'homme.

Cette étape fut franchie le 6 avril 1966, quand au cours d'une double transplantation de valves chez une jeune femme, DeBakey constate en fin d'opération la défaillance du cœur. C'était la mort assurée à moins qu'on utilise la machine de Liotta. Un tuyau placé dans l'oreillette déviait le sang dans l'artère fémorale via une pompe pneumatique. Le cœur était ainsi soulagé et un équilibre se créa entre le cœur de la patiente et la pompe. Le lendemain, elle se réveilla, son cœur encore fragile étant soutenu par une imposante console à côté de son lit. Au dixième jour, la pompe fut retirée et le cœur battit tout seul.

Cette expérience venait d'ouvrir une voie encore méconnue. Il ne s'agissait plus de l'ambitieux projet de remplacer à jamais le cœur par une machine, mais d'accompagner et d'assister un cœur faible en vue d'une guérison naturelle ou en vue d'une greffe de cœur quand celle-ci était possible. Le concept du *bridge to transplant* prenait forme.

A la suite de l'essor de la chirurgie cardiaque, se construisit le Texas Heart Institute à côté du Baylor College of Medicine. Un médecin texan, Denton Cooley, y devint rapidement célèbre notamment pour y avoir pratiqué la première greffe de cœur aux Etats-Unis. Il décida lui aussi de créer un cœur artificiel et demanda à Domingo Liotta de l'aider. Le cœur artificiel qu'ils conçurent avait pour but de remplacer totalement le cœur.



En 1968, alors que le docteur Cooley constate l'échec imminent d'une opération d'un de ses patients atteint d'un infarctus massif, il fait appel à Liotta pour lui proposer d'implanter sa machine. Celui-ci est réticent en raison de l'absence d'autorisation de DeBakey, cependant le cœur artificiel de Cooley-Liotta fut mis en place. Mais bien que la machine permit de terminer l'opération, Cooley décida de trouver un nouveau cœur pour le patient. En effet, la machine faisait des pauses intermittentes rendant son utilisation très délicate. L'homme de quarante-sept ans nommé Haskell Karp mourut quatre jours plus tard, d'une

septicémie.

Le monde médical abandonna peu à peu l'idée d'un cœur artificiel totalement implantable à *destination therapy*. Au Texas, les travaux se concentrent donc sur des machines facilement implantables et retirables, ayant pour but d'assister le cœur le temps que celui-ci guérisse naturellement ou qu'un cœur puisse être implanté. C'est ainsi que le concept de *bridge to transplant* s'imposa et permit la création de nombreux cœurs artificiels tous différents mais répondant au même cahier des charges et aux mêmes obligations qu'un tel concept nécessite.

### **III-La destination therapy, nouvelle conception du cœur artificiel:**

#### **III-1 : Abiomed :**

Après les essais successifs du Jarvick 7 en tant que cœur totalement implantable, la *Food and Drug Administration* suspend les autorisations d'essais humains. Les projets de cœur artificiel de *destination therapy* sont pour la plupart, suspendus ou reportés. Il faut attendre le 21<sup>ème</sup> siècle et l'autorisation de la *FDA*, pour pouvoir à nouveau équiper des patients avec un cœur artificiel.

Au début des années 2000, la firme américaine AbioMed construit un cœur artificiel nommé AbioCor. Outre les défis technologiques de miniaturisation, sa particularité est de posséder des batteries sous cutanées constamment rechargeables par des batteries externes transportables par le patient. Le mode de rechargement est transcutané, ce qui permet à la peau de garder son intégrité : il n'y a donc plus de porte ouverte au monde extérieur. En raison de cette indépendance, les risques d'infections souvent fatales chez un patient transplanté qui doit suivre un traitement immunosuppresseur, sont considérablement réduits. Le cœur AbioCor se compose de deux ventricules associés à deux valves artificielles, dont le système d'éjection du sang est hydraulique.



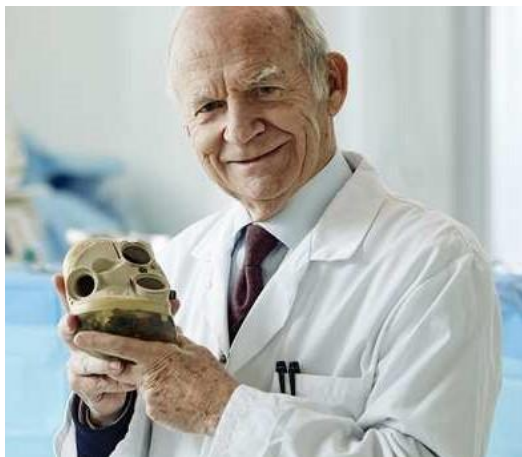
Les conditions pour accepter de transplanter un patient avec ce nouveau cœur artificiel étaient l'insuffisance cardiaque terminale ainsi qu'une espérance de vie de moins de deux semaines sans transplantation. Le premier patient, Robert Tools, fut transplanté le 2 juillet 2001 et vécut 151 jours avant de décéder d'un accident vasculaire cérébral. Peu après un second patient put être équipé de l'AbioCor. Tom Christerson vécut 512 jours, jusqu'en 2003, alors que ses chances de survie à 30 jours étaient estimées à 20%. Ces deux essais permirent à la société AbioMed de réaliser une étude comprenant 14 patients en septembre 2004. Celle-ci montra que le cœur artificiel était efficace et sûr. Il permettait d'allonger significativement la durée de vie de patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale. Un patient réussit à vivre jusqu'à 17 mois après l'opération et quitta même l'hôpital pour rentrer chez lui. Cependant, malgré le temps gagné par les patients, les conditions de vie de ces derniers sont difficiles. Ils doivent dans la majorité des cas rester sous étroite surveillance à l'hôpital. Ils doivent suivre un traitement anticoagulant toujours difficile à adapter, ainsi qu'un traitement immunosuppresseur favorisant les infections opportunistes.

Le système révolutionnaire de batteries donne au patient équipé une certaine mobilité. Les batteries externes peuvent fournir la machine en énergie pendant plusieurs heures alors que les batteries internes peuvent prendre le relais durant un maximum de trente minutes. Le patient n'est plus obligé de rester connecté à une grosse console centrale, réduisant ainsi la qualité de sa vie.

L'entreprise américaine considère que l'AbioCor pourrait être une solution viable pour environ 4000 patients aux Etats Unis tous les ans. L'entreprise est néanmoins en attente d'une autorisation de mise sur le marché pour pouvoir proposer un cœur artificiel aux patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale.

### III-2 : L'aventure du Carmat :

Le cœur artificiel qui a été développé le plus récemment, est le cœur Carmat. Son inventeur, le professeur Alain Carpentier, avait depuis 1988 commencer à travailler sur son



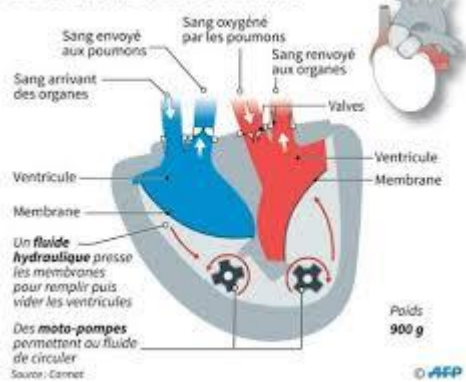
cœur, qu'il voulait le plus proche du cœur humain, autant anatomiquement que physiologiquement.

Alain Carpentier né en 1933, soutient sa thèse en 1965 pour laquelle il obtient la médaille d'argent. Il devient professeur de l'Université Paris VI en 1975 et travaille à la conception de valves cardiaques implantables et biocompatibles avec l'homme. Cette biocompatibilité est un élément clé dans ses recherches, car elle permettait de réduire les risques de thromboses et ainsi, les traitements anticoagulant souvent associés à des effets secondaires difficilement contrôlables. Grâce à ses travaux, Alfred Blalock de passage à Paris et visitant le petit laboratoire sur le site des Cordeliers, lui propose de venir aux Etats Unis avec lui pour développer ses valves biocompatibles. Ainsi, avec ce chirurgien cardiaque précurseur dans le domaine de la chirurgie valvulaire, le français réussit à les développer au Centre de Recherches Edwards LifeSciences en Californie. C'est à cette époque qu'il comprend l'importance de l'investissement de fonds privés dans la recherche médicale. Il se rend compte que pour développer son cœur artificiel, il doit trouver des fonds importants, que les institutions de recherches françaises ne peuvent pas lui fournir.

La rencontre qui signera le début de l'aventure du Carmat, est celle d'Alain Carpentier avec Jean-Luc Lagardère en 1993. L'industriel français voulait associer la construction de l'Airbus A380 à la construction d'un cœur artificiel. Grâce à sa société Matra, le premier prototype est construit en 1995. Pendant 13 ans, les recherches continuent jusqu'à que la société Carmat, condensé de Carpentier et de Matra, soit créée et cotée en bourse. Cela dénote de la nécessité d'investissement privé pour parvenir à la réalisation finale du cœur artificiel. Ainsi en 2012, le prototype est totalement implantable, mais les essais ne peuvent avoir lieu, empêchés pendant deux ans par des procédures administratives. Enfin, en 2014, l'autorisation à implanter chez l'homme le cœur Carmat fut accordée.

Avant de décrire les premières opérations, il faut revenir sur le cœur en lui même. Le but de ce cœur était de copier le plus précisément possible le cœur naturel. Il se compose premièrement d'une multitude de capteurs qui permettent de faire varier l'activité du cœur selon les besoins du patients. Il faut que le cœur puisse s'adapter à une émotion, à un effort modérer. Puis, le cœur à proprement parlé, est la réunion de deux ventricules, chacun séparé

## Le cœur artificiel Carmat



en deux par une membrane. Ainsi, dans un ventricule, il existe un compartiment pour le sang et un compartiment pour l'huile nécessaire au fonctionnement du cœur. Chaque ventricule est actionné par des motopompes miniatures. Ces dernières créaient une pression sur l'huile et par conséquent sur le sang qui pouvait alors être éjecté. Puis en se retirant, l'huile permettait de recréer une pression négative qui permettait au sang de rentrer dans le ventricule. Le grand défi du Carmat était de miniaturiser au maximum le cœur artificiel tout en maintenant une efficacité optimale. Mais la grande nouveauté de ce cœur, c'est son aspect biologique. En effet, lors des tentatives précédentes, notamment aux Etats-Unis, d'importants problèmes de coagulation et de thrombose notamment cérébrale, avaient été une limite à son utilisation. Pour le cœur d'Alain Carpentier, les valves utilisées sont d'origines animales traitées pour ne pas être reconnues comme étrangères par le corps du patient et les surfaces en contact avec le sang sont également d'origine biologique pour éviter toute coagulation et donc un traitement anticoagulant lourd et compliqué. Le Carmat se définit donc comme biocompatible, ce qui constitue la grande avancée dans le domaine du cœur artificiel.

Ainsi, le 18 décembre 2013, le cœur artificiel développé par Alain Carpentier était implanté chez un ancien ouvrier de soixante-quinze ans souffrant d'une insuffisance cardiaque terminale, hospitalisé pour un œdème aigüe du poumon six jours auparavant. Ce patient pris en charge sous un faux nom, M Gilda, avait accepté de subir cette opération inédite car il savait que s'il ne tentait rien, il sombrerait lentement. Claude Danny de son vrai nom, ne pouvait pas être mis sur une liste pour une transplantation cardiaque et devait se résoudre à prendre ses vingt-trois médicaments par jour combinés avec des injections d'insuline pour traiter son diabète. L'opération devenait sa seule option.

L'opération est menée par les professeurs Latrémouille et Duveau sous les yeux d'Alain Carpentier au bloc numéro 1 de l'hôpital Européen Georges Pompidou. L'opération se déroule avec une mise du patient sous circulation extracorporelle (développé par Lillehei), le cœur hypertrophié du patient est extrait et l'on commence à mettre toute la technologie du Carmat qui a mis tant d'années à être perfectionnée. Les chirurgiens réussissent à implanter le cœur et à suturer toutes les petites hémorragies consécutives à une telle opération. L'opération qui aura duré douze heures est un succès, malgré une nouvelle intervention d'urgence pour

traiter une hémorragie. Le lendemain, le patient est stabilisé, il est réveillé et peut recevoir la visite de professeur Carpentier. Le patient s'habitue peu à peu à son nouveau cœur dont le battement mécanique lui est perceptible. Mais une dialyse s'impose en raison d'une insuffisance rénale en lien avec l'insuffisance cardiaque antérieure.

La réussite de cette opération fait naître dans le monde médiatique et scientifique un véritable engouement et ce malgré les précautions de discrétion prises par l'hôpital. Les journalistes affluent dans les jours suivants pour espérer obtenir une interview des chirurgiens, du professeur Carpentier ou mieux encore, du patient. Face à ce déferlement, il est décidé de faire un communiqué officiel.

Le patient se maintient bien. Le cœur artificiel ainsi en état de fonctionnement permet aussi de fournir des milliers d'informations en vue d'une possible amélioration pour le prochain essai. Tout change lorsque le patient contracte une infection pulmonaire résistante nécessitant une trachéotomie, surajoutée d'une septicémie difficile à gérer. Le patient qui ne peut plus communiquer que par une ardoise exprime son souhait d'arrêter la machine qui le maintient encore en vie. Le 2 mars, le cœur est arrêté après avoir fonctionné pendant soixante quinze jours et avoir fourni sept millions cinq cent mille battements.

L'histoire ne s'arrête cependant pas à ce décès puisqu'un autre patient âgé de soixante neuf ans, a été équipé du Carmat au CHU de Nantes en octobre 2014. A la suite de complications poly viscérales post opératoires, il est décédé le 4 mai 2015. Un troisième patient implanté avec succès le 8 avril dernier à Paris est toujours vivant.

Ainsi, l'aventure du cœur Carmat représente l'ingéniosité d'un homme couplé avec la puissance productrice de fonds privés, qui ont réussi à créer un tout nouveau type de cœur artificiel pour une *destination therapy*, en réduisant les risques et les complications post opératoires grâce à l'innovation de la biocompatibilité. Les premiers essais ont été concluants d'un point de vue de la technique et de la technologie, mais néanmoins, l'idée d'un cœur artificiel implantable à vocation permanente reste encore soumise à de nombreuses limites pour une véritable application commerciale. La société Cramat continue ses recherches pour pouvoir atteindre leur objectif : remplacer ou concurrencer la transplantation cardiaque par l'implantation d'un cœur artificiel.

## Conclusion :

Au cours des 20<sup>ème</sup> et 21<sup>ème</sup> siècles, les principales limites posées par les *anciens* furent une à une dépassées. Le cœur qui était l'organe de l'interdit et du mystère devint peu à peu opérable et même remplaçable. Désormais, il était possible d'arrêter le cœur pour intervenir dessus, de remplacer une valve défaillante par une valve artificielle ou même biologique, il était possible de remplacer un cœur par un autre et même de le remplacer par une machine.

Dans le domaine du cœur artificiel, de nombreux progrès restent à venir. Bien que l'on soit capable de créer des cœurs biocompatibles ou encore à alimentation énergétique transcutanée, l'utilisation de cœur artificiel en *destination therapy* n'est pas répandue et ne fait pas l'objet d'autorisation à la commercialisation. Comme lors de la greffe du rein ou du cœur, dont les débuts furent laborieux en raison de l'absence de médicaments immunosuppresseurs, il manque à l'aventure du cœur artificiel une avancée majeure pour que cette technique puisse devenir une réalité clinique. Il est possible de se demander si la médecine n'a pas atteint ses limites. L'utilisation de machine pour aider le cœur, pour donner du temps au patient et à l'équipe médicale, ne serait-elle pas la limite du cœur artificiel ? La *destination therapy* ne serait-elle pas un objectif inatteignable ?

Bien que la durée de vie de nombreux patients fut augmentée grâce à des cœurs artificiels totalement implantables et à usage permanent, il semble néanmoins peu envisageable de concevoir des patients vivant des années dans des conditions presque normales avec un tel cœur. Il semble de même peu envisageable pour le moment qu'un tel cœur soit commercialisé.

Mais, il faut retenir que l'Histoire a largement donné tort aux sceptiques du progrès et de l'innovation. C'est pourquoi, il n'y a pas d'objectif que l'on ne peut pas atteindre, seulement des objectifs que l'on ne peut pas encore atteindre.

## **Bibliographie :**

ABIOMED Incorporation

AKUTSU Tetsuzo et KOLFF Willem J., Artificial hearts inside the chest using small electro-motor, *Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs*, 1960

BARNARD Christiaan, Une vie, Edition Presse de la Cité

BARNARD Christiaan, The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South African Medical Journal*, 1967

BROERS Herman, The story of W. J. Kolff, father of artificial organs, B&V Media

CARMAT Société Anonyme

COOLEY Denton et LIOTTA Domingo, Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement, *American Journal of Cardiology*, 1969

DEBAKEY Michael E., Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience, *American Journal of Cardiology*, 1971

DELOCHE Alain et DREYFUS Gilles, Le cœur éternel: utopie ou promesse?, Editions Michel Lafon

FABIANI Jean-Noël, Ces histoires qui ont fait la médecine : les transplantations, Editions Plon

SOUPAULT Robert, Alexis Carrel, Déterna Editions

SYNCARDIA Systems

THEVENET André, C. Walton Lillhei, et l'épopée de la chirurgie à cœur ouvert, Académie des sciences et des lettres de Montpellier