

# Infarctus du myocarde et cellules souches adultes

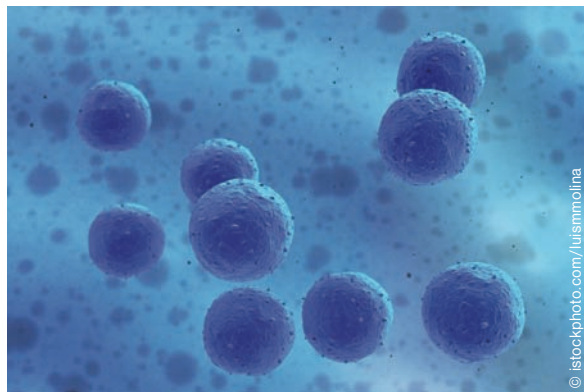
Une équipe médicale américaine vient d'annoncer avoir fourni la démonstration d'un possible usage thérapeutique de cellules souches présentes au sein du muscle cardiaque, et ce chez des personnes ayant été victimes de formes sévères d'infarctus du myocarde. Ces résultats ont été rendus publics le lundi 14 novembre à Orlando (Floride) dans le cadre d'un meeting scientifique de l'Association américaine de cardiologie. Ils font également l'objet d'une publication détaillée sur le site du *Lancet*.<sup>1</sup> Ce travail a été mené sous l'autorité des Prs Roberto Bolli (University of Louisville) et Piero Anversa (Brigham and women's Hospital, Harvard medical school, Boston). Il semble d'ores et déjà élargir les possibilités de prise en charge des patients souffrant d'une destruction par anoxie d'une fraction importante du muscle cardiaque.

Depuis deux ou trois décennies, de nombreux progrès ont été réalisés dans la prise en charge médicale et chirurgicale des personnes victimes d'infarctus; grâce notamment au développement des services d'aide médicale d'urgence et des unités hospitalières de soins cardiaques intensifs. Différentes tentatives autologues avaient également été menées notamment à partir de cellules souches de la moelle osseuse et de myoblastes. Des travaux sont aussi en cours utilisant des cellules souches embryonnaires. De ce point de vue, la régénération cellulaire du muscle infarci est l'un des terrains privilégiés de l'affrontement (technique et éthique) entre partisans et adversaires du possible usage de cellules issues d'un embryon humain, conçu in vitro et détruit à de possible fins thérapeutiques.<sup>a</sup>

«La cicatrice cardiaque résultant d'un infarctus du myocarde a été interprétée comme la preuve que le cœur est composé de myocytes incapables de se diviser, écrivait déjà Piero Anversa, il y a quelques années. Cependant, des observations récentes ont apporté des preuves de la prolifération des myocytes dans le cœur adulte.» Il expliquait alors avoir mis en lumière l'existence d'une mitose non négligeable et une prolifération des myocytes après infarctus du myocarde chez l'homme. «Nos résultats remettent en question le dogme disant qu'un cœur adulte est un organe postmitotique et soulèvent la possibilité que la régénération des myocytes puisse contri-

buer à augmenter la masse musculaire du myocarde» assurait-il alors avec son équipe.

A ces éléments expérimentaux s'ajoutaient les résultats cliniques concernant les travaux d'autogreffes de myoblastes menés notamment par Philippe Ménasché (Hôpital Bichat, Paris) et Patrick Serreys (Rotterdam). *The Lancet* avait ainsi tout d'abord publié un article cosigné par Philippe Ménasché qui décrivait les résultats cliniques de première autogreffe de myoblastes dans le myocarde. Cette intervention avait été pratiquée en juin



2000 chez un patient insuffisant cardiaque, âgé de 72 ans. Ce dernier avait reçu (dans le cadre d'un double pontage coronarien) une greffe de cellules prélevées dans la cuisse, mises en culture et multipliées in vitro, puis injectées au sein du tissu cicatriciel. Entre juin 2000 et avril 2001, cinq patients insuffisants cardiaques de sexe masculin, âgés respectivement de 72, 66, 68, 39 et 55 ans, avaient été inclus dans cette phase d'étude clinique (*Med Hyg* 2001;59:1495).

Leur fraction d'éjection systolique moyenne était alors inférieure à 30%. Le nombre de cellules réinjectées avait été en moyenne de 800 millions, dont plus de 65% de myoblastes dont la culture avait nécessité seize jours en moyenne. Les cellules avaient d'autre part été réinjectées au cours de pontages bitronculaires. Les auteurs avaient alors expliqué avoir observé une amélioration symptomatique chez tous les patients survivants; amélioration associée à une majoration de la fraction d'éjection systolique de 13% en moyenne. A l'examen échographique et à l'IRM, ils avaient aussi noté une récupération de la contraction myocardique dans la zone injectée.

Pour autant, la restitution *ad integrum* du muscle cardiaque humain infarci demeure toujours un objectif sinon inaccessible, du moins qui n'a pas encore été concrètement atteint. L'équipe américaine a pour sa part procédé à un essai clinique de phase 1, financé grâce à des fonds publics et ce dans le cadre des dispositions réglementaires et éthiques en vigueur aux Etats-Unis.

Cet essai a au total été mené chez vingt-trois personnes ayant été victimes d'un infarctus du myocarde sévère, entraînant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40%. Toutes avaient bénéficié d'un pontage aorto-coronarien. Deux groupes ont été constitués. Dans le premier, sept malades ont été pris en charge de manière standardisée. Chez les seize autres, les médecins ont injecté (via un simple cathéter, en différents endroits du système vasculaire coronarien) environ un million de cellules souches, ce quatre mois après l'intervention de chirurgie cardiaque. Ces cellules avaient préalablement été prélevées chez chaque malade au sein d'une petite zone du muscle cardiaque avant d'être

cultivées et différenciées in vitro.

Au final : chez quatorze des seize malades du second groupe, la fraction d'éjection du ventricule gauche est passée, quatre mois après l'injection, de 30,3% à 38,5% tandis qu'elle demeurerait inchangée dans le premier groupe ; un an après l'injection de cellules souches, le pourcentage était passé à 42,5%, soit un gain total de 12,3%. L'amélioration spectaculaire de la fonction cardiaque a été confirmée via l'imagerie par résonance magnétique nucléaire : la zone musculaire cardiaque infarctée (initialement de 32,6 grammes) a été réduite de 30% en un an. Les auteurs qualifient leurs propres résultats de «très encourageants» et estiment en substance avoir mis au point ce qui devrait, en toute logique, constituer une avancée majeure dans le traitement complémentaire des formes les plus sévères des infarctus du myocarde.

**Jean-Yves Nau**

jeanyves.nau@gmail.com

.....  
a Dans un communiqué daté du 14 novembre 2011, la société de biotechnologie américaine Geron a annoncé sa décision de mettre fin au premier essai clinique utilisant des cellules souches embryonnaires humaines chez des personnes paralysées, victimes d'une lésion traumatique de la moelle épinière. Cette décision survient un an après le lancement très médiatisé de cet essai de phase 1. Officiellement, Geron abandonne cet essai clinique «en raison de son coût trop élevé». Le California institute for regenerative medicine avait pourtant annoncé en mai dernier le prêt d'une somme de 25 millions de dollars pour soutenir cet essai. Geron précise qu'elle «prévoit de mettre fin au recrutement des participants» mais ajoute qu'elle «continuera à suivre les patients qui ont déjà participé à cet essai, récoltant les données et tenant informée la Food and Drug Administration, ainsi que la communauté médicale de leurs progrès».  
.....

#### **Bibliographie**

- 1 Bolli R, Chugh AR, D'Amario D. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): Initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet*, 2011. Epub ahead of print. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61590-0.