L'Année cardiologique

Génétique et régénération myocardique : quoi de neuf ?

→ **A. HAGEGE**
Pôle Cardiovasculaire,
Hôpital Européen Georges Pompidou,
PARIS.

Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire cardiaque fait l'objet d'essais cliniques depuis maintenant près de 10 ans. **Les myoblastes squelettiques autologues et les cellules souches dérivées de la moelle provenant de différents groupes cellulaires** (cellules mononucléées, progéniteurs hématopoïétiques, cellules souches mésenchymateuses) **ont fait l'objet d'investigations aussi bien en phase aiguë d'infarctus que dans l'angor réfractaire ou l'insuffisance cardiaque chronique.** En dépit de variations importantes de techniques de préparation des cellules, du nombre de cellules administrées, des délais et modalités de leur administration, les essais contrôlés randomisés ont démontré que [1] :

>>> Les techniques de préparation cellulaire sont bien contrôlées bien qu'une standardisation et une amélioration des procédures de culture restent nécessaires.

>>> La thérapie cellulaire est globalement sans danger ; si le risque potentiel d'arythmies ventriculaires induites doit toujours être présent à l'esprit, les cellules souches médullaires ne semblent pas être en cause.

>>> Le type cellulaire optimal devrait répondre à l'indication clinique initiale qui est le remplacement du "*pool*" de cellules contractiles : les cellules médullaires n'auraient que des effets paracrines qui limiteraient le remodelage ventriculaire et amélioreraient la perfusion myocardique, tandis que seules les cellules qui ont une potentialité de différenciation cardiomyogénique pourraient avoir un effet régénératif.

>>> Les cellules autologues sont préférables, mais leur utilisation est limitée par leur fonctionnalité variable et imprédictible, cela étant à la source du développement de banques de cellules allogéniques avec les problèmes immunologiques inhérent à leur emploi.

>>> Quel que soit le type cellulaire, l'effet bénéfique thérapeutique est très dépendant de la performance de la greffe cellulaire, cela nécessitant d'optimiser les techniques de transfert cellulaire et de survie intra-tissulaire.

>>> Les critères des jugements primaires des essais doivent maintenant être ciblés sur des critères forts (morbidité, mortalité) plutôt que sur des critères de fonction cardiaque (fraction d'éjection, volumes ventriculaires).

Durant l'année 2010, plusieurs essais utilisant **des cellules mononucléées issues de la moelle et administrées dans une artère coronaire récemment dilatée/stentée dans le contexte de l'infarctus du myocarde aigu** ont été publiés. Les cellules souches médullaires utilisées en thérapie cellulaire ne se transformant pas localement en cardiomyocytes, leur effet semble s'exercer *via* la sécrétion de facteurs paracrines, certains identifiés et qui pourraient réduire les lésions d'ischémie reperfusion post-angioplastie [2] :

>>> **REPAIR-AMI :** des données encourageantes sont issues de l'essai REPAIR-AMI, le plus large réalisé à ce jour (204 patients) (*Reinfusion of Enriched*

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction). Cette étude montre :
– une réduction de l'incidence à 2 ans des événements cardiovasculaires majeurs [3] quand ces cellules sont administrées 3/7 jours après reperfusion,
– une réduction du risque de décès, des infarctus du myocarde et de la nécessité de revascularisation coronaire de 42 % (p = 0,02 *versus* placebo),
– une réduction de la fréquence des décès, des récidives d'infarctus et des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque de 74 % (p = 0,01 *versus* placebo),
– une amélioration après traitement (p = 0,001) de la contractilité régionale ventriculaire gauche évaluée par IRM au niveau des segments infarcis.

Cet enthousiasme doit être tempéré à la lumière des résultats d'études antérieures négatives telles que les essais HEBE (2008), REGENT (2009) et FINCEL (2008).

>>> **SCAMI** : de même, dans l'essai SCAMI (*Stem Cell Therapy in patients with Acute Myocardial Infarction*) [4] mené chez 42 patients explorés par IRM – 29 avaient reçu des cellules médullaires mononucléées –, on ne trouve aucun effet positif de l'administration intra-coronaire des cellules *versus* placebo, aussi bien en ce qui concerne la fraction d'éjection ventriculaire gauche que les volumes ventriculaires ou la taille de l'infarctus. Pourtant, dans cette étude, les techniques de centrifugation utilisées pour collecter les cellules étaient similaires à celles utilisées dans REPAIR-AMI avec un nombre administré de cellules plus élevé, et cela au moment optimal identifié par REPAIR-AMI (c'est-à-dire en moyenne 6,1 jour après l'infarctus). La seule différence notable entre ces deux études contradictoires est l'intervalle de temps plus long après le début des symptômes et la revascularisation dans SCAMI (14,3 *versus* 4,5 heures dans REPAIR).

>>> **BONAMI :** l'essai nantais BONAMI [5] montre que l'administration intracoronaire de cellules souches médullaires autologues chez les patients reperfusés après infarctus aigu et avec fraction d'éjection < 45 % (101 patients) améliore très modestement la viabilité myocardique en scintigraphie et ce chez deux fois plus de patients dans le groupe traité que dans le groupe contrôle.

Facteurs limitants de l'efficacité

Dans l'infarctus aigu, le bénéfice de la thérapie cellulaire semble optimal chez les patients qui présentent les plus gros dégâts myocardiques et identifiés par une fraction d'éjection très abaissée après revascularisation et un niveau de BNP initialement élevé [6], avec cependant des seuils variant entre 37 et 62 % selon les études. La contamination du produit de thérapie cellulaire par les globules rouges sanguins est aussi un facteur qui diminue l'efficacité de la procédure [7]. De plus, les cellules souches médullaires autologues risquent de se heurter en clinique au fait que leur capacité angiogénique diminue avec l'âge, l'anémie et l'insuffisance rénale, problèmes particulièrement fréquents chez l'insuffisant cardiaque [8].

Cellules souches embryonnaires

Plus récemment, l'équipe de Philippe Menasché (INSERM U633, HEGP) a montré que l'on pouvait préorienter des cellules souches embryonnaires humaines dérivées du blastocyste vers la lignée cardiaque grâce à un traitement par certaines cytokines (BMP2) et que ces cellules transplantées dans une séquelle d'infarctus myocardique chez le primate sont capables de développer du tissu cardiaque, ouvrant la voie vers des applications cliniques potentielles [9].

Thérapie génique

De nombreuses approches de thérapie génique ont été préconisées pour le traitement de maladies cardiovasculaires. La majorité des essais a été désignée pour étudier les effets thérapeutiques du transfert de gènes codant pour des facteurs de croissance des vaisseaux sanguins. S'il est réconfortant de constater qu'aujourd'hui la thérapie génique dans ce domaine a peu d'effets secondaires même à long terme, de nombreux écueils restent encore présents. De plus, les essais cliniques non contrôlés de phase 1 très positifs ne se sont pas traduits par des effets bénéfiques clairs dans les essais cliniques randomisés contrôlés de phase 2 ou 3. La faible efficience du transfert de gène semble être un des écueils principaux de la procédure et seulement une faible concentration du produit de thérapie génique est obtenu dans les tissus cibles. De plus, les réactions inflammatoires contre les vecteurs utilisés et l'impossibilité de réguler l'expression génique restent des écueils majeurs.

De nombreux essais sont actuellement en cours aux Etats-Unis chez le coronarien : administration intra-coronaire de FGF (essais AWARE) ; administration intramyocardique d'un vecteur adénoviral exprimant le VEGF par minithoracothomie chez les patients avec cardiomyopathie ischémique évoluée (essais THEANGIOGEN) ; administration d'un vecteur adénoviral exprimant l'ATPase CERCA-2A chez les patients avec cardiomyopathie ischémique sous assistance circulatoire (essai MYDICAR).

>>> **KUOPIO :** parmi les études publiées, l'essai KUOPIO a testé le transfert de gène codant pour le VEGF (vecteur adénoviral) *versus* placebo durant une angioplastie coronaire avec stent sur la resténose et la perfusion myocardique [10]. On ne note aucun effet sur la resténose, mais une amélioration de la perfusion myocardique à 6 mois chez les patients traités, tandis qu'il n'y a pas d'effet secondaire détecté à 8 ans.

>>> **NORTHERN :** ces résultats ne sont pas confirmés par l'étude de phases II/III

NORTHERN qui utilise le même produit par voie intramyocardique sous guidage NOGA chez des patients coronariens sans autre option thérapeutique [11].

>>> **TAMARIS :** les résultats négatifs de l'étude TAMARIS (AHA 2010), essai de phase III utilisant un transfert de gènes codant pour un facteur de croissance, le FGF-1, dans l'ischémie critique des membres inférieurs, administré en 4 séries de 2 injections intramusculaires espacées de 2 semaines, vont remettre en cause pour longtemps les essais de thérapie génique dans l'artérite. TAMARIS est le plus grand essai de thérapie génique mené dans l'ischémie critique des membres inférieurs (525 patients) avec des résultats négatifs sur les amputations et les décès mais sans effet secondaire notable. L'administration de HIF-1α chez le patient claudiquant (essais WALK) s'est aussi révélé négatif.

Pharmacogénétique

La pharmacogénétique pourrait devenir essentielle dans les prochaines années. Certaines différences génétiques sont en effet en partie responsables de variations d'efficacité de médicaments. Cela a été bien démontré pour le clopidogrel, avec l'apparition du concept de résistance au clopidogrel.

Dans l'étude TIMI, parmi les patients traités par clopidogrel pour angioplastie coronaire, le portage de l'allèle CYP2C19 non fonctionnel est associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs, particulièrement du risque de thrombose de stent (x 2,7) [12]. Ces données confirment celles de FAST-MI [13] menée dans l'infarctus aigu sous clopidogrel et les résultats d'une large méta-analyse de 10 études sur 11 959 patients traités par clopidogrel [14] avec un surcroît de risque d'événements cardiovasculaires graves de 30 %.

Mais il n'est pas prouvé que l'identification des polymorphismes génétiques à l'origine de la variabilité de l'efficacité du produit, particulièrement de l'allèle CYP2C19, ait un rôle bénéfique certain en clinique. En effet aujourd'hui :

>>> Il y n'y a pas d'étude prospective démontrant le bénéfice clinique d'une personnalisation de la thérapeutique antiplaquettaire basée sur le génotypage.

>>> Le polymorphisme de ce gène est responsable de seulement 12 % de la variabilité de la réponse plaquettaire au clopidogrel.

>>> La valeur prédictive positive de la perte de fonction de l'allèle chez les patients avec syndrome coronaire aigu allant à l'angioplastie est de seulement 12 à 20 % pour la prédiction d'un événement cardiovasculaire.

Bibliographie

1. Menasche P. Cardiac cell therapy : lessons from clinical trials. *Mol Cell Cardiol,* 2011 ; 50 : 258-265.
2. Lai RC, Arslan F, Lee MM *et al.* Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res*, 2010 ; 4 : 314-322.
3. Assmus B, Rolf A, Erbs S *et al.* Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *Circ heart Fail*, 2010 ; 3 : 89-96.
4. Wohrle J, Merkle N, Mailander V *et al.* Results of intracoronary stem cell therapy after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol,* 2010 ; 105 : 804-812.
5. Roncalli J. *Eur Heart J,* 2011, sous presse.
6. Miettinen JA, Ylitalo K, Hedberg P *et al.* Determinants of functional recovery after myocardial infarction of patients treated with bone marrow-derived stem cells after thrombolytic therapy. *Heart,* 2010 ; 96 : 362-367.
7. Assmus B, Tonn T, Seeger FH *et al.* Red blood cell contamination of the final cell product impairs the efficacy of autologous bone marrow mononuclear cell therapy. *J Am Coll Cardiol,* 2010 ; 55 : 1385-1394.
8. Li TS, Kubo M, Ueda K *et al.* Impaired angiogenic potency of bone marrow cells from patients with advanced age, anemia, and renal failure. *J Thor Cardiovasc Surg,* 2010 ; 139 : 459-465.
9. Blin G, Nury D, Stefanovic S *et al.* A purified population of multipotent cardiovascular progenitors derived from primate pluripotent stem cells engrafts in post-myocardial infarcted nonhuman primates. *J Clin Invest,* 2010 ; 120 : 1125-1139.
10. Hedman M, Muona K, Hedman A *et al.* Eight-year safety follow-up of coronary artery disease patients after local intracoronary VEGF gene transfer. *Gene Ther*, 2009 ; 16 : 629-634.
11. Stewart DJ, Kutryk MJ, Fitchett D *et al.* VEGF gene therapy fails to improve perfusion of ischemic myocardium in patients with advanced coronary disease : results of the NORTHERN trial. *Mol Ther,* 2009 ; 17 : 1109-1115.
12. Mega JL, Simon T, Collet JP *et al.* Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI : a meta-analysis. *JAMA*, 2010 ; 304 : 1821-1830.
13. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M *et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med,* 2009 ; 360 : 363-375.
14. Hulot JS, Collet JP, Silvain J *et al.* Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration : a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol,* 2010 ; 56 : 134-143.

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