

17 janvier 2015

MÉDECINE PREMIÈRE MONDIALE : DES CELLULES AU SECOURS DU CŒUR

Première mondiale : des cellules au secours du cœur

A Paris, une patiente en insuffisance cardiaque sévère a bénéficié d'une thérapie cellulaire

Le secret a été bien gardé, et le professeur Philippe Menasché, chirurgien cardiaque à l'Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris), en a réservé la primeur à ses pairs de la Société française de cardiologie, vendredi 16 janvier. En collaboration avec l'équipe du professeur Jérôme Larghero (hôpital Saint-Louis, Paris), spécialisée dans les biothérapies, il a réussi pour la première fois au monde une thérapie cellulaire chez une patiente en insuffisance cardiaque, qui se porte bien trois mois après l'intervention. Une étape qui couronne vingt ans de recherches.

Dans l'insuffisance cardiaque (IC), le cœur n'est plus capable d'assurer correctement sa fonction de pompe et d'apporter aux différents organes et tissus l'oxygène qui leur est indispensable. Cette pathologie touche entre 1 % et 2 % de la population et augmente fortement après 75 ans. Plus de 22 000 décès par an en France ont pour cause directe l'IC. Elle a des causes multiples, parmi lesquelles l'infarctus du myocarde, qui entraîne la mort de cellules de la paroi cardiaque (nécrose) et une altération de la fonction du ventricule gauche.

Des traitements médicamenteux sont efficaces et, dans les cas extrêmes, la transplantation cardiaque peut venir au secours des patients atteints. Depuis vingt ans, le professeur Menasché et son équipe travaillent à mettre au point une option moins lourde que la greffe de cœur, en transplantant dans la zone lésée par l'infarctus des cellules capables de se contracter comme celles du muscle cardiaque.

Leur première tentative, en juin 2000, a consisté à injecter directement dans la zone nécrosée des cellules-souches prélevées dans la cuisse du patient lui-même. Pour des raisons éthiques, s'agissant d'un protocole expéri-

mental, le patient subissait parallèlement un pontage coronarien, opération consistant à établir un nouveau circuit pour vasculariser le muscle cardiaque. Les résultats observés dans une petite étude en France, puis une étude européenne, se révélèrent décevants. Car une cellule de muscle de la cuisse n'est pas une cellule de muscle cardiaque, capable de battre en rythme. Depuis, plusieurs équipes dans le monde se sont engagées sur la voie de la thérapie cellulaire, mais avec, pour le moment, des résultats plutôt modestes.

« Multipotentes »

Pour s'approcher le plus possible des cellules cardiaques originelles, Philippe Menasché et ses collègues ont développé leur propre procédé à partir de cellules-souches embryonnaires. Susceptibles de se différencier pour donner les différents types de tissus présents dans notre organisme, elles sont obtenues à partir d'embryons conçus dans le cadre d'une fécondation *in vitro*.

Grâce à différentes substances, il est possible de diriger les cellules-souches embryonnaires vers un destin de cellule cardiaque. Travaillant à l'époque avec Michel Pucéat (Inserm), le professeur Menasché faisait la démonstration en 2007 que, une fois injectés dans le cœur de rats présentant une défaillance cardiaque, ces précurseurs humains purifiés se différenciaient bien en cellules cardiaques.

Après les différentes étapes chez l'animal, il fallait passer à l'expérimentation chez l'homme. Un nouveau défi qui allait être relevé par une collaboration, entamée il y a cinq ans, avec l'équipe du professeur Larghero et du docteur Valérie Vanneaux, responsable des manipulations et cultures cellulaires.

En mai 2013, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) donnait son feu vert à un

protocole de recherche sur six patients. Ils devaient remplir trois critères : être atteints d'une altération sévère de la fonction du ventricule gauche, avoir eu un infarctus du myocarde et présenter une indication à un pontage coronarien. Le protocole prévoit systématiquement la mise en œuvre du traitement expérimental parallèlement à la réalisation du pontage.

Ces chercheurs de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (APHP) ont constitué une banque de cellules-souches embryonnaires « pluripotentes », capables de donner tous les types de cellules de l'organisme. Après les avoir fait se multiplier, elles sont congelées. Il est ensuite possible de décongeler à la demande un tube, faire à nouveau se multiplier les cellules. Pendant quatre jours, ces cellules vont être orientées pour se spécialiser en cellules à destin cardiaque, un résultat obtenu pour au moins la moitié d'entre elles.

Il faut ensuite éliminer toutes celles ne s'étant pas différenciées afin d'assurer une pureté d'au moins 95 % du lot de cellules à injecter et écarter des cellules encore indifférenciées qui pourraient évoluer vers la formation de tumeurs.

De plus, l'équipe des professeurs Menasché et Larghero a mis au point une méthode plus précise que l'injection de cellules en vrac : un « patch », sorte de tissu dans les mailles duquel se trouvent les précurseurs de cellules cardiaques.

Sécurité et faisabilité

Un premier patient remplissant les trois critères a accepté ce protocole expérimental. Agé de 77 ans, il présentait un état de santé très délabré avec de multiples pathologies (forte obésité, diabète, insuffisance respiratoire...). Malheureusement, si l'opération s'est déroulée sans souci, son organisme a rapidement été défaillant et il est décédé. Dans une lettre

adressée au professeur Menasché, sa veuve encourageait le chirurgien à « *absolument continuer son œuvre* » et affirmait sa « *foi* » dans la réussite de ce procédé.

Huit autres patients furent ensuite récusés jusqu'à ce que se présente une femme âgée de 68 ans. Souffrant d'une IC sévère, elle était diabétique. Les suites opératoires ont été simples, sans aucune complication, et la patiente a pu regagner son domicile. Elle peut à présent se déplacer et son état clinique s'est amélioré. Un résultat qui peut aussi résulter du pontage coronarien.

A ce stade, il ne s'agissait que de s'assurer de la sécurité et de la faisabilité de la thérapie cellulaire et non de son efficacité. Néanmoins, cette première réussite est particulièrement encourageante. L'application du protocole aux cinq autres patients prévus et le suivi à plus long terme permettront de savoir si une nouvelle voie thérapeutique se confirme pour l'insuffisance cardiaque. ■

PAUL BENKIMOUN

**Sont
transplantées
dans la zone lésée
par l'infarctus des
cellules capables
de se contracter
comme celles du
muscle cardiaque**

20 CM²

C'est la surface du patch pour la thérapie cellulaire cardiaque

Utilisé par le professeur Menasché pour la thérapie expérimentale de l'insuffisance cardiaque sévère, ce patch est composé de cellules précurseurs des cellules cardiaques adultes mélangées à du fibrinogène – la protéine du plasma sanguin qui est un facteur de coagulation. Quelques gouttes de thrombine (une enzyme) transforment le fibrinogène en fibrine, dernière étape de la coagulation sanguine. Le patch est fixé par quelques sutures sur la zone touchée par l'infarctus du myocarde.