

Ecole Doctorale

Biologie - Santé

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Avis de soutenance

Monsieur LE VEN FLORENT

présentera ses travaux en vue de l'habilitation à diriger des recherches, sur le sujet suivant :

" Evaluation des valvulopathies cardiaques "

Le lundi 26 novembre 2018 à 17h30

à l'UFR Sciences et Techniques, amphithéâtre "F", 6 avenue Victor Le Gorgeu, Brest.

Le jury sera ainsi composé :

- **M. FURBER ALAIN, Professeur des univ - Praticien hosp**
CHU Angers - ANGERS
- **MME GILARD MARTINE, Professeur des univ - Praticien hosp**
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **M. LE TOURNEAU THIERRY, Professeur des univ - Praticien hosp**
Institut du Thorax - NANTES
- **M. MANSOURATI JACQUES, Professeur des univ - Praticien hosp**
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **M. TRIBOUILLOY CHRISTOPHE, Professeur des univ - Praticien hosp**
CHU Amiens-Picardie - Site Sud - AMIENS

A BREST, le 16 novembre 2018

Le Président de l'Université
de Bretagne Occidentale,

M. GALLOU

Soutenance pour l'obtention du diplôme d' **Habilitation à Diriger des Recherches**

Florent LE VEN

Discipline CARDIOLOGIE (sous-section 51-02)

Université de Bretagne Occidentale

Date de Soutenance : 26 Novembre 2018

Membres du jury

| | | |
|-------------------------------|------------|------------------------------------|
| Alain Furber | Rapporteur | Professeur des Universités, Angers |
| Thierry Le Tourneau | Rapporteur | Professeur des Universités, Nantes |
| Christophe Tribouilloy | Rapporteur | Professeur des Universités, Amiens |
| Martine Gilard | | Professeur des Universités, Brest |
| Jacques Mansourati | | Professeur des Universités, Brest |

RESUME

Les travaux de recherche présentés sont consacrés aux pathologies valvulaires cardiaques, et plus particulièrement à l'application de l'imagerie cardiaque multimodale dans ce domaine. Les études sont issues de collaborations multidisciplinaires, nationales et internationales et s'organisent autour de trois thèmes principaux :

1. Les valvulopathies associées au benfluorex :

Les anorexigènes contenant de la fenfluramine furent retirés du marché en 1997. Néanmoins, certains dérivés comme par exemple le benfluorex, « Mediator », sont restés en vente. En décembre 2009 l'Agence Européenne du Médicament a recommandé l'arrêt de commercialisation de ce dernier, à la suite de la mise en évidence d'une association avec l'apparition d'hypertension pulmonaire et de valvulopathies. Un de nos travaux de recherche sur le sujet a consisté en la collection et l'analyse de données cliniques, échographiques et histologiques, des premiers patients identifiés comme étant potentiellement atteints de valvulopathies associées au benfluorex. Grâce à ce travail, nous avons pu décrire les critères d'imagerie et les signes histologiques évocateurs de la pathologie, qui ont servi pour l'identification de nouveaux cas et aidé les travaux de recherche ultérieurs sur le sujet.

Quelques années plus tard, nous avons publié une étude épidémiologique en collaboration avec l'équipe du Professeur Porcher du Centre d'Épidémiologie Clinique de l'Université Paris Descartes,

qui montrait que la prévalence de valvulopathies rhumatismale était probablement très faible dans la population de patients ayant été exposés au benfluorex, et qu'il ne fallait donc pas conclure à l'étiologie rhumatismale avant d'avoir évoqué d'autres causes, notamment médicamenteuses.

2. La sténose valvulaire aortique :

La sténose aortique (SA) est la maladie valvulaire cardiaque ayant la plus forte prévalence dans les pays occidentaux. Il a été montré que les patients présentant à la fois une SA en bas débit (c'est-à-dire un volume d'éjection bas), une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée et un gradient de pression entre le ventricule et l'aorte abaissé avaient un pronostic péjoratif, avec un risque opératoire majoré lorsqu'ils subissaient un remplacement valvulaire chirurgical. Il a aussi été récemment démontré que, dans le contexte de la SA, un bas débit peut survenir alors que la FEVG est normale, et que ces patients avaient un meilleur pronostic lorsqu'ils se faisaient opérer par rapport au traitement médical, bien qu'ils subissent une mortalité opératoire plus élevée que les patients présentant un volume d'éjection normal et gradients élevés. De plus, cette situation de bas débit est source d'incertitude quant à la réelle sévérité de la sténose.

Ces problématiques sont à l'origine des travaux réalisés au sein de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ) sous la direction de Philippe Pibarot. Ces recherches mettent en valeur le rôle central du débit cardiaque dans la SA, avec des implications dans le diagnostic, le pronostic, la stratification du risque et les décisions thérapeutiques qui en découlent.

Nous avons montré que le volume d'éjection ventriculaire gauche indexé à la surface corporelle, qui est mesuré en routine clinique et qui permet d'estimer ce débit, doit être pris en compte lors de toute évaluation de patient présentant une SA.

3. Intérêt de l'imagerie multimodale dans l'évaluation des valvulopathies :

Des collaborations avec des ingénieurs et des physiciens spécialisés en résonance magnétique, ont abouti à des publications sur l'évaluation des insuffisances aortiques après implantation de valve aortique percutanée. Les résultats montraient que l'IRM était plus reproductible et prédisait mieux les événements indésirables que l'échocardiographie. Nous nous sommes aussi intéressés à la comparaison de l'évaluation des SA par IRM et nous avons trouvé des éléments expliquant les différences de valeurs obtenues par rapport à l'échocardiographie (comme la vorticité du flux). Nous avons aussi travaillé sur de nouveaux paramètres d'imagerie, comme la détermination de la charge de travail du ventricule gauche et l'analyse de la cinétique d'ouverture et de fermeture de la valve aortique dans la SA, qui pourraient s'avérer utiles dans le futur pour mieux quantifier la sévérité de la SA, et mieux anticiper le pronostic des patients. Nous avons aussi montré avec l'équipe d'anatomopathologie de l'IUCPQ qu'il était possible d'identifier précisément la composition des valves aortiques (tissus fibreux, calcique et adipeux) par IRM, ex-vivo.

Des travaux communs avec des chirurgiens vasculaires, des radiologues du CHRU de Brest et des ingénieurs spécialisés en traitement du signal et en biomécanique du LaTIM (INSERM U1101) de l'Université de Bretagne Occidentale ont abouti à un travail montrant l'importance des déformations au niveau des ostia des vaisseaux supra-aortiques durant le cycle cardiaque, ce qui pourrait avoir un impact lors de la conception des prothèses vasculaires qui sont implantées dans cette zone.