L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Régénération myocardique et génétique : quoi de neuf ?

→ A. HAGEGE
Département de Cardiologie,
Hôpital européen Georges Pompidou,
PARIS.

Thérapie cellulaire

Le but de la médecine régénératrice en cardiologie est le repeuplement par de nouveaux myocytes du myocarde détruit par une ischémie. Les essais utilisant les cellules souches mononucléées de la moelle osseuse (BMMNCs) prédominent encore en clinique en 2010-2012, en partie en raison des premiers résultats positifs rapportés dans la littérature il y a plus de dix ans maintenant (***tableau I***).

1. Infarctus du myocarde (aigu)

Dans l'infarctus aigu du myocarde, les résultats de l'essai récent HEBE (2011) ne retrouvent aucun bénéfice de la thérapie cellulaire sur la fonction cardiaque, ce en contradiction avec les premiers essais cliniques dont les études BOOST et REPAIR-AMI. L'étude BOOST avait rapporté une augmentation de 6,7 % de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en IRM à 6 mois (versus 0,7 % dans le groupe contrôle), mais ce bénéfice s'efface à 5 ans de suivi, même si les analyses en sous-groupes semblent indiquer un bénéfice en cas d'infarctus sévère (transmural). L'essai REPAIR-AMI (204 patients), qui est à cette date le plus large essai de thérapie cellulaire, a démontré une amélioration de la FEVG par rapport au placebo à 4 mois ; le suivi de cette étude sur 200 patients à 5 ans (Congrès TCTC 2010) retrouve 15 décès sous placebo contre 7 dans le groupe traité ($p = 0,07$), avec une réduction soutenue de l'événement combinant décès, récidive d'infarctus et revascularisations.

Dans ces études, l'administration des cellules souches se fait à 5-8 jours en post-infarctus. L'essai Late-TIME (Congrès de l'*American Heart Association*, Nov. 2011) ne montre aucun bénéfice fonctionnel (FEVG, cinétique segmentaire) de l'administration intracoronaire tardive (2/3 semaines) de cellules mononucléées de la moelle en post-infarctus. L'étude française BONAMI (101 patients, 2011) montre que l'administration de cellules chez les patients à FEVG altérée, en moyenne 9 jours après un infarctus, est associée à une amélioration de la viabilité myocardique à 3 mois par rapport au groupe contrôle. Les essais TIME et SWISS-AMI testeront des délais différents. Les bénéfices d'une administration plus précoce (6 heures post-angioplastie) sont évalués dans l'essai REGENERATE-AMI dont les résultats devraient être disponibles en 2013.

2. Insuffisance cardiaque ischémique

Si, jusqu'à présent, la plupart des essais testaient la sécurité et la faisabilité de la technique (essais de phase II), il manquait des essais réellement centrés sur la morbimortalité.

Les résultats de l'étude la plus large (non randomisée) évaluant les effets des BMMNCs – the *European STAR-heart study* – ont été rapportés en 2010 : 391 patients avec des FEVG < 35 % se sont vu proposer une administration intracoronaire de BMMNCs autologues ; un total de 191 patients ont été traités et 200 (qui ont refusé le traitement) ont servi de contrôles. On note une amélioration significative de la FEVG, de la contractilité, de la tolérance et de la consommation d'oxygène à l'effort entre 3 mois et 5 ans dans le groupe traité et 7 patients sont décédés dans le groupe traité contre 32 dans le groupe contrôle (mortalité annuelle de 0,75 % vs 3,68 % ; $p < 0,01$).

L'essai FOCUS-HF a évalué les effets d'une administration transendocardique de BMMNCs chez des patients en insuffisance cardiaque chronique ischémique sans possibilité de revascularisation. Trente patients ont été randomisés dans les groupes cellules et contrôle et suivis 6 mois. Le traitement améliore significativement les symptômes et la qualité de vie avec une amélioration du pic de VO_2 chez les patients de plus de 60 ans.

Afin d'éclaircir définitivement les bénéfices sur la mortalité de la thérapie cellulaire dans l'infarctus aigu du myocarde, l'Union européenne a récemment financé un programme FP7 incluant 17 centres cliniques en Europe (BAMI consortium, 6 millions €, #3 000 patients), avec des résultats espérés dans 5 ans.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Essai	Année	Type	Pts (n)	Cellules	Ischémie	Critère primaire	Critères secondaires
BOOST (5 ans) Intracoronaire post-IDM Suivi à 5 ans de BOOST	2009	Phase I ERC	60	BMMNCs autologues	Aiguë	FEVG à 5 ans	Mortalité à 5 ans
REPAIR-AMI (5 ans) Intracoronaire post-IDM Suivi à 5 ans de REPAIR	2010	Phase III ERC	200	BMMNCs autologues	Aiguë	Mortalité IDM revascularisations réhospitalisations pour IC à 5 ans	Evénements cliniques combinés à 5 ans
SWISS-AMI post-IDM	En cours	Phase II ERC	194	BMMNCs autologues	Aiguë	FEVG à 4 mois	FEVG taille IDM ECM à 12 mois
TIME Délais variables administration post-IDM	En cours	Phase II ERC	120	BMMNCs autologues	Aiguë	FEVG à 6 mois	Décès revascularisations à 2 ans
Late TIME Administration 2/3 sem. Post-IDM	2011	Phase II ERC	87	BMMNCs autologues	Aiguë	FEVG à 6 mois	Critères combinés masse et vol. VG, taille IDM à 6 mois
STAR Heart Administration intracoronaire	2010	Non randomisée	391	BMMNCs autologues	IC chronique	FEVG, capacité d'effort, VO_2, contractilité à 3 mois	Mortalité à 5 ans
FOCUS-HF Administration transendocardique	2011	Phase II ERC	30	BMMNCs autologues	IC chronique	CCS/NYHA VO_2, FEVG Ischémie à 6 mois	
FOCUS Administration intramyocardique	En cours	Phase II ERC	87	BMMNCs autologues	IC chronique	VO_2, VTSVG, Défect perfusion à 5 ans	ECM, cinétique VG à 5 ans
APOLLO SCA ST+	2011	Phase I ERC	14	MSCs autologues	Aiguë	ECM à 18 mois	FEVG Taille IDM à 18 mois
PRECISE Pts ischémiques non revascularisables	2010	Phase I ERC	36	MSCs autologues	IC chronique	ECM à 18 mois	CCS/NYHA VO_2, FEVG Taille IDM à 18 mois
Hare *et al.* Administration intraveineuse Post-IDM	2009	Phase I ERC	53	MSCs adultes humaines allogéniques (Prochymal)	Aiguë	Effets adverses à 18 mois	FEVG, vol. VG à 18 mois
Dib *et al.* Administration endocardique	2010	Phase II ERC	60	MSCs allogéniques	IC chronique	Effets adverses à 3 mois	NYHA, ECM FEVG, vol. VG à 3 mois
C-CURE	2011	Phase I ERC	45	MSCs cardio-poïétiques	IC chronique	Effets adverses à 6 mois	Test de marche FEVG, vol. VG à 6 mois

IDM : infarctus aigu du myocarde ; VG : ventricule gauche ; ECM : événements cardiaques majeurs ;
ERC : essai randomisé, contrôlé ; IC : insuffisance cardiaque ; CCS : classification canadienne de l'angor.

TABLEAU I : Essais cliniques de thérapie cellulaire cardiaque (à venir ou en cours).

3. Angor réfractaire

Un autre champ d'investigation est le patient en angor réfractaire en dépit d'un traitement médical optimal et d'une revascularisation complète. Quelques études ont montré une amélioration de la perfusion myocardique, de l'angor et de la qualité de vie à 1 an. Un essai en cours aux Etats-unis, FOCUS, similaire à FOCUS-HF, devrait répondre à cette question.

4. Cellules souches mésenchymateuses

En raison des capacités de différenciation des cellules souches mésenchymateuses (MSCs) présentes notamment dans la graisse abdominale, des cellules souches adipeuses autologues ont été administrées dans les 24 heures post-angioplastie chez 14 patients avec FEVG de 35-50 % dans un l'essai APOLLO (*International Symposium on Stem Cell Therapy & Cardiovascular Innovation*, 2011), avec 18 mois de suivi. On note à 6 et 18 mois une réduction significative de la taille de l'infarctus et une amélioration de la FEVG.

Les MSCs allogéniques ne nécessitent pas cette phase critique d'expansion ex vivo, contrairement aux MSCs autologues. Les MSCs ont aussi des effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques, et n'expriment pas les molécules d'histocompatibilité majeures humaines de classe 2, rendant leur immunogénicité mineure. Le premier essai de phase I date de 2009, et a été suivi par un essai d'efficacité en 2010 (Dib *et al. International Symposium on Stem Cell Therapy & Cardiovascular Innovation*) qui démontre à 3 mois une amélioration significative de la fonction ventriculaire.

5. Futur

La technologie la plus novatrice est celle utilisée par l'essai C-Cure rapporté lors du congrès de l'*American College of Cardiology* de 2011. La différenciation des BMMNCs a été orientée vers des progéniteurs cardiaques spécifiques grâce à des protéines induisant une cardiogenèse, avant transfert cellulaire par injection transendocardique. Un total de 45 patients avec insuffisance cardiaque (IC) chronique a été randomisé en groupes traitement ou contrôle. Sous traitement, on note une amélioration significative de la FEVG et une réduction des volumes VG à 6 mois, avec une amélioration du test de marche de 6 minutes.

Les cellules souches embryonnaires humaines (HESC) sont en théorie une option de choix en thérapie cellulaire, mais elles n'ont toujours pas été testées en cardiologie clinique, en raison de limites techniques (problèmes d'obtention en France, nécessité de préorienter les cellules vers la lignée cardiaque avant administration, problèmes d'expansion en culture). Les cellules souches pluripotentes induites (iPS), dérivées en laboratoires des propres tissus du receveur, auraient tous les bénéfices des HESC et ne posent en théorie ni problèmes éthiques, ni immunologiques, mais sont difficiles à cultiver.

Le concept de plateformes de délivrance des cellules améliorant leur prolifération, leur viabilité et leur délivrance, telle l'application de patchs cellularisés sur l'épicarde (Ménasché *et al.*), fait son chemin. L'incarnation ultime de ce concept est la construction de cœurs décellularisés du donneur repeuplés par les cellules du receveur.

Génétique cardiovasculaire

Les essais cliniques de thérapie génique ont été rares et marquent le pas. C'est plutôt vers les études d'analyse complète du génome (GWAs) que se tournent les scientifiques grâce à l'émergence de nouvelles technologies plus rapides et moins onéreuses de séquençage rapide et à des collaborations internationales permettant l'inclusion de plusieurs milliers ou dizaines de milliers de malades et témoins.

En 2010, de telles études ont mis en évidence 95 loci génétiques associés aux traits lipidiques, plus de 30 loci associés au diabète de type II ou à l'obésité, mais aussi des loci associés au tabagisme, à la mort subite cardiaque et à la survenue de fibrillation ventriculaire. Un variant 9p21 est associé aux anévrysmes de l'aorte abdominale. En 2011, elles ont permis d'identifier plus de 30 loci supplémentaires associés aux coronaropathies ou à l'HTA. Des variants sur le gène de la chaîne lourde de la myosine (MYH6) ont été associés à la maladie de l'oreillette. Une étude française sur plus de 2000 malades atteints de cardiomyopathie dilatée et 2 000 témoins a permis d'identifier des marqueurs génétiques fortement associés à la maladie, et notamment le gène BAG3 ; la protéine BAG3 joue un rôle dans l'apoptose et est également impliquée dans un mécanisme de nettoyage des protéines dégradées dans les cellules (autophagie).

Bibliographie

1. HIRSCH A *et al.* HEBE trial. *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 1736-1747.
2. MEYER GP *et al.* BOOST trial. *Eur Heart J,* 2009 ; 30 : 2978-2984.
3. STRAUER BE *et al.* STAR-heart study. *Eur J Heart Fail,* 2010 ; 12 ; 721-729.
4. PERIN EC *et al.* FOCUS-HF. *Am Heart J,* 2011 ; 161 : 1078-1087.
5. FRIIS T *et al.* Mesenchymal stromal cell derived endothelial progenitor treatment in patients with refractory angina. *Scand Cardiovasc J,* 2011 ; 45 : 161-168.
6. TRAVERSE JH *et al.* Late TIME study. *JAMA,* 2011 ; 306 : 2110-2119.
7. RONCALLI J *et al.* BONAMI trial. *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 1748-1757.
8. O'DONNELL J *et al.* Genomics of cardiovascular disease. *New Engl J Med,* 2011 ; 365 : 2098-2109.
9. VILLARD E *et al.* A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 1065-1076.

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