

Thérapie cellulaire : qu'en attendre aujourd'hui ?

RÉSUMÉ : Le traitement du post-infarctus, de la dysfonction ventriculaire gauche et de l'insuffisance cardiaque post-ischémique repose sur des thérapeutiques médicamenteuses, interventionnelles et chirurgicales largement validées. Les nouveaux concepts de thérapie reposant sur les biothérapies, avec en particulier la thérapie cellulaire cardiaque à visée réparatrice ou régénératrice, sont les prémices d'avancées remarquables dans le domaine de la médecine.

Après plus de 10 ans d'investigation clinique dans ce domaine, les indications, toujours dans le cadre des études, s'affinent avec l'utilisation de médicaments de thérapies innovantes à base de cellules sélectionnées pour leur profil de réparation cardiovasculaire.



→ **J. RONCALLI**

Fédération des services de Cardiologie,
Institut Cardiomet,
Hôpitaux de Toulouse,
Université Paul Sabatier Toulouse III,
CIC-Biothérapies 0511 et Inserm U1048,
TOULOUSE.

Dès le début des années 2000, la thérapie cellulaire est apparue comme une nouvelle possibilité thérapeutique pour la prise en charge des pathologies cardiovasculaires avec les premiers essais chez l'homme. Quinze ans plus tard, il n'y a cependant pas encore de "médicament de thérapie innovante" (MTI) approuvé en cardiologie. Les pathologies coronaires (aiguës ou chroniques) représentent l'étiologie principale de la dysfonction ventriculaire gauche conduisant à l'insuffisance cardiaque ischémique (**fig. 1**). La mortalité de l'infarctus du myocarde a été améliorée, en partie grâce à une meilleure prise en charge de la phase aiguë (avec l'angioplastie primaire) et à l'évolution des techniques de revascularisation (notamment par angioplastie, avec mise en place d'endoprothèses coronaires [1]). Néanmoins, après un infarctus, le myocarde lésé est remplacé par un tissu nécrotique, et les mesures thérapeutiques les plus avancées sont encore insuffisantes pour réparer ces zones et prévenir ainsi le remodelage ventriculaire gauche à l'origine de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, les concepts de réparation tissulaire et

de régénération d'organe sont des voies d'investigation extrêmement intéressantes pour le futur. Que peut-on réellement en attendre aujourd'hui ?

Du concept de réparation cardiaque avec la thérapie cellulaire aux premiers résultats

Différents types de cellules font l'objet d'études sur le plan fondamental et clinique, dans le but de contribuer à la réparation du myocarde infarcté. Parmi les aspects les plus avancés, les cellules souches adultes (issues de la moelle osseuse, du tissu adipeux, du muscle squelettique...) ont été étudiées dans de nombreux essais, mais n'ont, à ce jour, pas encore démontré une efficacité suffisante pour être approuvées en clinique. Cependant, tous ces travaux ont permis d'avancer et d'envisager de nombreuses options thérapeutiques prometteuses à partir des cellules souches de l'adulte provenant de la moelle osseuse ou du tissu adipeux. Ce sont les types cellulaires les plus étudiés à l'heure actuelle,

REVUES GÉNÉRALES

Recherche

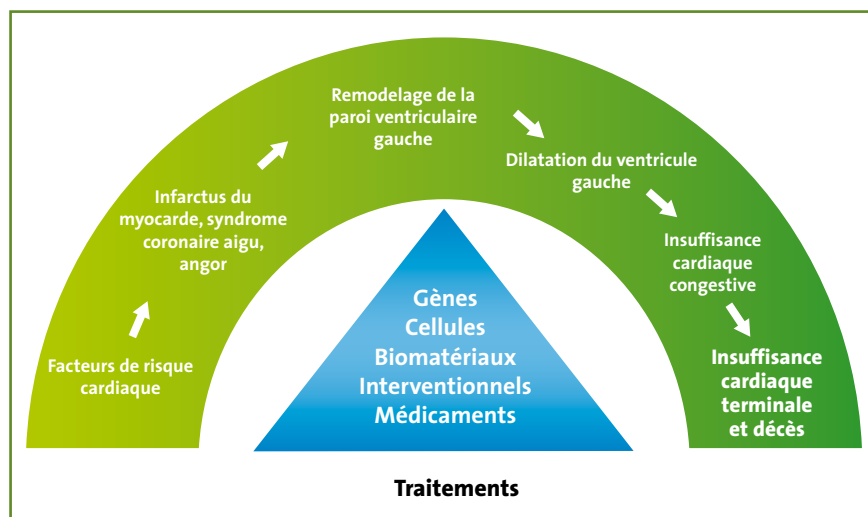


FIG. 1: Traitements des pathologies cardiovasculaires.

du moins dans le contexte du post-infarctus et de l'insuffisance cardiaque chronique d'origine ischémique. Leur utilisation dans des essais cliniques contrôlés est maintenant bien engagée. Chacun de ces types cellulaires présente des avantages et/ou des inconvénients, et la question non encore résolue est bien celle du choix du type cellulaire à implanter pour la réparation myocardique [2]. Ainsi, en fonction de la pathologie cardiovasculaire sous-jacente, la procédure de thérapie cellulaire peut avoir des objectifs très différents : soit favoriser des processus de type néovascularisation impliquant l'angiogenèse et la vasculogenèse, soit favoriser la régénération proprement dite du myocarde avec la myogenèse. Et le plus souvent, c'est la combinaison de ces deux fonctions qui est nécessaire à la réparation.

Dans le post-infarctus du myocarde récent

La perte des cardiomyocytes, des artérioles et des capillaires de la zone infarctée est un phénomène irréversible après l'infarctus, aboutissant avec le temps à la formation d'un tissu de type cicatriciel. L'utilisation des traitements médica-

menteux adjuvants à la revascularisation de l'artère responsable de l'infarctus réalisée en urgence permet de limiter la dégradation de la fonction des tissus cardiaques. Ils préviennent aussi la survenue d'une insuffisance cardiaque au décours de l'infarctus, mais n'agissent pas directement sur la récupération de la zone nécrosée.

Les cellules de la moelle osseuse administrées par voie intraveineuse systémique n'ont pas montré leur efficacité, car seule une petite fraction d'entre elles va se localiser dans la zone d'intérêt [3]. L'administration par voie intracoronaire de cellules souches – issues de la moelle osseuse et activées *via* des facteurs bioactifs suite à un phénomène d'ischémie – s'est développée, ce qui permet une diffusion plus précise mais aussi plus large aux tissus du voisinage de la zone infarctée. Ce mode d'administration peut être facilement pratiqué chez l'homme au cours d'un acte de cardiologie interventionnelle. Depuis Strauer *et al.* [4], les cellules mononucléées dérivées de la moelle osseuse sont en cours d'étude pour traiter l'infarctus aigu. Récemment, quelques essais, randomisés ou non, ont d'abord prouvé la faisabilité et la tolérance de l'adminis-

tration de ce type de cellules par voie intracoronaire au décours de la réouverture de l'artère responsable. Ils ont enfin montré des résultats encourageants sur l'amélioration de la fraction d'éjection (FE) [5, 6] et de la viabilité myocardique [7]. Les dernières méta-analyses restent cependant controversées sur les variations de FE et sur les volumes ventriculaires gauches après infarctus [8]. Globalement, les résultats encourageants, démontrés depuis un peu plus d'une dizaine d'années maintenant, ont permis d'envisager la réalisation d'une étude de phase III européenne avec les cellules mononucléées (étude BAM1). Cette étude répondra à la question du bénéfice apporté par ces stratégies avec ces cellules non sélectionnées, en complément du traitement médical et interventionnel optimal.

De manière plus sélective, les cellules progénitrices endothéliales ou cellules CD34+ (une sous-population de cellules de la moelle osseuse) sont probablement parmi les mieux évaluées [9]. La littérature est riche d'enseignement avec ce type de cellules, notamment sur le plan fondamental. De ce fait, des essais cliniques ont été réalisés dans l'angor réfractaire dans un premier temps [10], lequel n'est pas si fréquent compte tenu de l'amélioration des techniques interventionnelles coronaires. Avec un potentiel angiogénique et myogénique, ce type cellulaire est en cours d'évaluation en post-infarctus récent dans l'étude multicentrique EXCELLENT (CellProthera, Mulhouse France). L'objectif est d'améliorer la réparation cardiaque, en sus du traitement conventionnel, grâce à l'administration intramyocardique de ces cellules CD34+ vers la 3^e semaine, après un infarctus du myocarde sévère ayant occasionné une séquelle importante (moins de 45 % de FE) (fig. 2).

Dans ce domaine du post-infarctus avec dysfonction ventriculaire gauche, des études récentes n'ont pas montré de bénéfice significatif avec la ciclosporine

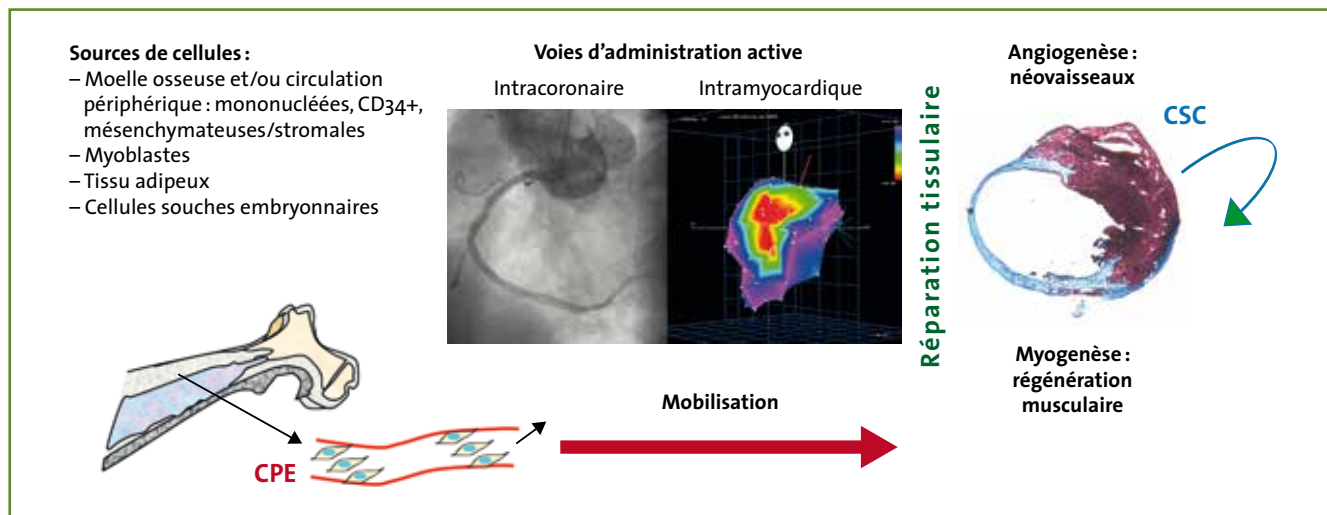


Fig. 2 : Concept de thérapie cellulaire cardiaque. Différents types cellulaires peuvent être administrés ou mobilisés pour réparer le myocarde après infarctus par des mécanismes angiogéniques ou myogéniques. Illustrations de la mobilisation des cellules progénitrices endothéliales (CPE) de la moelle osseuse vers les zones d'infarctus (en bleu sur la coupe anatomopathologique d'un ventricule gauche de souris). Illustrations des voies d'administration intracoronaire et intramyocardique endocardique pour la réparation tissulaire du cœur. CSC : cellules souches cardiaques.

(étude CIRCUS), des alginates administrés par voie intracoronaire (étude PRESERVATION), ce qui renforce l'intérêt de la thérapie cellulaire dans cette indication pour limiter le remodelage ventriculaire gauche. Les attentes sont donc importantes, et justifient les investissements et les investigations cliniques en cours.

Cardiopathie ischémique chronique avec dysfonction ventriculaire

Les cardiopathies ischémiques avec dysfonction ventriculaire gauche sont un défi majeur des années à venir en raison de leur incidence croissante. Cette augmentation de l'incidence est due à la fois à l'amélioration du pronostic vital après un infarctus du myocarde et au vieillissement de la population. Il s'ensuit un risque accru d'évolution vers l'insuffisance cardiaque par altération de la fonction contractile ventriculaire gauche, proportionnelle à l'importance de la perte de tissu cardiaque. La survenue d'une insuffisance cardiaque est reconnue comme étant un facteur de mauvais

pronostic, associé à une morbi-mortalité accrue. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur avec des conséquences médico-économiques, puisque les dépenses croissent avec le vieillissement de la population. L'infarctus du myocarde provoque la perte brutale ou progressive de cardiomyocytes remplacés par du tissu fibrotique et akinétique formant une cicatrice permanente. Les changements structuraux associés à la guérison de l'infarctus impliquent différentes populations cellulaires, dont les fibroblastes cardiaques. Parmi les différents types de cellules disponibles pour la thérapie cellulaire, les cellules souches mésenchymateuses (CSM) issues de la moelle osseuse semblent être particulièrement intéressantes du fait de leurs nombreuses possibilités d'action. Ce type cellulaire associe un potentiel de régénération avec une capacité de différenciation en plusieurs types cellulaires et des capacités de sécrétion de facteurs bioactifs (facteurs de croissance, cytokines...) à l'origine des mécanismes paracrines. Enfin, ces cellules ont également un privilège immun et des mécanismes d'immunosuppression autorisant la réalisation d'allogreffes à partir de cellules

issues de sujets sains. Une des particularités des CSM est qu'elles n'expriment pas, ou peu, les CMH (complexes majeurs d'histocompatibilité) de classe II. Parmi les programmes de recherche encourageants les plus récents avec des administrations intramyocardiques percutanées de cellules mésenchymateuses autologues de la moelle osseuse (**fig. 3**), retenons 3 programmes, l'un sur le continent américain – l'étude TAC-HFT [11] – et 2 programmes européens – MSC-HF [12] et MESAMI – visant à développer des médicaments de thérapie innovante (MTI). Le programme MESAMI entre dans sa phase II grâce à un soutien financier institutionnel (PHRC National) et a récemment obtenu les autorisations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Cette étude multicentrique, randomisée, menée au sein de plusieurs hôpitaux universitaires français, s'appuie sur l'expertise de production cellulaire de ce futur médicament de thérapie innovante au sein de l'Établissement français du sang (EFS). Les enjeux et les attentes sont importants, car cela pourrait aboutir à la mise à disposition, pour cette population de plus en plus nombreuse, d'un

REVUES GÉNÉRALES

Recherche

POINTS FORTS

- ➞ Malgré des avancées thérapeutiques médicamenteuses, interventionnelles et chirurgicales remarquables au cours des dernières décennies, les pathologies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans les pays occidentaux.
- ➞ Les dernières décennies ont été marquées par des avancées dans le domaine de la transplantation d'organes, de tissus et maintenant de cellules.
- ➞ Nous entrons dans une ère thérapeutique nouvelle, basée sur les technologies moléculaires, cellulaires ou géniques.
- ➞ Les premières études cliniques de thérapie cellulaire cardiaque ont montré une certaine sécurité à l'utilisation de ces nouveaux "médicaments de thérapie innovante" en cardiologie.
- ➞ La sous-population de cellules souches adultes CD34 + est en cours d'évaluation dans le post-infarctus, car les résultats avec les cellules mononucléées de la moelle osseuse restent encore controversés.
- ➞ Dans les cardiopathies ischémiques chroniques, les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse sont prometteuses.
- ➞ Le bénéfice de la thérapie cellulaire est encore en cours de démonstration sur la base de premiers travaux très encourageants.

avec l'application d'un *patch* dans le péricarde au cours d'une intervention chirurgicale de pontage coronaire. Les cellules souches embryonnaires sont délicates à obtenir dans une perspective clinique de routine compte tenu des problèmes qu'elles soulèvent, que ce soit sur le plan éthique ou sur les risques de transformation si l'on ne maîtrise pas bien leur capacité de prolifération. C'est la même chose avec les cellules pluripotentes induites (iPS), fabriquées grâce à des procédés complexes de thérapie génique à partir de cellules adultes comme les fibroblastes de la peau. Ce sont des cellules embryonnaires "*like*", qui ont cependant l'avantage de pouvoir être réorientées vers un phénotype de cardiomyocytes, mais là encore avec des procédés assez complexes, à tel point que ce type cellulaire ne peut pas être utilisable à ce stade pour la recherche clinique. Finalement, avec ces nouveaux dispositifs – *patches* et iPS –, les chercheurs et cliniciens espèrent beaucoup des avancées technologiques du futur.

Limites

De nombreux autres points ne sont pas encore résolus. Parmi les plus importants figurent la survie cellulaire après implantation, l'intégration de ces cellules dans le myocarde natif, la différenciation et les effets fonctionnels et paracrines des cellules. Les cellules souches adultes semblent prometteuses, mais il faut reconnaître que leur possibilité de différenciation, notamment en cardiomyocytes, reste controversée, ce qui en fait surtout un type cellulaire à l'origine de la sécrétion de facteurs paracrines avec des effets sur les cellules résidentes. Les différents types cellulaires sont doués de capacités hétérogènes et doivent donc être comparés, car leurs modes d'action ne sont pas similaires.

Même si, depuis quelques années maintenant, il a été montré qu'il existait une réplique des cardiomyocytes au

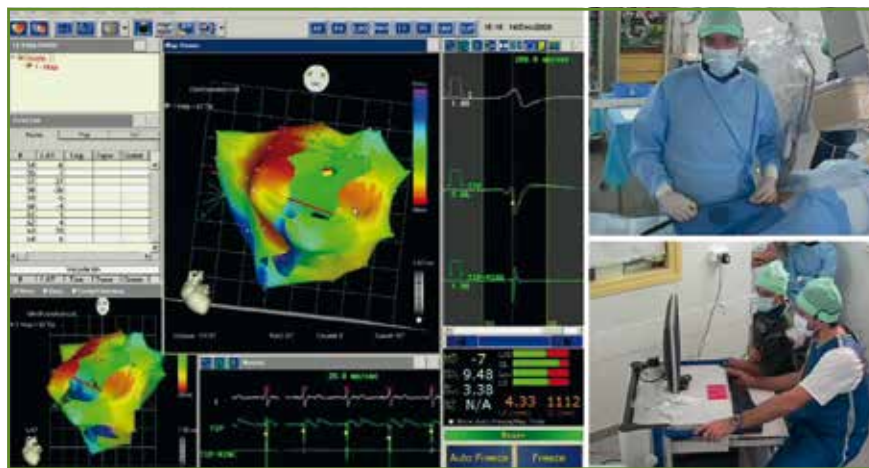


FIG. 3 : Reconstruction du ventricule gauche sous la forme d'une cartographie (panel A) avec un cathéter introduit, après un abord artériel fémoral (panel B), dans le ventricule gauche grâce au système NOGA XP (panel C) guidant l'administration intramyocardique percutanée de CSM dans le cadre de l'étude MESAMI.

nouveau traitement issu de la recherche académique française.

Enfin, il semblerait que les cellules souches embryonnaires puissent être per-

tinentes à utiliser dans la transplantation. Il existe malgré tout encore des obstacles à franchir pour une application raisonnable de ce type de cellule chez l'homme, même si un premier essai a commencé

cours de la vie chez l'homme, et même si elle reste limitée à moins de 50 % de ceux-ci [13], une voie de recherche qui consisterait à stimuler ou moduler une répllication *in situ* guidée par la thérapie cellulaire ou des approches pharmacologiques est séduisante. Les investigations dans ce sens devraient néanmoins nécessiter quelques années de travail pour nos chercheurs

Conclusion

Bien que la complexité des mécanismes mis en jeu ne soit pas encore totalement élucidée, la thérapie cellulaire cardiaque est en pleine expansion et les attentes sont nombreuses. Cette perspective thérapeutique récente permet d'entrevoir de nouveaux espoirs dans le traitement du post-infarctus, de la dysfonction ventriculaire gauche et de l'insuffisance cardiaque. Le bénéfice, même modeste, en complément des traitements conventionnels déjà validés, pourrait ainsi améliorer la survie et la qualité de vie de nos patients. L'efficacité de la greffe de cellules – quels que soient le type cellulaire utilisé ou les associations thérapeutiques cellules/cellules ou cellules/gènes, cellules/biomatériaux – demande cependant à être confirmée

par des études cliniques à plus grande échelle. C'est, en effet, à cette seule condition que l'on pourra savoir, dans les années à venir, si les espoirs suscités par la transplantation cellulaire sont fondés et dans quelle mesure cette voie réparatrice aura un impact réel dans la pratique quotidienne.

Bibliographie

1. BONNEFOY E, STEG PG, BOUTITTE F *et al.* Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*, 2009;30:1598-1606.
2. DIMMELER S, ZEIER AM. Wanted! The best cell for cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol*, 2004;44:464-466.
3. DOMINICI M, HOFMANN TJ, HORWITZ EM. Bone marrow mesenchymal cells: biological properties and clinical applications. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2001;15:28-37.
4. STRAUER BE, BREHM M, ZEUS T *et al.* Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*, 2002;106:1913-1918.
5. JANSSENS S, DUBOIS C, BOGAERT J *et al.* Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2006;367:113-121.
6. SCHÄCHINGER V, ERBS S, ELSÄSSER A *et al.* Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006;355:1210-1221.
7. RONCALLI J, MOUQUET F, PIOT C *et al.* Intracoronary autologous mononucleated bone marrow cell infusion for acute myocardial infarction: results of the randomized multicenter BONAMI trial. *Eur Heart J*, 2011;32:1748-1757.
8. DELEWI R, HIRSCH A, TIJSEN JG *et al.* Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014;35:989-998.
9. RONCALLI JG, TONGERS J, RENAULT MA *et al.* Endothelial progenitor cells in regenerative medicine and cancer: a decade of research. *Trends Biotechnol*, 2008;26:276-283.
10. LOSORDO DW, HENRY TD, DAVIDSON C *et al.* ACT34-CMI Investigators. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res*, 2011; 109: 428-436
11. HELDMAN AW, DIFEDE DL, FISHMAN JE *et al.* Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HFT randomized trial. *JAMA*, 2014;311:62-73.
12. MATHIASSEN AB, QAYYUM AA, JØRGENSEN E *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial). *Eur Heart J*, 2015;36:1744-1753.
13. BERGMANN O, BHARDWAJ RD, BERNARD S *et al.* Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*, 2009;324:98-102.

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