

3 février 2015

AP-HP : Thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque : première implantation de cellules cardiaques dérivées de cellules souches embryonnaires humaines

AP-HP : Thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque : première implantation de cellules cardiaques dérivées de cellules souches embryonnaires humaines **AP-HP** : Thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque : première implantation de cellules cardiaques dérivées de cellules souches embryonnaires humaines à l'hôpital européen Georges-Pompidou, en lien avec des équipes Inserm, des universités Paris Descartes et Paris Diderot Le 21 octobre 2014, le Professeur Philippe Menasché et son équipe du service de chirurgie cardiovasculaire de l'hôpital européen Georges Pompidou, **AP-HP** ont pratiqué une greffe de cellules cardiaques dérivées de cellules souches embryonnaires humaines*, selon un procédé développé par le Département de Biothérapies Cellulaires et Tissulaires de l'hôpital Saint-Louis, dirigé par le Pr Jérôme Larghero et grâce aux recherches menées par ce groupe au sein de l'Inserm. L'opération, couplée à un pontage coronaire* a été pratiquée chez une femme de 68 ans atteinte d'insuffisance cardiaque sévère. Dix semaines après l'intervention, la patiente se porte bien, son état s'est nettement amélioré, sans qu'aucune complication n'ait été observée. Cette avancée prometteuse a été présentée ce vendredi 16 janvier 2015 aux 25èmes Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie. La greffe a été réalisée dans le cadre d'un essai clinique promu par l'Assistance Publique - **Hôpitaux de Paris** et grâce au travail d'équipes de l'**AP-HP**, de l'Inserm et des universités Paris-Descartes et Paris-Diderot. Les cellules cardiaques ont été préparées selon une technique mise au point par le Département de Biothérapies Cellulaires et Tissulaires de l'hôpital Saint-Louis. Le laboratoire de cytogénétique de l'hôpital Antoine Bécclère et l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé, AGEPS de l'**AP-HP** ont également contribué à la préparation de cet essai de phase I, qui doit permettre de vérifier la sécurité et la faisabilité de la procédure. Depuis 20 ans, le Professeur Menasché, aujourd'hui co-directeur d'une équipe Inserm au sein du PARCC (Paris-Centre de recherche Cardiovasculaire) et ses collaborateurs sont impliqués dans la thérapie cellulaire* de l'insuffisance cardiaque. L'équipe a d'abord testé en laboratoire l'implantation de cellules souches de muscle squelettique dans des zones nécrosées du coeur. Le 15 Juin 2000, ces cellules ont été pour la première fois au monde greffées dans le coeur d'un patient insuffisant cardiaque. A la suite d'une première série de ces greffes, toujours couplées à des pontages coronaires, l'équipe a coordonné un essai multicentrique européen, randomisé et contre placebo dont les résultats n'ont toutefois pas permis d'établir un bénéfice significatif de ces cellules sur la fonction contractile du coeur des patients. L'une des conclusions tirées de cet essai a été que pour être pleinement efficaces, les cellules greffées devaient ressembler autant que possible à celles du tissu à réparer, en l'occurrence le tissu cardiaque. Il a alors été décidé d'explorer la piste des cellules souches embryonnaires. Issues d'embryons conçus dans le cadre d'une fécondation in vitro, ces cellules ont en effet la propriété d'être pluripotentes, c'est-à-dire qu'elles peuvent donner naissance à tous les types cellulaires de l'organisme, y compris naturellement les cellules cardiaques, dès lors qu'elles reçoivent les signaux appropriés pendant une période de culture au laboratoire. En 2007, l'équipe alors composée entre autres, de Michel Pucéat, Directeur de Recherche Inserm et Philippe Menasché, montrait que des cellules souches embryonnaires humaines pouvaient se différencier en cellules cardiaques après leur implantation dans des coeurs défaillants de rats. Depuis, de multiples expérimentations ont été conduites dans diverses espèces animales pour valider l'efficacité de ces cellules et optimiser les conditions permettant d'en garantir la sécurité maximale. Au terme de cette étape, une banque de cellules souches embryonnaires pluripotentes a été constituée dans des conditions satisfaisant à toutes les contraintes réglementaires qui s'appliquent aux produits biologiques à usage humain. Puis, le Département de Biothérapies Cellulaires et Tissulaires de l'hôpital Saint-Louis toujours en lien avec des équipes Inserm a développé et testé les procédures de « spécialisation » de ces cellules pour en faire de « jeunes »

cellules cardiaques. La mise au point a ensuite porté sur la purification des cellules ainsi orientées afin de s'assurer que le produit final est expurgé de cellules qui auraient pu rester pluripotentes et seraient donc potentiellement tumorigènes. Par ailleurs, l'expérience initiale avec les cellules souches musculaires ayant montré les limites de l'administration des cellules sous forme d'injections multiples, leur transfert est désormais effectué sous forme d'un patch au sein duquel les cellules sont incorporées. Ce patch est alors déposé sur la zone de l'infarctus. A cette fin, après l'étape de purification, les cellules cardiaques sont incluses dans un gel circulaire de fibrine qui est appliqué, au cours de l'intervention chirurgicale, sur la région nécrosée et dont l'ancrage au tissu cardiaque est simplement assuré par quelques sutures. « Ce type d'opération s'adresse aux insuffisants cardiaques graves qui ne répondent pas aux traitements médicamenteux habituels mais ne sont pas au stade d'un remplacement complet du cœur. Il s'agit d'une avancée prometteuse, dont nous espérons qu'elle enrichira l'arsenal thérapeutique aujourd'hui disponible pour traiter l'insuffisance cardiaque » explique le Pr Menasché. « Nous poursuivons l'essai clinique, qui nous autorise encore à pratiquer quatre autres greffes. D'ores et déjà, il semblerait que les bénéfices des cellules sont principalement liés aux substances qu'elles sécrètent. L'administration directe de ces substances, sans passer par une greffe des cellules productrices, est une piste à explorer ». Contacts presse Service de presse de l' **AP-HP** : Anne-Cécile Bard, Clémence Rémy, Olivier Bordy - service.presse@sap.aphp.fr - 01 40 27 37 22 Ce projet a été entièrement financé par des fonds publics institutionnels et associatifs et a été autorisé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) après accord de l'Agence de la Biomédecine pour l'importation et la recherche sur les cellules embryonnaires humaines. * Glossaire Thérapie cellulaire : elle désigne les greffes de cellules visant à restaurer les fonctions d'un tissu ou d'un organe lorsqu'elles sont altérées par un accident, une pathologie ou le vieillissement. Ces thérapies ont bénéficié des avancées scientifiques récentes sur les cellules souches et nourrissent chez des millions de patients l'espoir d'une médecine régénérative. Cellules souches embryonnaires ou pluripotentes : elles peuvent se répliquer indéfiniment (autorenouvellement), proliférer en culture et se différencier en plus de 200 types de cellules. Au cours du développement, elles ont vocation à former tous les tissus de l'organisme. Pontage coronaire : technique qui permet de rediriger la circulation du sang vers le muscle cardiaque, en utilisant un greffon (provenant de la veine saphène, d'une artère du thorax...). L'une des extrémités du greffon est raccordée à l'aorte, la grande artère qui alimente les artères coronaires ; l'autre extrémité est raccordée à un endroit de l'artère coronaire, situé juste après le site d'obstruction. Ceci crée un détour permettant au sang chargé en oxygène de circuler vers le cœur. .