



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **17 novembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur HARBAOUI Brahim**

Titre de la thèse : « *Rigidité artérielle, physiologie et pertinence des actes en cardiologie interventionnelle* »

Résumé



Mon activité de recherche s'articule autour de la « rigidité vasculaire en cardiologie interventionnelle et en soins intensifs cardiologiques » et est en lien direct avec mon activité clinique. La rigidité vasculaire se définit comme la résistance à la déformation ; elle est inversement proportionnelle à la compliance qui correspond à une variation de volume sur une variation de pression.

J'ai étudié le concept de rigidité vasculaire dans le domaine de la cardiologie interventionnelle en développant principalement 2 axes : Valvulaire et Coronaire. Le fil conducteur de ma recherche est de mieux comprendre la physiopathologie afin d'améliorer la qualité des soins. Exerçant une spécialité avec des actes invasifs, ces axes de recherche permettent d'enrichir la réflexion sur la pertinence des soins, plus précisément la pertinence des actes.

1- Axe valvulaire

J'ai étudié l'impact de la rigidité artérielle estimée par le volume scanographique de calcifications de l'aorte chez les patients présentant un rétrécissement aortique serré et traités par prothèse valvulaire aortique TAVI (Transcatheter Aortique Valve Implantation). L'hypothèse était qu'une fois l'obstacle valvulaire levé, le cœur devait faire face à un nouvel obstacle vasculaire, l'aorte si elle était rigide. L'étude « proof of concept » a été publiée en 2015 et montrait une augmentation des événements

cardiovasculaires chez les patients avec aorte thoracique ascendante calcifiée(1). Ceci a été confirmé par un travail complémentaire qui étudiait le volume de calcifications sur la totalité de l'aorte avec un suivi plus long des patients traités par TAVI(2).

Ces travaux monocentriques ont été complétés par l'étude multicentrique C4CAPRI développant un score de risque de mortalité incluant les calcifications de l'aorte mesurées semi automatiquement, le CAPRI Score(3). En plus de prédire la mortalité, le CAPRI Score permet de prédire les hospitalisation pour insuffisance cardiaque(4). Aussi, l'impact des calcifications de l'aorte et des calcification de la valve aortique est différent chez les patients présentant un rétrécissement aortique serré à haut et à bas gradient valvulaire aortique(5).

L'idée derrière ces travaux est de pouvoir mieux cibler les patients qui bénéficient du TAVI et d'éviter de réaliser des interventions futiles. Ces dernières consomment les ressources médico-économiques en plus de poser des questions éthiques en terme de service rendu au patient.

2- Axe coronaire/Physiologie coronaire

Lors de travaux épidémiologiques (bases de données de patients hypertendus et de patients ayant présentés un infarctus du myocarde), j'ai étudié l'impact de la rigidité vasculaire estimée par la pression pulsée sur la mortalité sur la récurrence d'infarctus du myocarde(6,7). Une association entre la rigidité vasculaire (aortique) et la survenue d'un infarctus du myocarde (rupture de plaque d'athérome coronaire) a été mise en évidence. Afin de mieux comprendre la genèse de l'infarctus du myocarde (la rupture de plaque d'athérome), j'ai pu développer et breveter une méthode de mesure de la rigidité coronaire, la vitesse de l'onde de pouls coronaire (VOPc) (8). J'ai montré que les patients présentant un infarctus du myocarde avaient des artères coronaires plus compliantes que ceux ayant une coronaropathie stable. Ceci pourrait avoir une implication clinique majeure en termes de compréhension et de prévention des maladies coronaires. Ce travail a été récompensé par le 1^{er} Prix jeune chercheur de la Société Française de Cardiologie en 2017. En recherche fondamentale chez l'animal, en collaboration avec l'école Vetagro-Sup, j'ai testé cette VOPc dans plusieurs conditions hémodynamiques(9). Afin de poursuivre le développement de ce nouveau paramètre physiologique coronaire, nous avons monté une start-up « i-COR technologies » dont l'objectif est de développer une interface mesurant la VOPc. Nous

avons obtenu 290 K Euros de financements pour le développement de cette start-up. Par ailleurs, j'ai participé à une réflexion sur les paramètres physiologiques coronaires permettant de juger du caractère ischémiant ou non d'une sténose coronaire(10). Dans cette lignée, j'ai pu lancer l'étude COREYE (Can we predict COronary Resistance by EYE examination) financée à hauteur de 250 K Euros par la Fédération Française de Cardiologie. Ce travail évalue la corrélation entre les paramètres physiologiques coronaires et oculaires en fonction de données cliniques telles que les facteurs de risques cardiovasculaires, l'hypothèse étant de pouvoir prédire une atteinte de la microcirculation coronaire de façon non invasive en étudiant l'œil.

3- Perspectives

Concernant l'axe valvulaire nous avons pour projet de construire un score de risque basé sur scanner pré-TAVI utilisant l'intelligence artificielle. Ce score de risque inclura le volume de calcification de l'aorte et d'autres paramètres tels les calcifications valvulaires aortique et de l'anneau mitrale. Il pourra facilement être implémenté sur d'autres centres de cardiologie interventionnelle et fera l'objet d'une étude de large ampleur.

Concernant l'axe coronaire, via la start-up I-COR technologies, nous souhaitons mettre au point un guide coronaire capable de mesurer la VOPc. En parallèle, je poursuis l'étude COREYE dont les premières analyses devraient être disponibles en 2022.

Références

1. **Harbaoui B**, Courand PY, Charles P et al. Aortic calcifications present the next challenge after TAVR. J Am Coll Cardiol 2015;65:1058-60.
2. **Harbaoui B**, Montoy M, Charles P et al. Aorta calcification burden: Towards an integrative predictor of cardiac outcome after transcatheter aortic valve implantation. Atherosclerosis 2016;246:161-8.
3. Lantelme P, Eltchaninoff H, Rabilloud M**Harbaoui B** Development of a Risk Score Based on Aortic Calcification to Predict 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:123-132.
4. **Harbaoui B**, Durand E, Dupre M et al. Significance of the CAPRI risk score to predict heart failure hospitalization post-TAVI: The CAPRI-HF study. Int J Cardiol 2019;296:98-102.
5. **Harbaoui B**, Ghigo N, Bousset L et al. Prognostic significance of vascular and valvular calcifications in low- and high-gradient aortic stenosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2021.

6. **Harbaoui B**, Courand PY, Milon H et al. Association of various blood pressure variables and vascular phenotypes with coronary, stroke and renal deaths: Potential implications for prevention. *Atherosclerosis* 2015;243:161-8.
7. **Harbaoui B**, Nanchen D, Lantelme P et al. Prognostic value of pulse pressure after an acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2018;277:219-226.
8. **Harbaoui B**, Courand PY, Cividjian A, Lantelme P. Development of Coronary Pulse Wave Velocity: New Pathophysiological Insight Into Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
9. Cividjian A, **Harbaoui B**, Chambonnet C et al. Comprehensive assessment of coronary pulse wave velocity in anesthetized pigs. *Physiol Rep* 2020;8:e14424.
10. Garcia D, **Harbaoui B**, van de Hoef TP et al. Relationship between FFR, CFR and coronary microvascular resistance - Practical implications for FFR-guided percutaneous coronary intervention. *PLoS One* 2019;14:e0208612.

Brevets

- n° EP16305641.9 déposée le 02/06/2016, Pierre LANTELME, **Brahim HARBAOUI**, Andrei CIVIDJIAN, UCBL, HCL, PULSALYS. SYSTEME DE DETERMINATION D'UNE VITESSE D'ONDE DE POULS CORONAIRE. Brevet délivré en UE réf. EP3251591.
- n° EP18205481.7 déposée le 09/11/2018, Pierre LANTELME, Andrei CIVIDJIAN, **Brahim HARBAOUI**, UCB, HCL, PULSALYS. SYSTEME DE DETERMINATION D'UNE VITESSE D'ONDE DE POULS ARTERIELLE. <https://patents.google.com/patent/US20200178816A1/en>