

16 janvier 2015

# Première implantation au monde de cellules embryonnaires dans l'insuffisance cardiaque à l'AP-HP

PARIS, 16 janvier 2015 (APM) - Pour la première fois dans le monde, une implantation de cellules cardiaques dérivées de cellules souches embryonnaires humaines chez une patiente en insuffisance cardiaque a été réalisée avec succès, à l'Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP), a annoncé vendredi le Pr Philippe Menasché aux Journées européennes de la Société française de cardiologie (SFC).

Le chirurgien cardiaque de l'hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP, Paris) s'est montré particulièrement prudent sur les conclusions qu'on pourrait tirer pour le moment. Une seule patiente a été traitée sur les six que doit inclure son étude; une étude dont l'objectif prioritaire est d'évaluer la sécurité et non l'efficacité de la technique de thérapie cellulaire mise au point à Paris.

Il a néanmoins présenté des résultats à trois mois qui sont encourageants.

Ces travaux sont l'aboutissement d'une vingtaine d'années de recherche pour arriver à une thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque d'origine ischémique.

Les chercheurs avaient d'abord travaillé sur une stratégie de greffe de cellules de muscle dans le coeur. Mais après des résultats initiaux chez quelques patients qui suggéraient un effet, une étude randomisée n'avait finalement pas mis en évidence d'amélioration de la fonction cardiaque.

"De cette déception, nous avons tiré trois leçons", a expliqué le Pr Menasché. La première est que "pour remplacer des cellules cardiaques mortes rien ne vaut des cellules cardiaque vivantes!". Donc, à la place de cellules musculaires non cardiaques, ils se sont tournés vers des cellules souches embryonnaires pluripotentes qui ont été différenciées en cellules cardiaques.

Les cellules sont issues d'embryon conçu in vitro et ne faisant plus l'objet d'un projet parental.

## UN PATCH CELLULAIRE

La deuxième leçon concerne le transfert de cellules. Auparavant cela se faisait par une seringue et "ce n'est pas la bonne méthode", notamment parce que c'est trop imprécis. L'équipe de biothérapies cellulaires et tissulaires de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP, Paris) a conçu un "patch" dans lequel les cellules sont encapsulées dans de la fibrine.

Et la troisième leçon est qu'il y a une très forte mortalité des cellules greffées. Pour les aider à se maintenir un peu plus longtemps (même si elles finissent par mourir), le patch placé sur le myocarde est recouvert de tissu péricardique qui lui apporte des facteurs de croissance.

Le Pr Menasché a insisté sur la nécessité de mettre au point une technique qui serait "simple, rapide à réaliser et reproductible par tout chirurgien cardiaque".

Après de nombreux travaux in vitro puis sur différents modèles animaux ainsi que de nombreuses étapes réglementaires et de sécurité, les chercheurs ont obtenu une autorisation pour faire une étude sur six patients.

La sélection des patients s'est avérée difficile puisqu'en un an "nous avons récusé les huit premiers patients" pour des contre-indications. Un patient a été greffé dans un cadre compassionnel mais est rapidement décédé (sans lien avec l'intervention). Et ça n'est que la 10ème patiente sélectionnée qui a pu recevoir cette thérapie cellulaire, qui est réalisée lors d'une chirurgie à coeur ouvert (dans cette recherche, cela se fait à l'occasion d'un pontage coronaire).

La patiente a été opérée le 21 octobre 2014. Après près de trois mois, "les suites opératoires ont été très simples, son état est satisfaisant". Il n'y a eu aucune complication.

## ETAT CLINIQUE AMELIORE

L'état clinique de la patiente s'est grandement amélioré: son insuffisance cardiaque est passée de la classe III à une classe I/II, la fraction d'éjection ventriculaire gauche a augmenté et le traitement de la maladie a pu être allégé. Le Pr Menasché a souligné prudemment que cela pouvait aussi être dû au pontage réalisé en même temps que la greffe de cellules. Mais "dans la zone greffée, il semble y avoir une amélioration fonctionnelle", qui peut laisser supposer un effet de la thérapie cellulaire.

Il y aura encore beaucoup de travail à faire, mais le chirurgien de l'HEGP a rappelé qu'"il a fallu 50 ans entre la constatation qu'une souris irradiée pouvait être sauvée par une greffe de moelle et une utilisation à large échelle chez l'homme de cette technique". En thérapie cellulaire cardiaque, on n'en est "que" à 20 ans de recherche.

Cette présentation au congrès a été suivie d'une conférence de presse, en présence du directeur de l'AP-HP, Martin Hirsch. Les chercheurs étaient partagés entre le nécessaire "message de prudence" et un certain "contentement". Le Pr Jérôme Larghero de l'hôpital Saint-Louis a souligné que la conception du "patch" cellulaire constitue l'aboutissement de "huit ans de développement".

Interrogé sur la suite de ces travaux, le Pr Menasché n'a pas voulu donner d'échéance. S'il a fallu récuser huit patients avant d'en greffer une, il est difficile d'estimer le temps qui sera nécessaire pour terminer cette première étude.

Si elle est un succès, une étude randomisée sur un plus grand nombre de patients sera alors lancée.

Cette étude utilisait des cellules d'origine embryonnaire, qui peuvent poser pour certains des problèmes éthiques. Interrogé par l'APM sur l'intérêt de cellules pluripotentes induites (IPS, des cellules dérivées de cellules adultes et "reprogrammées"), le chercheur a indiqué d'abord que ses travaux avaient débuté avant la découverte des cellules IPS; il n'existait alors que des cellules souches d'origine embryonnaire.

Puis il a souligné qu'en termes de contraintes de mise en oeuvre de la technique et de mise en place d'un essai clinique, cela ne serait pas plus simple avec des cellules IPS. Cela serait même plus compliqué, a noté le Pr Larghero, car il y aurait en plus, initialement, une étape de reprogrammation.

## UN GRAND NOMBRE DE PATIENTS POTENTIELLEMENT CANDIDATS

Interrogé durant la conférence de presse sur le nombre de patients qui pourraient un jour être candidats à un tel traitement, le Pr Michel Desnos de l'HEGP a précisé que "sur les 1 à 1,5 million d'insuffisants cardiaques, on estime entre 10 à 20% la proportion de patients non contrôlés par les traitements actuels (médicaments et dispositifs médicaux), qui sont très symptomatiques et dont le pronostic vital est engagé. C'est parmi eux que se trouveront" les candidats à la thérapie cellulaire.

Le directeur de l'AP-HP -établissement qui est promoteur de l'étude- a estimé que ce travail était "la démonstration que quand les équipes françaises s'organisent, regroupant la recherche, l'hôpital, la biologie, la recherche française peut avoir de l'avance au niveau mondial". Il a affirmé son "souci que cela continue".

Par ailleurs, il a lu à la fin de la conférence de presse une lettre du président de la République, François Hollande, félicitant les chercheurs pour ces résultats "encourageants". Et la secrétaire d'Etat à l'enseignement supérieur et à la recherche Geneviève Fioraso s'est "réjouie" dans un communiqué vendredi que "la recherche française démontre, une fois de plus, son niveau d'excellence et sa capacité à inventer, à innover, à améliorer les traitements pour les patients".