

22 janvier 2015

THÉRAPIE CELLULAIRE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Une première mondiale

Pour la première fois, une patiente souffrant d'insuffisance cardiaque a bénéficié d'une implantation de cellules progénitrice cardiaques dérivées de cellules souches embryonnaires humaines. Cette opération est le fruit de huit ans de préparation de la part des chirurgiens de l'hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP) et le département de biothérapies cellulaires et tissulaires de l'hôpital Saint-Louis.

L'« OPÉRATION du kangourou », tel est le surnom donné à la greffe d'un patch de cellules cardiaques dérivées de cellules souches réalisée pour la première fois avec succès le 21 octobre dernier par les chirurgiens de l'hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP).

Lors de la présentation de ces résultats, à l'occasion des 25^{es} journées européennes de la Société française de cardiologie, le Pr Philippe Menasché dont l'équipe a effectué l'opération, a précisé que l'objectif était « avant tout de vérifier la tolérabilité et la sécurité du procédé. » Au bout de trois mois de suivi, aucun tératome n'était apparu à l'échographie et la greffe était bien tolérée. De plus, la patiente a regagné en autonomie et s'essouffle moins qu'avant. Les médecins se gardent cependant de tout triomphalisme : le pontage réalisé en même temps que le dépôt du patch constitue en cofacteur confondant qui peut expliquer en partie l'amélioration des signes fonctionnels et cliniques.

Huit ans se sont écoulés entre l'autorisation du protocole de recherche par l'agence



Le Pr Philippe Menasché et son équipe ont réalisé la première greffe de cellules souches dans l'insuffisance cardiaque en octobre dernier

de la biomédecine en 2006 et cette opération. Entre-temps, il a fallu trouver un moyen de produire des cellules cardiaques à partir de cellules souches embryonnaires, puis de les purifier à 95 % (un seuil imposé par l'ANSM). Enfin il a fallu intégrer ces cellules à un patch de fibrine. La procédure chirurgicale en elle-même consiste à fixer le patch sur la zone infarctée du myocarde sous un lambeau de péricarde maintenu avec quelques points de suture. Cette procédure se veut la plus simple et la plus reproductible possible.

La thérapie cellulaire... sans cellule ? Même si une opération sur une unique patiente ne permet pas de tirer des conclusions quant à l'efficacité de la procédure, ce cas présente des signes prometteurs. « Nous avons observé une amélioration de la

contractilité de la zone où nous avons greffé le patch », explique le Pr Albert Hagege, chef du département de cardiologie médicale de l'HEGP, « ce qui est assez inattendu et encourageant. » Avec une fraction d'éjection de 28 %, cette patiente de 68 ans présente le profil type à qui doit s'adresser, à terme, la thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire un malade atteint d'une forme grave, mais non dépassée de la pathologie, non contrôlée par les moyens médicamenteux actuels.

Depuis 2001, les chirurgiens de l'HEGP pratiquent des essais de greffes de cellules de moelle mononucléées non autologues ou de cellules mésenchymateuses allogéniques lors de la prise en charge post-infarctus. Comme lors de ces essais, les cellules greffées chez la patiente du 21 octobre ont disparu au bout de quelques

semaines. Ce laps de temps leur a cependant suffi à libérer les facteurs de croissance et les cytokines pour réparer les tissus environnants.

L'étape suivante pourrait consister, selon le Pr Philippe Menasché, à se contenter de délivrer les cytokines et les facteurs de croissance et à se passer de cellules dans la thérapie cellulaire : « Les cellules greffées finissent par disparaître, leur effet sur la fraction d'éjection et le remodelage persiste, explique-t-il, les tissus reconstitués ne sont donc pas composés de cellules greffées, mais se sont reformés sous l'influence de leurs sécrétions qui influencent favorablement la matrice extracellulaire. »

Une preuve de concept sur la souris. Cette idée est défendue depuis longtemps par le Pr Menasché. Une première expérience a d'ailleurs été menée, chez la souris, par son équipe. Des cellules progénitrices cardiaques issues de cellules souches humaines, les mêmes que celles implantées chez la patiente du 21 octobre, ont été centrifugées pour extraire le produit de leurs microvésicules cellulaires. Six semaines plus tard le volume ventriculaire gauche en fin de systole s'était réduit de 9,2 %, contre 7,9 % chez les animaux traités par une greffe de cellules progénitrices cardiaques. Le volume ventriculaire en fin de diastole s'était lui réduit de 4,5 % contre 5 % chez les animaux greffés. Ces résultats non encore publiés ont aussi été présentés aux journées européennes de la société européenne de cardiologie.

> DAMIEN COULOMB