



Thérapie cellulaire régénérative en cardiologie : le futur au présent ?

Rev Med Suisse 2012; 8: 2364-9

J. F. Iglesias
M. Tapponnier
R. Hullin
G. Vassalli
E. Eeckhout
P. Vogt
A. Mathur
D. Locca

Cell-based regenerative therapy in cardiology: the future at present

Cell-based regenerative therapy treatment of cardiovascular diseases considered as irreversible, as acute myocardial infarction, chronic ischemic heart failure, non-ischemic dilated cardiomyopathy and refractory angina pectoris. Large randomized clinical trials with hard clinical endpoints are still necessary before considering cell-based regenerative therapy as a valuable alternative therapeutic option in cardiology.

La recherche dans le domaine de la thérapie cellulaire régénérative constitue une avancée prometteuse dans le traitement des pathologies cardiovasculaires considérées à ce jour comme irréversibles, telles que l'infarctus aigu du myocarde, l'insuffisance cardiaque chronique, la cardiomyopathie dilatée et l'angine de poitrine réfractaire au traitement conventionnel. Bien que les effets thérapeutiques demeurent modestes, les résultats des études cliniques sont encourageants, en particulier pour les patients avec les altérations les plus importantes de la fonction ventriculaire gauche. De grandes études randomisées, avec des critères d'évaluation cliniques solides, demeurent nécessaires afin de résoudre les limitations techniques actuelles et de consolider définitivement la thérapie cellulaire régénérative comme une alternative thérapeutique valable en cardiologie.

INTRODUCTION

Le cœur humain a longtemps été considéré comme un organe en phase terminale de différenciation et incapable de se régénérer. Les dommages au muscle cardiaque ont ainsi été considérés comme des processus irréversibles, conduisant à des mécanismes adaptatifs (remodelage et dilatation) responsables d'une perte progressive et définitive de la fonction cardiaque.

La découverte de la capacité de division cellulaire des cardiomyocytes au sein du tissu myocardique endommagé après un infarctus du myocarde aigu (IMA),¹ de la présence d'un chimérisme entre les cellules cardiaques du donneur et du receveur au sein de cœurs transplantés² et de l'existence d'une population de cellules souches (CS) multipotentes au sein du cœur humain, capables de se différencier en de multiples lignées cellulaires cardiaques³ a conduit progressivement à une vision plus moderne d'un cœur capable d'assurer son propre renouvellement. Le taux de renouvellement annuel des cardiomyocytes diminue progressivement avec l'âge (1% à 25 ans, 0,45% à 75 ans) et moins de 50% des cardiomyocytes d'un cœur humain auront été régénérés au cours d'une vie humaine.⁴ Cependant, au contraire d'autres espèces animales, le cœur humain est incapable de compenser intégralement la perte cellulaire massive causée par un IMA ou une insuffisance cardiaque chronique (ICC), pouvant atteindre un milliard de cardiomyocytes.⁵

Aucune des thérapies actuelles ne permet de remédier totalement ou partiellement au problème fondamental de la perte définitive des cardiomyocytes. Cette évidence a conduit au développement d'approches thérapeutiques destinées à stimuler le processus de régénération endogène des cardiomyocytes. Au cours de la dernière décennie, la recherche *translationnelle* a permis de progresser rapidement des connaissances fondamentales et des résultats encourageants des études expérimentales initiales vers des études cliniques évaluant la sécurité et l'efficacité de la thérapie régénérative en cardiologie. Le présent article résume l'état actuel des connaissances sur la thérapie cellulaire régénérative dans le do-



maine de l'IMA, l'ICC, la cardiomyopathie dilatée (CMD) et l'angine de poitrine réfractaire au traitement conventionnel.

PRINCIPES, TYPES DE CELLULES ET VOIES D'ADMINISTRATION

La thérapie régénérative consiste en un ensemble d'approches biomédicales destinées à réparer ou régénérer les cellules du cœur humain à la suite d'un dommage myocardique: 1) par la stimulation des mécanismes endogènes de régénération, ou 2) par l'administration directe de cellules (*thérapie cellulaire*). Les CS constituent la source principale de cellules utilisées pour la thérapie régénérative en raison de leur capacité de renouvellement illimité et de différenciation en cellules spécialisées. Les CS ont longtemps été considérées comme ayant un potentiel limité de différenciation et capables de régénérer uniquement le tissu lésé de l'organe auquel elles appartiennent. Les travaux récents ont cependant démontré que les CS sont capables de *transdifférenciation* en cellules provenant de différentes lignées germinales (*plasticité cellulaire*),⁶ ouvrant la voie à la recherche sur la thérapie cellulaire régénérative.

Aucune des différentes CS évaluées dans les études cliniques sur la thérapie régénérative en cardiologie (**tableau 1**) ne remplit l'ensemble des critères de la cellule *idéale* (capacité de réparation, facilités de prélèvement, de stockage et d'administration, absence de risque immunologique ou tumoral, absence d'implication éthique, rapport coût-efficacité favorable). Les CS embryonnaires sont des cellules pluripotentes, capables de différenciation en cellules dérivées des trois lignées germinales et constituent le type cellulaire avec le plus grand potentiel de régénération. Cependant, leur utilisation reste limitée en raison de problèmes éthiques et techniques (risques immunologique et térato-gène).

La moelle osseuse constitue actuellement la source principale de CS en raison de son assortiment complexe de cellules progénitrices et de sa facilité de prélèvement. Les CS les plus étudiées sont les CS mononuclées, dérivées de la moelle osseuse (*Bone marrow-derived stem cells*, BMC), com-

prenant les CS hématopoïétiques, les CS mésenchymateuses et les cellules progénitrices endothéliales (EPC). Les BMC sont capables de *transdifférenciation* en cardiomyocytes et peuvent être isolées après mobilisation dans le sang périphérique par certaines cytokines, comme le G-CSF (*Granulocyte-colony stimulating factor*). D'autres EPC, isolées à partir du sang périphérique, les *cellules progénitrices endothéliales circulantes* (CPC), sont également utilisées dans le cadre de la thérapie régénérative cardiaque.

Les CS sont délivrées selon quatre voies d'administration: l'injection intracoronaire (IC), l'injection dans le sinus coronaire, l'injection intramyocardique (IM) percutanée transendocardique (avec un système de navigation permettant le *mapping* électromécanique du myocarde, NOGA) et l'injection IM chirurgicale transépicaire, ouverte ou mini-invasive.

MÉCANISMES D'ACTION

Le mécanisme d'action des CS demeure matière à débat dans la littérature. La théorie initiale d'une *transdifférenciation directe* des CS en cardiomyocytes (*cardiomyogenèse*) et vaisseaux sanguins (*néoangiogenèse*) a été progressivement remise en question au profit de nombreux autres mécanismes potentiels, tels que la fusion cellulaire, l'immunomodulation ou la production de facteurs paracrines (**tableau 2**).

Plusieurs études ont montré que les CS sont capables de sécréter un large éventail de cytokines.⁷ Ces protéines sont capables d'agir localement (*facteurs paracrines*) sur les cellules cardiaques environnantes et de réguler des processus cellulaires complexes, par l'activation directe de protéines des voies de transduction intracellulaires et l'*up-régulation* de gènes de protection cellulaire. Les mécanismes induits sont responsables de l'inhibition des mécanismes d'apoptose, de l'immunomodulation au sein du tissu lésé, de la stimulation de l'angiogenèse dans les tissus hôtes, de la stimulation de la *transdifférenciation* des CS cardiaques résidentes et de l'activation des médiateurs protecteurs des mécanismes d'ischémie-reperfusion. L'évidence actuelle suggère que différents mécanismes d'action sont impliqués successivement dans le processus menant de l'IMA à l'ICC: les mécanismes *paracrines* sont les principaux responsables de la réparation myocardique dans l'IMA (réduction des lésions d'ischémie-reperfusion irréversibles) alors que les mécanismes de *transdifférenciation* cellulaire (*cardiomyogenèse* et *néoangiogenèse*, directe ou induite) constituent les fac-

Tableau 1. Différents types cellulaires investigués dans le cadre de la thérapie cellulaire régénérative cardiaque

Cellules souches allogéniques

- Cellules souches embryonnaires
- Cardiomyocytes fœtaux
- Cellules dérivées du cordon ombilical

Cellules souches autologues (cellules souches adultes)

- Cellules souches pluripotentes induites
- Cellules souches dérivées du tissu adipeux
- Cellules souches cardiaques endogènes (cardiosphères)
- Cellules souches dérivées de l'épicarde
- Myoblastes squelettiques
- Cellules souches mésenchymateuses (muscle, peau, tissu adipeux)
- Cellules progénitrices endothéliales circulantes

Cellules souches mononuclées dérivées de la moelle osseuse

- Cellules souches hématopoïétiques
- Cellules souches mésenchymateuses
- Cellules progénitrices endothéliales

Tableau 2. Mécanismes potentiels de régénération myocardique à partir des cellules souches

Cardiomyogenèse

- Différenciation en cardiomyocytes
- Fusion cellulaire
- Production de facteurs paracrines

Néovascularisation

- Incorporation périvasculaire
- Différenciation en cellules endothéliales
- Production de facteurs paracrines



teurs prédominants des bénéfices observés dans le traitement de l'ICC.

INFARCTUS DU MYOCARDE AIGU

Le pronostic des patients après IMA s'est considérablement amélioré avec le développement des stratégies de reperfusion coronarienne, en particulier de l'angioplastie primaire. Cependant, la mortalité des patients avec une dysfonction du ventricule gauche (VG) après IMA demeure élevée (13% à un an, 70% à cinq ans pour les patients symptomatiques),^{8,9} en raison principalement de l'incapacité du cœur humain à régénérer intégralement la zone de nécrose myocardique. La découverte de la capacité de *transdifférenciation* des BMC en cardiomyocytes et d'amélioration de la fraction d'éjection du VG (FEVG) dans un modèle animal¹⁰ a ouvert la voie à la recherche clinique sur la thérapie cellulaire chez l'être humain. Les résultats des études publiées sont souvent contradictoires en raison de méthodologies hétérogènes (critères de sélection des patients, protocoles d'isolement et de préparation des CS, délai d'injection), ne permettant pas de confirmer totalement chez l'homme les bénéfices démontrés dans les études animales (amélioration de la FEVG, de la taille de l'infarctus et de la perfusion myocardique).¹¹

Dans l'étude TOPCARE-AMI,¹² l'injection IC de BMC ou CPC, quatre jours après IMA, a montré une amélioration significative de la FEVG (+9%) et des volumes du VG à une année. Cependant, deux autres études randomisées^{13,14} n'ont pas confirmé d'amélioration significative de la FEVG par rapport à l'angioplastie primaire seule. Dans la première étude avec un suivi à long terme, l'injection IC de BMC, sept jours après IMA, est toutefois associée à une réduction de la mortalité et à une amélioration de la capacité fonctionnelle à cinq ans.¹⁵

Les études suivantes ont comparé l'efficacité de l'administration de CS de manière randomisée contre placebo. Dans l'étude REPAIR-AMI, l'injection IC de BMC, 3-7 jours après IMA, est associée à une amélioration significative de la FEVG à quatre mois, en particulier dans le sous-groupe des patients avec une FEVG < 49% (+5%).¹⁶ A un an, le bénéfice de l'injection de BMC persiste, avec une amélioration significative de la FEVG et des événements cardiovasculaires majeurs (MACE).¹⁷ Dans un sous-groupe de patients avec suivi par IRM cardiaque, la thérapie cellulaire est associée à une amélioration de la FEVG (+6,5%) et des volumes du VG à douze mois, avec un bénéfice significatif pour les patients avec FEVG < 49% (+6,6%).¹⁸ De manière contradictoire, l'étude LEUVEN-AMI n'a pas démontré d'amélioration de la FEVG globale à quatre mois après l'injection IC de BMC dans les 24 heures suivant l'IMA, malgré une réduction significative de la taille de l'infarctus.¹⁹

L'étude REGENT²⁰ a comparé l'injection IC de deux populations cellulaires différentes (BMC non sélectionnées et sous-population CD34+/CXCR4+) sept jours après IMA antérieur chez les patients avec FEVG ≤ 40%. A six mois, aucune différence significative n'était constatée en termes d'amélioration de la FEVG, des volumes du VG et des taux de MACE. Cependant, une analyse de sous-groupes révèle qu'une FEVG < 37% constitue un facteur indépendant

d'amélioration significative de la FEVG (+5%). De même, l'injection IC de BMC ou CPC, 3-8 jours après IMA, ne montre pas d'amélioration significative de la FEVG, des volumes du VG, de la taille de l'infarctus et des taux de MACE à quatre mois par rapport au traitement standard.²¹ Certaines études ont évalué les bénéfices d'un traitement par la cytokine G-CSF. Alors que certaines études randomisées ont montré une amélioration significative de la FEVG par rapport au traitement standard,²² les résultats de méta-analyses n'ont pas permis de confirmer ces bénéfices.²³

Les méta-analyses^{11,24} ont confirmé la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'administration de BMC après IMA, avec une amélioration significative mais modeste de la FEVG (+3%) par rapport au traitement conventionnel. Les données actuelles suggèrent qu'une injection plus précoce de BMC durant la période d'ischémie-reperfusion permettrait d'améliorer les bénéfices thérapeutiques. L'étude randomisée REGENERATE-AMI, actuellement en cours, évalue l'efficacité de l'administration de BMC dans les dix heures de la reperfusion coronarienne et devrait permettre de répondre à cette question.

INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

L'ICC est associée à un pronostic défavorable, avec une mortalité pouvant atteindre 75% à cinq ans. Au cours des dernières années, la thérapie régénérative a émergé comme une alternative thérapeutique capable d'améliorer les symptômes et le pronostic des patients avec ICC. De nombreuses études cliniques, avec des méthodologies hétérogènes, ont évalué les bénéfices de la thérapie cellulaire dans l'ICC.

La faisabilité et la sécurité d'emploi de l'injection transépiscardique chirurgicale de CS dans l'ICC ont été confirmées dans la première étude non randomisée, démontrant une amélioration de la FEVG (+6% à deux ans) et de la viabilité myocardique dans les zones infarctées traitées.²⁵ La première étude randomisée contre placebo, étudiant l'injection transépiscardique de myoblastes dans des zones d'infarctus,²⁶ a été interrompue prématurément en l'absence d'amélioration de la FEVG. Les résultats des études évaluant l'injection transépiscardique de BMC dans l'ICC sont contradictoires. Alors qu'une étude non randomisée a démontré une amélioration de la FEVG et de la perfusion myocardique à six mois,²⁷ une étude randomisée n'a pas confirmé les bénéfices de l'injection transépiscardique de BMC dans les zones cicatricielles par rapport à la chirurgie de revascularisation.²⁸

L'injection IM de BMC par voie transendocardique guidée par NOGA a été évaluée dans des petites études non randomisées, révélant sa sécurité d'emploi et ses bénéfices en termes d'amélioration de la capacité fonctionnelle. Dans l'étude randomisée SEISMIC,²⁹ l'injection IM de myoblastes n'a pas démontré d'amélioration de la FEVG par rapport au traitement conventionnel, malgré une amélioration non significative de la capacité fonctionnelle à six mois. De même, l'étude randomisée MARVEL-1³⁰ a confirmé l'amélioration non significative de la capacité fonctionnelle, mais a montré une augmentation de l'incidence de tachycardies ventriculaires par rapport au placebo. Dans la plus grande étude



randomisée à ce jour, l'injection transendocardique de BMC n'a pas démontré d'amélioration significative des diamètres du VG, de la capacité fonctionnelle et de réversibilité des défauts de perfusion myocardique, mais a montré une amélioration significative de la FEVG (+ 1,4%), corrélée au nombre de CS CD34+/CD133+ administrées.³¹ Cette découverte suggère l'importance de certains sous-types de CS dans les bénéfices de la thérapie cellulaire. Plusieurs études randomisées contrôlées par placebo sont actuellement en cours dans ce domaine.

Peu d'études ont évalué les bénéfices de l'administration IC de CS dans l'ICC. Dans l'étude randomisée TOPCARE-CHD,³² l'injection IC de BMC dans les trois mois après IMA est associée à une amélioration modeste mais significative de la FEVG (+ 3%) à trois mois par rapport à l'injection de CPC ou de placebo. Au contraire, le suivi à un an de l'étude DanCell-CHF³³ n'a pas montré d'amélioration de la FEVG, malgré une amélioration significative des symptômes cliniques. Dans la plus grande étude randomisée,³⁴ l'injection IC de BMC est associée à une amélioration significative de la FEVG, de la capacité fonctionnelle et de la mortalité à cinq ans.

Malgré de petites études non randomisées, suggérant une amélioration de la FEVG et des symptômes cliniques,³⁵ il n'existe pas d'étude randomisée évaluant l'efficacité d'une thérapie par G-CSF, seule ou en combinaison avec l'injection de CS, dans le traitement des patients avec ICC. L'étude REGENERATE-IHD, actuellement en cours, devrait apporter des réponses dans ce domaine.

Les études cliniques ont confirmé la sécurité d'emploi et les bénéfices en termes d'amélioration des symptômes, de la thérapie cellulaire dans l'ICC, malgré une amélioration modeste de la FEVG. Des études randomisées à large échelle restent essentielles afin de définir le type de CS, la voie d'administration et les patients pour lesquels les bénéfices cliniques seraient plus importants.

CARDIOMYOPATHIE DILATÉE D'ORIGINE NON ISCHÉMIQUE

La CMD demeure la cause principale d'ICC et l'indication la plus fréquente à la transplantation cardiaque à travers le monde. La CMD constitue la voie finale commune des différentes pathologies cardiovasculaires conduisant à la nécrose et à la fibrose myocardique, et son pronostic reste défavorable, avec une mortalité de 20% à cinq ans.

Plusieurs études cliniques ont démontré la sécurité d'administration et les bénéfices de la thérapie cellulaire dans la CMD. Dans l'étude TOPCARE-DCM,³⁶ l'injection IC de BCM montre une amélioration de la FEVG (+ 3%) et de la fonction microvasculaire à trois mois, et des taux de NT-proBNP à un an. Dans une étude randomisée récente,³⁷ l'injection IC de CPC CD34+ confirme une amélioration de la FEVG, de la capacité fonctionnelle et des taux de NT-proBNP, avec une diminution de la mortalité et de la nécessité d'une transplantation cardiaque à un an. Des petites études ont également suggéré un bénéfice de l'administration de G-CSF dans le cadre de la CMD. L'étude randomisée REGENERATE-DCM, actuellement en cours, devrait permettre d'évaluer cette hypothèse. De manière générale, de

grandes études randomisées sont encore nécessaires pour évaluer les bénéfices de la thérapie cellulaire sur le pronostic de la CMD.

ANGINE DE POITRINE RÉFRACTAIRE

Les bénéfices de la thérapie cellulaire dans l'ischémie myocardique chronique ont longtemps été controversés. Les études précliniques ont démontré la capacité des BMC à stimuler une néovascularisation dans le tissu myocardique ischémique,³⁸ ouvrant la voie à la recherche sur la thérapie cellulaire dans l'angor réfractaire au traitement médical chez les patients inéligibles en vue d'une revascularisation coronarienne.

L'administration IM de BMC a été évaluée dans le cadre de plusieurs études randomisées, avec des résultats parfois contradictoires concernant une amélioration de la classe d'angor, de la capacité fonctionnelle et de la perfusion myocardique.^{39,40} Dans une large étude randomisée,⁴¹ l'injection IM de BMC montre une amélioration modeste mais significative de la perfusion myocardique à trois mois, de la classe fonctionnelle et de la qualité de vie à six mois par rapport au placebo. Dans le sous-groupe de patients avec suivi par IRM cardiaque, la thérapie cellulaire est même associée à une amélioration de la FEVG (+ 3%) à trois mois. Finalement, dans une étude randomisée récente,⁴² l'injection IM de BMC dans les zones de myocarde ischémique et viable est associée à une amélioration significative de la perfusion myocardique, de la fréquence des épisodes d'angor et de la capacité fonctionnelle à douze mois, mais ne permet pas de réduire de manière significative les MACE.

L'administration IC de CD34+ a été évaluée dans une grande étude randomisée contre placebo,⁴³ démontrant une réduction significative de la fréquence des épisodes d'angor et de la perfusion myocardique à trois et six mois. Malgré ces résultats encourageants, des études randomisées à large échelle sont encore nécessaires afin d'évaluer les résultats à long terme de cette stratégie dans le traitement de l'angor réfractaire.

LIMITATIONS ACTUELLES

La *translation* rapide de la recherche préclinique vers les études cliniques chez l'être humain a révélé certaines limitations de la thérapie cellulaire régénérative, en raison principalement de l'absence de protocoles standardisés. Le type idéal, le nombre, le protocole d'isolement et de préparation, le délai et la voie d'administration des CS demeurent encore matière à débat. Une meilleure compréhension des mécanismes d'action de la thérapie cellulaire, des effets des cytokines administrées et de l'interaction entre les CS et le myocarde environnant est également nécessaire afin d'améliorer les capacités d'incorporation et de survie (*homing*) des CS, qui constituent actuellement l'un des principaux obstacles à l'amélioration des bénéfices cliniques. Une meilleure sélection des patients devant bénéficier de la thérapie cellulaire est indispensable afin de cibler les futures études sur les patients à haut risque (dysfonction VG importante, infarctus étendu), pour lesquels les bénéfices semblent plus importants en termes d'amélioration de



la FEVG et des MACE. Certains facteurs (âge, diabète, ICC) semblent également avoir une influence défavorable sur l'activité fonctionnelle des CS injectées. Les larges études cliniques randomisées en double aveugle en cours devraient permettre de résoudre, dans un proche avenir, les limitations actuelles de la thérapie cellulaire.

CONCLUSION

La thérapie cellulaire régénérative constitue une avancée très prometteuse dans le traitement de pathologies cardiovasculaires sévères considérées comme irréversibles, telles que l'IMA, l'ICC, la CMD et l'angine de poitrine réfractaire. La recherche clinique dans ce domaine est actuellement en plein essor. Bien que les études cliniques initiales aient montré des résultats parfois contradictoires en raison essentiellement de méthodologies hétérogènes, que les effets thérapeutiques soient encore modestes et que les mécanismes d'action soient incomplètement élucidés, les résultats de ces études demeurent encourageants, en particulier pour les patients à plus haut risque. Plusieurs considérations techniques restent matière à débat dans la littérature, telles que le choix du type, du nombre, du protocole d'isolement et du mode d'administration des CS utilisées, et devraient permettre d'améliorer les bénéfices cliniques. Une meilleure compréhension des mécanismes d'action et des

effets des cytokines administrées devrait permettre d'améliorer les capacités d'intégration et de survie des CS au sein du tissu myocardique, et contribuer à une amélioration des effets thérapeutiques. De grandes études randomisées, avec des critères d'évaluation cliniques solides, sont encore nécessaires afin d'établir définitivement la thérapie cellulaire régénérative comme une alternative thérapeutique valable dans la prise en charge des pathologies cardiovasculaires. La thérapie régénérative est un champ de recherche clinique en pleine expansion, offrant des opportunités de prise en charge nouvelles dans un futur proche, ceci étant étroitement lié au développement d'une recherche fondamentale forte et intelligente. ■

Adresses

Prs Roger Hullin, Maxime Tapponnier, Giuseppe Vassalli et Pierre Vogt
Drs Juan F. Iglesias, Eric Eeckhout et Didier Locca
Service de cardiologie
CHUV, 1011 Lausanne
juan-fernando.iglesias@chuv.ch
didier.locca@chuv.ch

Pr Anthony Mathur
Dr Didier Locca
Department of cardiology
London Chest Hospital
Londres, Royaume-Uni

Bibliographie

- 1 Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-7.
- 2 Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002;346:5-15.
- 3 Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003;114:763-76.
- 4 Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009;324:98-102.
- 5 Robey TE, Saiget MK, Reinecke H, Murry CE. Systems approaches to preventing transplanted cell death in cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol* 2008;45:567-81.
- 6 Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001;105:369-77.
- 7 Xu M, Uemura R, Dai Y, et al. In vitro and in vivo effects of bone marrow stem cells on cardiac structure and function. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42:441.
- 8 Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al; valsartan in acute myocardial infarction trial investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
- 9 Braunwald E. Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millennium: Triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9.
- 10 Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
- 11 Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyeh IM, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:989-97.
- 12 Schächinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: Final one-year results of the TOPCARE-AMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1690-9.
- 13 Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: The BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-8.
- 14 Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1199-209.
- 15 Yousef M, Schannwell CM, Köstering M, et al. The BALANCE Study: Clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2262-9.
- 16 Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, et al; REPAIR-AMI investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210-21.
- 17 Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, et al; REPAIR-AMI investigators. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: Final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J* 2006;27:2775-83.
- 18 Dill T, Schächinger V, Rolf A, et al. Intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells improves left ventricular function in patients at risk for adverse remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction: Results of the reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodeling in acute myocardial infarction study (REPAIR-AMI) cardiac magnetic resonance imaging substudy. *Am Heart J* 2009;157:541-7.
- 19 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;367:113-21.
- 20 Tendera M, Wojakowski W, Ruzyllo W, et al; REGENT investigators. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: Results of randomized, multicentre myocardial regeneration by intracoronary infusion of selected population of stem cells in acute myocardial infarction (REGENT) trial. *Eur Heart J* 2009;30:1313-21.
- 21 Hirsch A, Nijveldt R, van der Vleuten PA, et al; HEBE investigators. Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: Results of the randomized controlled HEBE trial. *Eur Heart J* 2011;32:1736-47.
- 22 Kang HJ, Lee HY, Na SH, et al. Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function and remodeling in patients with acute myocardial infarction versus old myocardial infarction: The MAGIC Cell-3-DES randomized, controlled trial. *Circulation* 2006;114(Suppl. 1):I145-51.
- 23 Zohlnhöfer D, Dibra A, Koppa T, et al. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor for myocardial recovery after acute myocardial infarction: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1429-37.
- 24 Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: A systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1807-18.
- 25 Dib N, Michler RE, Pagani FD, et al. Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: Four-year follow-up. *Circulation* 2005;112:1748-55.
- 26 Menasché P, Alfieri O, Janssens S, et al. The myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy



(MAGIC) trial: First randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation* 2008;117:1189-200.

27 Stamm C, Kleine HD, Choi YH, et al. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: Safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:717-25.

28 Ang KL, Chin D, Leyva F, et al. Randomized, controlled trial of intramuscular or intracoronary injection of autologous bone marrow cells into scarred myocardium during CABG versus CABG alone. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:663-70.

29 Duckers HJ, Houtgraaf J, Hehrlein C, et al. Final results of a phase IIa, randomised, open-label trial to evaluate the percutaneous intramyocardial transplantation of autologous skeletal myoblasts in congestive heart failure patients: The SEISMIC trial. *EuroIntervention* 2011;6:805-12.

30 Povsic TJ, O'Connor CM, Henry T, et al. A double-blind, randomized, controlled, multicenter study to assess the safety and cardiovascular effects of skeletal myoblast implantation by catheter delivery in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *Am Heart J* 2011;162:654-62.

31 Perin EC, Willerson JT, Pepine CJ, et al. Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function and perfusion in chronic heart failure. The

FOCUS-CCTRN trial. *JAMA* 2012;307:1717-26.

32 Assmus B, Honold J, Schächinger V, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1222-32.

33 Diederichsen AC, Möller JE, Thayssen P, et al. Effect of repeated intracoronary injection of bone marrow cells in patients with ischaemic heart failure the Danish stem cell study – congestive heart failure trial (Dan-Cell-CHF). *Eur J Heart Fail* 2008;10:661-7.

34 Strauer BE, Yousef M, Schannwell CM. The acute and long-term effects of intracoronary stem cell transplantation in 191 patients with chronic heart failure: The STAR-heart study. *Eur J Heart Fail* 2010;12:721-9.

35 Joseph J, Rimawi A, Mehta P, et al. Safety and effectiveness of granulocyte-colony stimulating factor in mobilizing stem cells and improving cytokine profile in advanced chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;97:681-4.

36 Fischer-Rasokat U, Assmus B, Seeger FH, et al. A pilot trial to assess potential effects of selective intracoronary bone marrow-derived progenitor cell infusion in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: Final 1-year results of the transplantation of progenitor cells and functional regeneration enhancement pilot trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009;2:417-23.

37 Vrtovec B, Poglajen G, Sever M, et al. Effects of intracoronary stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2011;17:272-81.

38 Iwasaki H, Kawamoto A, Ishikawa M, et al. Dose-dependent contribution of CD34-positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and cardiomyogenesis for functional regenerative recovery after myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:1311-25.

39 Tse HF, Thambar S, Kwong YL, et al. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial). *Eur Heart J* 2007;28:2998-3005.

40 Losordo DW, Schatz RA, White CJ, et al. Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: A phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation* 2007;115:3165-72.

41 Van Ramshorst J, Bax JJ, Beeres SL, et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: A randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1997-2004.

42 Losordo DW, Henry TD, Davidson C, et al; ACT34-CMI investigators. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res* 2011;109:428-36.

43 Wang S, Cui J, Peng W, Lu M. Intracoronary autologous CD34+ stem cell therapy for intractable angina. *Cardiology* 2010;117:140-7.

* à lire

** à lire absolument