



A. HAGEGE

## Régénération myocardique et génétique : quoi de neuf ?

### THERAPIE CELLULAIRE EN POST-INFARCTUS : L'HEURE EST AUX REMISES EN QUESTIONS

Les approches par thérapie cellulaire des maladies cardiovasculaires se heurtent aujourd'hui à de nombreux doutes et controverses. Si certains scientifiques maintiennent que les cellules souches issues de la moelle osseuse sont multipotentes et peuvent se transformer en cardiomyocytes (phénomène de transdifférenciation) ou en cellules vasculaires [1], il semble certain que ce phénomène, s'il existe, est très limité [2].

En dépit de ces limites, la thérapie cellulaire améliore la fonction cardiaque après infarctus, que les cellules souches proviennent de la moelle osseuse ou du muscle squelettique adulte (myoblastes squelettiques).

Mais d'importantes questions cliniques restent aujourd'hui sans réponses :

- quel est le moment idéal pour la thérapie cellulaire dans les cardiopathies ischémiques : l'infarctus aigu, l'insuffisance cardiaque ou les deux ?
- quelle est la source optimale de cellules à utiliser ?
- quelle est la voie d'administration optimale ?

### DE NOUVEAUX TYPES DE CELLULES SOUCHES

Plusieurs études expérimentales ont, à côté des cellules souches médullaires et des myoblastes squelettiques, utilisé de nouvelles sources de cellules multipotentes telles que les cellules issues du liquide amniotique, du tissu adipeux, ou spermatique [3-5]. Les cellules spermatogoniques ont ainsi un potentiel de différenciation similaire aux cellules embryonnaires, pouvant se transformer en cardiomyocytes fonctionnels. La prédifférenciation peut faciliter l'incorporation de cellules embryonnaires dans le myo-

carde, mais persistent les problèmes immunologiques et éthiques. Le tissu cardiaque humain adulte obtenu à partir de biopsies atriales peut être une autre source de cellules souches multipotentes, et les cellules souches dérivées de l'épicaire humain diminuent le remodelage post-infarctus dans des modèles animaux. Si la plupart des cellules souches ne se transforment pas en cardiomyocytes, leur bénéfice pourrait être médié par des effets paracrines. D'autres ont proposé de cibler la matrice extra-cellulaire plutôt que la régénération cellulaire, et montré que l'injection en post-infarctus de matrices biocompatibles (alginate) atténue le remodelage ventriculaire gauche et améliore les fonctions systolique et diastolique après infarctus du myocarde [6].

### MYOBLASTES ET CARDIOMYOPATHIE ISCHEMIQUE : DES RESULTATS DECEVANTS OU PROMETTEURS ?

Les résultats de l'étude multicentrique européenne MAGIC, coordonnée par Ph. Menasché en France, ont été présentés lors du congrès de l'American Heart Association en novembre 2006. Il faut rappeler qu'il s'agit de la première étude randomisée vs placebo en aveugle initiée en thérapie cellulaire dans ce domaine. Ce sont 97 patients qui ont été inclus dans cette étude, tous ayant un infarctus de plus de 3 mois, une fraction d'éjection inférieure à 35 %, une indication à pontages aorto-coronaires dans des territoires autres que la zone susceptible de recevoir les cellules. Les cellules ont été obtenues 3 semaines avant le geste chirurgical par biopsie musculaire du vaste externe, les myoblastes squelettiques étant alors isolés et mis en culture. Les patients ont été randomisés en trois groupes : placebo recevant le milieu de culture seul, faible dose de cellules (400 millions) et forte dose de cellules (800 millions), injectées dans une trentaine de sites dans et autour de la cicatrice d'infarctus.

Les principaux objectifs de l'étude étaient d'évaluer la sécurité (événements cardiaques majeurs définis par la survenue de décès toutes causes : infarctus, insuffisance cardiaque, mort subite res-

suscitée ou AVC, arythmies ventriculaires) et l'efficacité de la procédure. Pour ce qui concerne les arythmies ventriculaires, le décompte en a été simplifié par l'implantation d'un défibrillateur automatique chez tous les patients avant la sortie de l'hôpital. Le critère primaire d'efficacité, échocardiographique, a été la récupération de contractilité des segments akinétiques et greffés à 6 mois, ainsi que l'amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les modifications de volumes ventriculaires échographiques ont représenté un critère secondaire d'efficacité.

Si le critère primaire d'efficacité n'est pas atteint, on note une amélioration de la fraction d'éjection isotopique, mesurée chez la moitié des patients dans le groupe forte dose, de 3 % en valeur absolue par rapport au groupe placebo, chiffre comparable à ceux obtenus dans les études positives menées avec les cellules médullaires. Il existe un effet très net anti-remodelage ventriculaire gauche avec une diminution franche des volumes ventriculaires télédiastoliques et télésystoliques dans le groupe forte dose, résultats significatifs et comparables à ceux obtenus avec les bêtabloquants, les IEC ou la resynchronisation ventriculaire chez l'insuffisant cardiaque (alors que ces patients recevaient à l'inclusion un traitement médical optimal).

L'autre résultat majeur est l'absence d'effet proarythmique franc sur les 6 mois, ou d'excès d'effets secondaires graves à 6 mois dans les groupes traités. Loin de clore le débat sur l'utilité des myoblastes squelettiques dans ce contexte, cette étude, bien que négative sur le critère principal, démontre des effets structurels bénéfiques sans surcroît de risque majeur. Il faut souligner qu'elle a été conçue il y a déjà 5 ans, et que l'on connaît depuis le très fort taux de décès cellulaire après injections, phénomène qui peut être limité par l'utilisation de matrices biocompatibles co-injectées avec les myoblastes.

#### MOELLE OSSEUSE ET INFARCTUS AIGU : "MIXED RESULTS FROM MIXED CELLS"

En ce qui concerne les essais cliniques menés avec les cellules souches médullaires dans le post-infarctus, plusieurs publications donnent des résultats mitigés. Janssen a randomisé 67 patients [7] dans les 24 heures d'un infarctus du myocarde pour recevoir soit des cellules souches médullaires autologues prélevées par aspiration de moelle, soit un placebo avec une évaluation à 4 mois par IRM. Si l'on note une diminution de la taille de l'infarctus et une amélioration de la fonction régionale dans le groupe traité, il n'y a aucune différence en termes de fraction d'éjection ventriculaire gauche entre les groupes.

L'étude allemande REPAIR-AMI [8] a testé l'administration intracoronaire de cellules progénitrices autologues prélevées à la moelle osseuse 3 à 7 jours après un infarctus reperfusé chez 204 patients ; on note une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à 4 mois plus importante dans le groupe traité que dans le groupe placebo (+5,5 % vs +3 %), les patients ayant la fraction d'éjection la plus basse au moment de l'infarctus en bénéficiant le plus. A un an, on note également une diminution des décès, récurrences d'infarctus et recours à revascularisation dans le groupe traité.

L'étude BOOST menée chez 60 patients randomisés en deux groupes : l'un pour recevoir des cellules souches médullaires autologues par voie intracoronaire environ 5 jours après infarctus reperfusé, l'autre en groupe contrôle, retrouve une amélioration de la fraction d'éjection IRM dans le groupe traité à 6 mois mais pas à 18 mois [9], suggérant une accélération de la récupération de fonction ventriculaire gauche mais un effet nul à long terme.

Ainsi, en ce qui concerne les cellules souches médullaires, les résultats semblent un peu mitigés, cela étant probablement lié aux différentes préparations cellulaires utilisées (moelle totale, cellules progénitrices...), et à l'heure actuelle, on note comme des "mixed results from mixed cells" [10].

#### CELLULES SOUCHES MEDULLAIRES DANS D'AUTRES INDICATIONS

Dans une étude allemande, 75 patients ayant une cardiopathie ischémique stable avec des antécédents d'infarctus de plus de 3 mois ont reçu un placebo, des cellules progénitrices circulantes autologues, ou des cellules souches médullaires par cathétérisme de l'artère coronaire suppléant la zone ventriculaire la plus dyskinétique. A 3 mois, l'amélioration de la FEVG est plus importante chez les patients traités par cellules médullaires (+2,9 %) que dans les autres cas (-0,4 % et -1,2 %).

Il est paradoxal de noter que l'injection intramyocardique directe de cellules souches médullaires autologues en peropératoire améliore la fonction régionale mais pas la fonction globale dans une étude clinique randomisée et contrôlée [11]. Dans une étude échographique en ouvert en post-infarctus chronique utilisant des injections intra-cellulaires de cellules mononucléées médullaires, on note une amélioration tout juste significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche dans le groupe cellules (+5 %), alors qu'on ne note pas d'amélioration dans le groupe placebo [12].

L'étude PROTECT-CAD est une étude randomisée utilisant des cellules médullaires mononucléées injectées par voie endomyocardique percutanée chez les patients coronariens sévères angineux réfractaires hors recours chirurgical. On note une amélioration significative à 6 mois de la durée d'effort, critère principal d'évaluation [13].

## GENETIQUE DES VALVULOPATHIES

Si les essais de thérapie génique semblent bien marquer pour longtemps le pas, la génomique est une stratégie devenue clé pour le diagnostic, le pronostic et la prise en charge des pathologies cardiovasculaires. L'équipe de Nantes publie coup sur coup deux découvertes importantes dans les valvulopathies familiales.

Le gène codant pour la filamine A est en cause dans les dystrophies valvulaires familiales d'allure myxoïde, mitrale ou aortique. Le gène est situé sur le chromosome Xq28. La pénétrance de la maladie est complète chez l'homme et incomplète chez la femme, les femmes étant modérément affectées et la sévérité de la maladie étant hautement variable parmi les porteurs de la mutation morbide. La filamine A a un rôle structural au niveau du cytosquelette. Elle est impliquée dans de nombreuses voies de signalisation cellulaire et pourrait intervenir en contribuant au développement des modifications myxoïdes des valves cardiaques par la régulation du TGF- $\beta$  [14].

La même équipe, à partir de 2 527 patients consécutifs opérés pour RA en 10 ans, démontre une distribution très hétérogène des RA dans la région ouest de la France avec une fréquence moyenne dans la population de 1,13 pour 1 000 à 9,38 pour 1 000, et démontre, à partir de cette population à très faible mobilité, une transmission familiale de la maladie.

## INSUFFISANCE CARDIAQUE FAMILIALE

Mais les données ne s'arrêtent pas aux maladies valvulaires, et l'insuffisance cardiaque pourrait aussi être transmise génétiquement. Ainsi, Lee [15] démontre chez 1 497 participants de l'étude de Framingham suivis 20 ans que les 458 participants ayant au moins un parent insuffisant cardiaque ont plus fréquemment une hypertrophie ventriculaire gauche (27 % vs 17 %), une dilatation du ventricule gauche (23 % vs 19 %), une dysfonction ventriculaire gauche systolique (6 % vs 3 %), et cela surtout si l'étiologie d'insuffisance cardiaque est ischémique (risque relatif multiplié par 2,6).

Ainsi, un antécédent parental d'insuffisance cardiaque, particulièrement d'origine ischémique, est un facteur de risque indépendant d'insuffisance cardiaque. Ce risque est indépendant des autres facteurs de risque et renforce les recommandations actuelles concernant la surveillance et la prise en charge des patients à haut risque d'insuffisance cardiaque. ■

## BIBLIOGRAPHIE

1. ANVERSA P, LERI A, KAJSTURA J. Cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1769-76.
2. MURRY CE, REINECKE H, PABON LM. Regeneration gaps: observations on stem cells and cardiac repair. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1777-85.
3. NESHAT VAHID S. Amniotic fluid derived stem cells for cardiac therapeutics. Congrès de l'ESC, Barcelone, 2006.
4. MADONNA R. The murine abdominal adipose stromal cell compartment supports the differentiation into endothelial, but not into hematopoietic progenitor cells. Congrès de l'ESC, Barcelone, 2006.
5. HASENFUSS G. Cardiac cell generation from mouse adult spermatogonial stem cells. Congrès de l'ESC, Barcelone, 2006.
6. LANDA N. Novel injectable alginate scaffold attenuates progressive infarct expansion and preserves left ventricular systolic and diastolic function late after myocardial infarction. Congrès de l'ESC, Barcelone, 2006.
7. JANSSENS S, DUBOIS C, BOGAERT J, THEUNISSEN K, DEROOSE C, DESMET W, KALANTZI M, HERBOTS L, SINNAEVE P, DENS J, MAERTENS J, RADEMAKERS F, DYMARKOWSKI S, GHEYSENS O, VAN CLEEMPUT J, BORMANS G, NUYTS J, BELMANS A, MORTELMANS L, BOOGAERTS M, VAN DE WERF F. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 113-21.
8. SCHACHINGER V, ERBS S, ELSASSER A, HABERBOSCH W, HAMBRECHT R, HOLSCHERMANN H, YU J, CORTI R, MATHEY DG, HAMM CW, SUSELBECK T, ASSMUS B, TONN T, DIMMELER S, ZEIHNER AM. REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1210-21.
9. MEYER GP, WOLLERT KC, LOTZ J, STEFFENS J, LIPPOLT P, FICHTNER S, HECKER H, SCHAEFER A, ARSENEV L, HERTENSTEIN B, GANSER A, DREXLER H. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation*, 2006; 113: 1287-94.
10. ROSENZWEIG A. Cardiac cell therapy-mixed results from mixed cells. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1274-7.
11. HENDRIKX M, HENSEN K, CLJSTERS C, JONGEN H, KONINCKX R, BIJNENS E, INGELS M, JACOBS A, GEUKENS R, DENDALE P, VIJGEN J, DILLING D, STEELS P, MEES U, RUMMENS JL. Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial. *Circulation*, 2006; 114 (1 Suppl.): I101-7.
12. MOCINI D, STAIBANO M, MELE L, GIANNANTONI P, MENICHELLA G, COLIVICCHI F, SORDINI P, SALERA P, TUBARO M, SANTINI M. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*, 2006; 151: 192-7.
13. HUNG-FAT TSE *et al.* Prospective Randomized Trial of Direct Endomyocardial Implantation of Bone Marrow Cells for Therapeutic Angiogenesis in Coronary Artery Diseases (PROTECT-CAD). Congrès de l'ACC, 2006.
14. KYNDT F, GUEFFET JP, PROBST V, JAAFAR P, LEGENDRE A, LE BOUFFANT F, TOQUET C, ROY E, MCGREGOR L, LYNCH SA, NEWBURY-ECOB R, TRAN V, YOUNG I, TROCHU JN, LE MAREC H, Schott JJ. Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. *Circulation*, 2007; 115: 40-9.
15. LEE DS, PENCINA MJ, BENJAMIN EJ, WANG TJ, LEVY D, O'DONNELL CJ, NAM BH, LARSON MG, D'AGOSTINO RB, VASAN RS. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *N Engl J Med*, 2006; 355: 138-47.