

# Thérapie cellulaire en cardiologie : quoi de neuf ?



→ **A. HAGEGE**

Pôle Cardiologique,  
Hôpital Européen Georges  
Pompidou, PARIS.

**L**a thérapie cellulaire marque aujourd'hui le pas. Après plus de 15 ans d'études expérimentales, puis ces dernières années de multiples études cliniques de phase II menées avec différentes préparations cellulaires, l'efficacité de ce type de procédure et surtout sa relevance clinique posent aujourd'hui problème.

### Situation du problème

Le but initial de la thérapie cellulaire en cardiologie est le renouvellement du "pool" de cellules contractiles, les cardiomyocytes, lorsque ce "pool" est fortement appauvri, comme c'est le plus souvent le cas après un infarctus du myocarde étendu. C'est donc dans

le cadre de l'infarctus chronique, à fonction ventriculaire gauche altérée, que les espoirs se sont d'abord portés, afin d'améliorer la fonction ventriculaire gauche par transplantation cellulaire. Par extension par la suite, c'est dans le cadre de l'infarctus aigu que les travaux de thérapie cellulaire ont visé à protéger le pool de cellules contractiles, à préserver la vascularisation artérielle, voire à renouveler rapidement le "pool" cellulaire ou le "pool" vasculaire par la procédure.

### Types cellulaires

La plupart des travaux ont porté sur des cellules souches, c'est-à-dire des cellules susceptibles de maturation et de division, en culture ou *in vivo*, et de donner naissance à des cellules cardiaques, quelles qu'elles soient.

#### 1. Cellules souches musculaires squelettiques

Dans un premier temps, on a pensé que les cellules souches musculaires squelettiques autologues (ou myoblastes) facilement accessibles par simple biopsie musculaire, d'expansion facile en culture, très résistantes à l'ischémie, pouvaient donner naissance à des cellules musculaires capables de se contracter de manière synchrone au tissu hôte. Il est apparu secondairement que ce n'était jamais le cas, et que ces cellules souches greffées donnaient naissance *in vivo* à des fibres musculaires squelettiques au sein du tissu cardiaque, et que surtout

ces cellules étaient incapables de se contracter de manière synchrone avec le tissu hôte en l'absence de protéines des jonctions intercellulaires (entre le tissu transplanté et le tissu hôte).

#### 2. Cellules souches médullaires

Dans un second temps, on s'est intéressé aux cellules souches issues de la moelle osseuse, facilement accessibles elles aussi par ponction médullaire à la crête iliaque, et notamment aux cellules souches mononucléées que l'on peut obtenir après filtration de la moelle et qui peuvent être utilisées en greffe autologue après une courte préparation, notamment en phase aiguë d'infarctus. Différents types de progéniteurs endothéliaux ont été utilisés, leur identification passant par différents marquages (CD 34+, CD 33+...).

On a cru pendant longtemps que, sous l'effet de l'activation importante des cytokines sécrétées en phase aiguë d'infarctus, ces cellules souches mononucléées (progéniteurs endothéliaux ou cellules souches hématopoïétiques) pouvaient se transformer en cellules endothéliales et former des néovaisseaux, voire même donner naissance à des cardiomyocytes. Il s'est là encore révélé que ces hypothèses étaient fausses et que les cellules mononucléées de la moelle osseuse ont au mieux un effet minime sur la vascularisation myocardique.

L'espoir s'est alors porté sur d'autres cellules souches médullaires dites

mésenchymateuses, cellules de soutien donnant normalement naissance aux ostéocytes et chondrocytes ; mais, là encore, l'existence d'une transformation en cardiomyocytes *in vivo* n'a pu être démontrée de manière certaine, et, si le phénomène existe, il est probablement très marginal.

### 3. Autres cellules souches

D'autres cellules ont été utilisées expérimentalement, notamment les cellules souches issues du cordon ombilical ou du tissu adipeux (qui se transformeraient au mieux en cellules musculaires lisses).

### 4. Cellules souches cardiaques

Plus récemment, l'existence de cellules souches cardiaques présentes dans le cœur adulte a été suggérée par quelques équipes. A l'encontre du dogme selon lequel le cœur serait un organe en phase de différenciation terminale très vite après la naissance, il apparaît qu'il existe un très faible pourcentage (inférieur à 1 %) de renouvellement du "pool" cardiomyocytaire à l'âge adulte, cela représentant une quantité de cellules souches beaucoup trop faible pour pouvoir espérer une régénération cardiomyocytaire ayant un impact clinique (qui n'est d'ailleurs pas observée après infarctus du myocarde). Certains ont cependant proposé de les prélever par voie transjugulaire par une simple biopsie ventriculaire droite, d'isoler et mettre en culture ces cellules souches et de les réinjecter ensuite en intramyocardique pendant une chirurgie de pontage.

Si cette procédure paraît très séduisante, notamment en raison de la possibilité d'utiliser ces tissus en greffe autologue, ces cellules souches n'ont pas été retrouvées par des équipes indépendantes dans des fragments de myocarde humains sur la base des marqueurs définis dans la littérature. Il semble bien que ces cellules ne

soient identifiables que dans les tous premiers mois de la vie, et qu'ensuite elles disparaissent progressivement, rendant leur utilisation clinique humaine très hypothétique, voire utopique. L'intérêt actuel s'oriente vers des cellules susceptibles de se transformer réellement en cardiomyocytes si on leur en donne les moyens (notamment environnementaux).

### 5. Cellules pluripotentes induites (iPS)

Les iPS ont été décrites en 2006 au Japon : à partir de fibroblastes cutanés de souris adultes, on peut obtenir des iPS en transfectant par des rétrovirus porteurs de gènes codant pour 4 facteurs de transcription normalement exprimés dans les cellules embryonnaires (Oct4, Sox2, Klf4, C-myc). Elles possèdent des propriétés proches de celles des cellules souches embryonnaires, et peuvent donner naissance à tous les tissus de l'organisme. Différents types de cellules adultes ont pu être ainsi reprogrammés vers des iPS comme les fibroblastes, les kératinocytes ou les cellules sanguines, incluant des cellules de patients présentant toute une série de pathologies neurodégénératives ou héréditaires. Outre l'intérêt d'obtenir ces cellules iPS pour la recherche, elles ont été bien sûr proposées pour régénérer le "pool" cardiomyocytaire. L'intérêt est de pouvoir les utiliser en greffe autologue et de ne pas créer les problèmes éthiques liés au recueil de cellules souches embryonnaires.

Cependant, plusieurs problèmes potentiels spécifiques à l'utilisation des iPS ont été soulignés : reprogrammation incomplète ou aberrante, utilisation de rétrovirus potentiellement dangereux, très faible rendement de la technique, possibilité de formation de tumeur pour les cellules les plus indifférenciées, doute sur le fait que ces cellules souches reproduisent de vraies cellules souches embryonnaires.

res. Il apparaît donc que l'application de ces procédures à la régénération myocardique reste pour l'instant au mieux lointaine.

### 6. Cellules souches embryonnaires humaines (HESC)

Les HESC sont les cellules qui aujourd'hui sont promises au plus bel avenir dans ce domaine. Elles sont dérivées du blastocyste, 4 à 6 jours après fécondation réalisée dans le cadre d'une aide à la procréation. Lorsque ces embryons ne font pas l'objet d'un projet parental, ils peuvent, après accord du couple et après un délai légal de 5 ans, être utilisés à des fins de recherche sous contrôle de l'Agence de la Biomédecine. Il s'agit de cellules pluripotentes capables d'être orientées *in vitro* vers de multiples types cellulaires et notamment, grâce à des procédures validées chez l'animal et chez l'Homme, vers un phénotype cardiomyocytaire.

Les études expérimentales montrent que ces cellules correctement pré-orientées *in vitro* finissent par se transformer en cardiomyocytes *in vitro* (ce qui n'est pas le but), mais surtout *in vivo* en exprimant les protéines des jonctions intercellulaires permettant un couplage électrique avec le tissu hôte. De nombreux problèmes restent encore en suspens, éthiques et d'approvisionnement, mais aussi risque de tératome lorsqu'elles sont implantées à un stade peu différencié (d'où l'importance de ne conserver que les cellules orientées vers la lignée cardiaque), ou de rejet (il s'agit d'une greffe allogénique, même si les réactions de rejet seront probablement moins importantes qu'avec des cellules adultes).

### Voies d'administration

La méthode optimale d'administration de ces cellules reste très discutée.

>>> **L'injection directe intramyocardique** à l'aiguille a été proposée initialement, qu'il s'agisse des myoblastes squelettiques ou des cellules médullaires, en sachant que ces injections directes dans des zones de fibrose post-infarctus sont souvent peu efficaces, avec un taux de mortalité cellulaire qui excède 95 % dans les premières 24 heures par dégâts mécaniques, apoptose, inflammation...

>>> **Les injections par voie intraveineuse ou voie intracoronaire** sont possibles pour les cellules de petite taille comme les cellules mononucléées de la moelle, mais là encore, même par voie intraveineuse, même si le phénomène de "homing" n'est pas à négliger (les cellules allant préférentiellement dans les tissus dans lesquels l'activation des cytokines est la plus importante, en l'occurrence le tissu cardiaque en phase aiguë d'infarctus), on retrouve des cellules en grande quantité ailleurs que dans l'organe cible, au niveau du foie, du poumon... Même par voie intracoronaire, une partie de ces cellules est retrouvée dans le sang veineux coronaire et échappe au tissu cible. Il faut donc injecter un très grand nombre de cellules pour espérer en avoir un petit nombre dans le tissu cible, et d'autre part, plus l'administration est proche du tissu cible, plus elle est potentiellement efficace.

>>> On s'oriente aujourd'hui vers la mise en place de **patches cellularisés** au contact de la zone fibreuse post-infarctus afin d'améliorer le rendement de la thérapie cellulaire.

>>> Même si l'administration par injection endocardique guidée par des systèmes cartographiques (NOGA) a été proposée, **les administrations intramyocardiques ou par patch** nécessitent en général un abord direct du cœur par sternotomie et donc ne sont envisageables que lorsque est

prévu dans le même temps un geste coronaire ou valvulaire.

## Etudes cliniques

Les études cliniques sont aujourd'hui moins nombreuses qu'il y a quelques années durant lesquelles plusieurs études de phase II utilisant notamment des myoblastes squelettiques ou des cellules souches médullaires avaient été menées en Europe et aux Etats-Unis. Ces études avaient été beaucoup soutenues par de nouvelles "start-up" de biotechnologies qui pensaient pouvoir commercialiser rapidement des produits de thérapie cellulaire dans le post-infarctus aigu ou dans les cardiomyopathies ischémiques. Ces études marquent le pas en raison du caractère décevant de leurs résultats, soit négatifs, soit très faiblement positifs (amélioration très modérée de la fonction ventriculaire gauche dont la relevance clinique reste à démontrer), soit très discordants d'une étude à l'autre.

### 1. Myoblastes squelettiques autologues

Ils ont été utilisés dans les cardiomyopathies ischémiques à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée, en injections directes intramyocardiques. L'étude de phase II MAGIC, menée en France sur près de 100 patients qui subissaient dans le même temps un pontage aorto-coronaire, contrôlée, randomisée, en aveugle versus placebo, a montré que cette procédure n'améliorait pas à 6 mois la FEVG, critère principal d'évaluation, avec un effet bénéfique sur le remodelage ventriculaire gauche, au prix d'une augmentation modérée de l'incidence des troubles du rythme ventriculaire graves (si l'on peut en juger par l'étude des fonctions Holter des défibrillateurs systématiquement implantés chez ces patients). Ce type cellu-

laire est donc pour l'instant abandonné, sauf à envisager une modification de ces cellules afin de leur permettre d'exprimer certaines protéines des jonctions intra-cellulaires.

### 2. Cellules souches médullaires mononucléées autologues

Elles ont été utilisées essentiellement par voie intracoronaire en phase aiguë d'infarctus. Les études sont très discordantes, montrant soit des résultats négatifs, soit une amélioration très modeste de la FEVG sans effet notable sur le remodelage ventriculaire. Il semble cependant exister un effet thérapeutique modeste, puisque certaines études contrôlées randomisées ont montré une amélioration de la fonction régionale ou de la perfusion coronaire. En l'absence de transformation en cardiomyocytes, des effets paracrines ont été suggérés.

Une méta-analyse récente de 13 essais cliniques comprenant plus de 800 patients conclut à une augmentation significative de la FEVG, mais en moyenne de seulement 3 %. L'étude multicentrique randomisée BONAMI menée par une équipe nantaise sur près de 100 patients à FEVG < 45 % ayant reçu ces cellules par voie intracoronaire 7 à 10 jours après infarctus aigu ne retrouve pas d'amélioration à 3 mois de la FEVG. Dans l'angor réfractaire, une étude sur 25 patients avec ischémie chronique persistante réfractaire ayant reçu des cellules mononucléées par voie endocavitaires (système NOGA) dans le territoire ischémié retrouve un bénéfice sur la perfusion myocardique.

### 3. Autres

Des études cliniques sont également en cours avec les cellules mésenchymateuses issues de la moelle osseuse ou les cellules du tissu adipeux. Les cellules souches cardiaques font l'ob-

jet d'un essai clinique aux Etats-Unis avec un premier patient ayant reçu ses propres cellules cardiaques mises en culture en juin 2009. L'étude est en cours et aucun résultat n'est actuellement disponible. En ce qui concerne les cellules souches embryonnaires, aucune étude n'a été menée en cardiologie, mais on dispose d'autres études menées dans d'autres pathologies, notamment les pathologies neurologiques dégénératives. La recherche sur les cellules souches embryonnaires est possible en France pour certaines équipes sur dérogation ministérielle, et il n'est pas impossible que dans un avenir proche, des essais cliniques en post-infarctus puissent être menés.

## Conclusion

L'état des lieux concernant les procédures de thérapie cellulaire en cardiologie, notamment dans le post-infarctus,

est aujourd'hui source d'une certaine perplexité avec certains effets thérapeutiques démontrés en clinique, mais très modérés et inconstants, cela étant probablement à mettre en relation avec le fait qu'on a longtemps négligé les modalités d'administration de ces cellules. A l'évidence, il est capital d'augmenter la survie post-transplantation si l'on veut espérer avoir un effet ayant une certaine relevance clinique, et pour ce faire, les stratégies visant à améliorer la survie des cellules, leur prolifération et leur incorporation dans le myocarde greffé est indispensable. D'autre part, en théorie, le type cellulaire optimal dans ce contexte est celui susceptible de donner naissance *in vivo* à des cellules contractiles couplées avec le tissu hôte, et, pour ce faire, les cellules souches embryonnaires semblent prometteuses même si les écueils sont encore nombreux avant une application en clinique humaine.

---

## Bibliographie

1. BERGMANN O. *et al.* Evidence for cardiomyocytes renewal in humans. *Science*, 2009; 324: 98-102.
2. PAL R. Embryonic stem cell-derived cardiomyocytes: a good candidate for cell therapy application. *Cell Biol Int*, 2009; 33: 325-36.
3. YAMANAKA S. A fresh look at iPS cells. *Cell*, 2009; 137: 13-7.
4. VAN RAMSHORST J *et al.* Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomised controlled trial. *JAMA*, 2009; 301: 1997-2004.
5. ANDERSON ER *et al.* Regenerative medicine: 2009 overview. *J Intern Med*, 2009; 266: 303-10.
6. Etude BONAMI (Bone Marrow In Acute Myocardial Infarction). 6th. International Symposium on Stem Cell Therapy, Madrid 2009.

---

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.