

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES  
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE  
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,  
UNIVERSITÉ DE TORONTO

## L'utilisation des cellules souches pour la revascularisation et la régénération myocardiques

Par NEIL P. FAM, M.D., MSc. et DUNCAN J. STEWART, M.D., FRCPC

La reperfusion précoce de l'artère responsable de l'infarctus améliore les résultats à court et à long terme chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde (IM) aigu. Cependant, le remodelage du ventricule gauche (VG) néfaste et le développement subséquent d'une insuffisance cardiaque (IC) demeurent une cause importante de morbidité et de mortalité, et entraînent un coût élevé pour le système de soins de santé. Étant donné que les mécanismes pathogénétiques du remodelage du VG (tableau 1) et l'activation neurohormonale associée ne sont que partiellement atténués par une revascularisation précoce et un traitement médical agressif avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des bêta-bloquants et des antagonistes de l'aldostérone, de nouvelles stratégies visant à préserver le myocarde sont nécessaires. L'identification et la caractérisation récentes des cellules souches circulantes provenant de la moelle osseuse permettant la revascularisation et la régénération myocardiques ont révolutionné notre compréhension de la biologie vasculaire et ont des implications cliniques importantes pour le traitement d'une vaste gamme de troubles cardiovasculaires.

### Bref historique

Contrairement aux vertébrés de rang inférieur, le cœur humain était traditionnellement considéré comme ayant une faible capacité de régénération en réponse à des lésions. En outre, l'angiogenèse adaptative et la formation de vaisseaux collatéraux sont souvent limitées chez les patients atteints de coronaropathie en raison d'une hypertension chronique, du diabète, de l'hypercholestérolémie et de l'âge avancé<sup>1</sup>. La présence de cellules mononucléaires circulantes provenant de la moelle osseuse capables de former des cellules endothéliales et de nouveaux vaisseaux sanguins (vasculogenèse) chez les êtres humains adultes a été décrite pour la première fois par Asahara et ses collègues en 1997<sup>2</sup>. Ces cellules ont la capacité de se renouveler et ont été appelées les progéniteurs endothéliaux. Cette découverte a modifié de façon majeure les concepts de la biologie vasculaire, étant donné que l'on pensait antérieurement que la vasculogenèse n'était présente que pendant le développement fœtal et que l'angiogenèse (formation de vaisseaux nouveaux à partir de vaisseaux existants par la prolifération et la migration des cellules endothéliales locales) prédominait chez l'adulte.

Les cellules souches peuvent être classées sur la base des marqueurs présents sur la surface cellulaire et des caractéristiques fonctionnelles (tableau 2). Les progéniteurs endothéliaux et les progéniteurs endothéliaux circulants sont des types de cellules souches hématopoïétiques provenant de la moelle osseuse qui se différencient principalement en cellules endothéliales et contribuent à la néovascularisation du tissu ischémique<sup>3,4</sup>. De plus, des données récentes indiquent que les progéniteurs endothéliaux (PE) peuvent également se différencier en cardiomyocytes<sup>5</sup>. Par

### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Warren Cantor, MD  
Luigi Casella, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Paul Dorian, MD  
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Stuart Hutchison, MD  
Victoria Korley, MD  
Michael Kutryk, MD  
Anatoly Langer, MD  
Howard Leong-Poi, MD  
Iqwal Mangat, MD  
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)  
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)  
Thomas Parker, MD  
Trevor I. Robinson, MD  
Duncan J. Stewart, MD (chef)  
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael's  
30 Bond St.,  
Suite 7049, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur: (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, St. Michael's Hospital, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**  
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



**Tableau 1 : Mécanismes du remodelage ventriculaire gauche post-IM**

- Expansion de l'infarctus avec dilatation et amincissement du VG
- Formation de tissu cicatriciel, dépôt de collagène interstitiel
- Modification du traitement du calcium
- Hypertrophie du ventricule gauche
- Apoptose des cardiomyocytes
- Production locale de neurohormones

opposition, les cellules souches mésenchymateuses sont considérées comme étant d'une lignée non hématopoïétique et sont capables de se différencier en cellules musculaires lisses et en cardiomyocytes ainsi qu'en cellules endothéliales. On a noté avec étonnement dans des modèles animaux que les cellules souches mésenchymateuses sont également capables de réparation myocardique après un IM<sup>6</sup>. Bien qu'au cours des 6 dernières années, on a été témoin d'une explosion de nouvelles connaissances sur les cellules souches, notre compréhension de la biologie de ces cellules est encore à un stade très initial et la classification ci-dessus évoluera probablement à mesure que de nouvelles données sont publiées.

### Rôles biologiques

Les cellules souches jouent un rôle fondamental dans la réponse aux lésions vasculaires, comme l'illustrent les observations suivantes :

- Dans une étude canine de la transplantation de moelle osseuse, des greffons en Dacron implantés dans l'aorte thoracique ont été colonisés exclusivement par des cellules endothéliales CD34+ originaires du donneur<sup>7</sup>.
- Dans un modèle de lapin d'angioplastie de la carotide, les progéniteurs endothéliaux transplantés avaient colonisé la région de la lésion causée par le ballonnet, rétablissant le revêtement endothélial et limitant l'hyperplasie néointimale<sup>8</sup>.
- Piechev et coll. ont constaté que la surface des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche implantés chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale a été colonisée avec CD133+/VEGFR-2+PE<sup>9</sup>.

Ces études soulignent le rôle des cellules souches dans la réendothélisation des vaisseaux lésés, réduisant ainsi le risque de thrombose.

**Tableau 2 : Classification et fonction des cellules souches provenant de la moelle osseuse**

#### **Progéniteurs endothéliaux : Précurseurs hématopoïétiques**

- Antigènes sur la surface cellulaire : CD34+, CD133, VEGFR-2
- Vasculogénèse, régénéscence des cardiomyocytes

#### **Cellules souches mésenchymateuses : précurseurs non hématopoïétiques**

- Antigènes sur la surface cellulaire : CD34-, c-kit, CD90, CD117
- Réparation myocardique, régénération des cardiomyocytes, vasculogénèse

Un certain nombre d'études ont démontré que les cellules souches migrent vers des régions d'ischémie tissulaire, où elles favorisent directement la vasculogénèse, ainsi que l'angiogénèse par la sécrétion locale de facteurs de croissance vasculaires (p. ex. le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et les angiopoïétines)<sup>3,4</sup>. Des modèles expérimentaux d'IM utilisant des progéniteurs endothéliaux humains amplifiés *ex vivo* ou des cellules CD34+ transplantés ont démontré que ces cellules migrent vers le myocarde ischémique et s'incorporent à celui-ci, et entraînent une amélioration de la densité capillaire et la formation de vaisseaux collatéraux. Il est significatif que chez des animaux qui ont reçu des progéniteurs endothéliaux ou des cellules CD34+, le remodelage ventriculaire gauche était réduit et la fonction du ventriculaire gauche était préservée comparativement aux animaux témoins. Le ou les mécanismes exacts de ces effets bénéfiques font l'objet de recherches actives.

Des données récentes ont mené à la découverte inattendue que les cellules souches sont capables de réparation et de régénération du myocarde. Dans une étude fructueuse par Orlic et coll., des souris atteintes d'IM induit par la ligation d'une artère coronaire ont reçu une injection intramyocardique de cellules souches mésenchymateuses Lin/c-kit<sup>+</sup>, 3 5 heures après l'IM, et leur cœur a été examiné 9 jours plus tard<sup>6</sup>. Chez les souris qui ont reçu des cellules souches mésenchymateuses, 68 % de la zone infarctée étaient composés de myocarde régénéré par les cellules souches transplantées. Ces nouveaux cardiomyocytes exprimaient des protéines de type cardiaque, telles que la myosine cardiaque, et formaient des jonctions fonction-

nelles. Une néovascularisation importante a également été observée, avec des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses provenant de cellules souches tapissant les nouveaux vaisseaux sanguins. Ces transformations structurales se traduisent par des effets bénéfiques importants sur le plan fonctionnel avec une réduction de 36 % de la pression télédiastolique du VG et une augmentation de 35 à 40 % de la pression développée du VG et de +DP/dt.

### Cellules souches et facteurs de risque vasculaires

Il est bien connu que les facteurs de risque vasculaires contribuent directement à la dysfonction endothéliale. Vasa et ses collègues ont noté une corrélation inverse entre le nombre de facteurs de risque vasculaires et le nombre et l'activité migratoire des progéniteurs endothéliaux circulants chez les patients atteints de coronaropathie stable<sup>10</sup>. On a découvert que le tabagisme était indépendamment associé à l'apoptose des progéniteurs endothéliaux, alors que l'hypertension était associée à une altération de la migration des progéniteurs endothéliaux.

Ces observations ont été élargies par Hill et coll. qui ont examiné les progéniteurs endothéliaux chez des hommes asymptomatiques présentant des facteurs de risque vasculaires, mais pas de maladie vasculaire manifeste<sup>11</sup>. Le nombre de progéniteurs endothéliaux circulants était inversement corrélé avec le score de risque Framingham (SRF) et était un meilleur prédicteur de la dysfonction endothéliale (mesurée par le débit sanguin dans l'avant-bras) que le SRF lui-même. On notera que chez les patients qui avaient un SRF plus élevé, le taux de sénescence des progéniteurs endothéliaux était plus élevé *in vitro*, ce qui, d'après les auteurs, pourrait indiquer un vieillissement accéléré et un épuisement de la moelle osseuse causés par les facteurs de risque vasculaires. Bien que les mécanismes sous-jacents ne soient pas clairs actuellement, les données préliminaires indiquent que ces effets pourraient être causés en partie par une inflammation artérielle chronique et par la protéine C-réactive (PCR).

### Les cellules souches et les statines

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) sont une puissante classe de médicaments ayant des effets hypolipémiants et pléiotropiques sur la fonction vasculaire. Des études récentes ont indiqué que les statines peuvent également avoir des effets sur le nombre et la fonction des cellules souches. Vasa et ses collègues ont constaté que le traitement avec l'atorvastatine 40 mg par jour pendant 4 semaines augmentait significativement le nombre de progéniteurs endothéliaux circulants et leur activité migra-

trice comparativement aux témoins<sup>12</sup>. De plus, des données récentes indiquent que les statines causent la prolifération des progéniteurs endothéliaux et réduisent leur apoptose, probablement par l'activation de la voie de signalisation de la survie de P13K-Akt. En outre, des études expérimentales ont démontré une angiogenèse causée par les statines chez des animaux normocholestérolémiques et une réendothélialisation accélérée après des lésions causées par le ballonnet<sup>8</sup>.

### Études cliniques

Les effets bénéfiques des cellules souches dans des modèles animaux ont été récemment étendus aux patients atteints de syndromes coronariens aigus ou chroniques. Dans une étude de phase I non randomisée par Strauer et coll., 20 patients de sexe masculin atteints d'un IM aigu avec sus-décalage du segment ST ont été traités avec une intervention coronarienne percutanée primaire (ICP) + l'implantation de stents ± la transplantation intracoronarienne de cellules de moelle osseuse dans l'artère responsable de l'infarctus<sup>13</sup>. Les inhibiteurs des récepteurs GP IIb/IIIa, l'AAS, le clopidogrel, les statines, les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'ECA ont été utilisés à 100 %, et les patients ont été exclus s'ils souffraient d'un choc, d'une comorbidité sévère ou s'étaient présentés tardivement (> 72 heures). Sept jours après leur présentation initiale, le groupe ayant reçu des cellules souches a subi une aspiration de moelle osseuse, laquelle a été centrifugée en gradient d'intensité, puis une culture cellulaire a été effectuée jusqu'au lendemain, suivie d'une perfusion intracoronarienne dans l'artère responsable de l'infarctus au moyen d'une technique d'angioplastie par ballonnet. Après 3 mois, chez les patients dans le groupe ayant reçu des cellules souches, on a noté une amélioration significative du mouvement de la paroi du VG, avec une diminution de la taille de l'infarctus et du remodelage du VG par rapport aux valeurs initiales et les patients témoins. Ces transformations étaient associées à une amélioration significative de la perfusion à la spectroscopie et à une tendance à une amélioration de la fraction d'éjection (FÉ). On notera qu'aucun effet indésirable associé au traitement avec des cellules souches n'a été rapporté.

Dans l'étude similaire non randomisée TOPCARE-AMI menée par Assmus et ses collègues, 20 patients atteints d'IM aigu avec sus-décalage du segment ST ont reçu une ICP primaire + l'implantation de stents ± une transplantation intracoronarienne de cellules mononucléaires de moelle osseuse (le même jour) ou de progéniteurs endothéliaux circulants (après une culture cellulaire de

3 jours). La transplantation cellulaire a été effectuée  $4,3 \pm 1,5$  jours après l'IM. Après 4 mois de suivi, les patients dans le groupe ayant reçu des cellules souches ont montré une amélioration significative de la FÉ, une réduction du remodelage du VG et une amélioration de la perfusion à l'imagerie par émission de positrons. À nouveau, aucun effet indésirable n'a été documenté<sup>14</sup>.

Perin et ses collègues ont récemment rapporté une étude de phase I prospective et non randomisée sur l'injection intramyocardique de cellules souches chez 21 patients atteints de cardiomyopathie ischémique chronique, ayant une FÉ < 40 % et des anomalies réversibles à la spectrographie qui n'étaient pas candidats à l'ICP ou au pontage aorto-coronarien (PAC)<sup>15</sup>. La moelle osseuse a été aspirée 4 heures avant l'injection. Les cellules souches ont été isolées par centrifugation en gradient de densité, puis injectée dans le territoire ischémique en utilisant une cartographie à l'aide du cathéter NOGA. Lors d'un suivi à 4 mois, les patients ayant reçu le traitement cellulaire ont montré une amélioration significative du score du calcium coronarien (SCC), de la classe de la *New York Heart Association* (NYHA), du remodelage du VG, de la perfusion visualisée par un examen d'imagerie et de la FÉ. Aucun effet indésirable n'a été rapporté avec cette technique.

La première étude randomisée et contrôlée sur le traitement avec des cellules souches, l'étude BOOST, a été récemment présentée à la réunion de 2003 de l'*American Heart Association*. Wollert et ses collègues ont assigné au hasard 60 patients atteints d'un IM aigu avec sus-décalage du segment ST à une ICP primaire  $\pm$  la perfusion intracoronarienne de cellules souches au moyen de la technique d'angioplastie par ballonnet. La moelle osseuse a été aspirée, centrifugée et perfusée le même jour, 4 à 8 jours après l'IM. À 6 mois, on a noté une amélioration significative du paramètre primaire (FÉVG) dans le groupe ayant reçu des cellules souches (6,7 %,  $p = 0,028$ ) comparativement aux groupes initial et témoin<sup>16</sup>. Des avantages similaires ont été observés chez les hommes et les femmes, quel que soit le site de la lésion. On notera que les sujets s'étant présentés tardivement ont obtenu le plus d'avantages du traitement avec des cellules souches. Aucun événement indésirable n'a été rapporté et une surveillance Holter post-IM et des études électrophysiologiques de suivi à 6 mois n'ont pas documenté une incidence accrue d'arythmie dans le groupe ayant reçu un traitement cellulaire. Une étude randomisée similaire de

plus petite envergure menée auprès de 40 patients atteints d'un IM avec sus-décalage du segment ST ayant subi une ICP  $\pm$  une perfusion intracoronarienne de cellules souches a été signalée à la même réunion par Brehmet et coll. On a constaté une réduction significative de la taille de l'infarctus, accompagnée d'une augmentation significative de la perfusion visualisée à la tomographie par émission de positrons chez les patients recevant le traitement cellulaire.

### Innocuité

Les observations initiales faites dans des études cliniques indiquent que le traitement avec des cellules souches peut être une nouvelle stratégie thérapeutique efficace pour minimiser le remodelage du VG et pour promouvoir la régénération myocardique dans les syndromes coronariens aigus et chroniques. Cependant, plusieurs questions relatives à l'innocuité doivent être résolues avant que l'on puisse incorporer le traitement avec des cellules souches dans la pratique clinique. Tout d'abord, on doit effectuer des études randomisées de grande envergure avec un suivi suffisant et une surveillance étroite des événements indésirables pour documenter l'efficacité et l'innocuité à long terme de ce traitement. Étant donné la nature hétérogène des cellules souches de la moelle osseuse utilisées dans les études cliniques, il existe un risque théorique de formation anormale de tissu cicatriciel qui pourrait être à l'origine d'arythmies. D'autres effets indésirables possibles comprennent la croissance cellulaire incontrôlée dans le myocarde et l'angiogenèse de tumeur éloignée. De plus, l'innocuité de l'aspiration de la moelle osseuse durant la période post-IM doit faire l'objet d'études plus approfondies. En revanche, l'utilisation de cellules souches périphériques circulantes peut fournir une approche plus sûre. Les études en cours détermineront les risques réels associés au traitement avec des cellules souches.

### Stratégies thérapeutiques

Il existe un certain nombre de questions techniques devant être résolues dans le domaine en rapide évolution de la transplantation de cellules souches<sup>3,4</sup>. Il reste à déterminer la population cellulaire optimale, bien que l'on ait obtenu de bons résultats avec les progéniteurs endothéliaux, les cellules souches mésenchymateuses ainsi qu'avec les cellules mononucléaires entières de la moelle osseuse. Des compara-

isons directes et d'autres améliorations dans l'isolement des cellules et les cultures permettront d'identifier les cellules souches idéales pour une utilisation clinique. Il existe plusieurs voies d'administration, chacune ayant des avantages et des désavantages distincts. La voie intraveineuse est simple et non invasive, mais le nombre de cellules atteignant le myocarde ischémique peut être limité par leur fixation dans les poumons. L'administration intracoronarienne est relativement simple et pourrait être appliquée largement dans les laboratoires de cathétérisme, bien que pour que les cellules atteignent le site myocardique cible, le système vasculaire doit être perméable et fonctionnel. L'injection intramyocardique directe permet de contourner ce problème, mais cette technique nécessite beaucoup de personnel et est coûteuse.

### Orientations futures

L'association du traitement génique à l'aide du facteur de croissance vasculaire et des cellules souches peut accroître la néovascularisation du myocarde ischémique en fournissant un substrat endothélial qui peut mieux répondre aux signaux angiogéniques. Une autre approche consiste à générer des cellules souches transgéniques qui expriment les facteurs de survie et de croissance vasculaires, tels que le VEGF ou l'eNOS qui pourraient directement causer une vasculogénèse locale ainsi qu'une angiogénèse par un effet de paracrine. Enfin, l'identification récente de cellules souches cardiaques pluripotentes dans le myocarde humain fait entrevoir la possibilité intéressante d'induire le cœur à se guérir lui-même de l'intérieur<sup>17,18</sup>.

### Conclusions

Les cellules souches provenant de la moelle osseuse offrent une nouvelle approche pour le traitement des maladies cardiovasculaires aiguës et chroniques, et les études cliniques en cours permettront de déterminer leur utilisation optimale dans l'IM, l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral et les maladies vasculaires périphériques. Bien qu'il faille encore déterminer la population cellulaire exacte, la voie d'administration et l'innocuité à long terme avant de pouvoir intégrer le traitement avec des cellules souches dans la pratique clinique, ces questions ne semblent pas insurmontables. Finalement, l'association du traitement avec des cellules souches avec

une revascularisation précoce et d'un traitement médical agressif sera peut-être la solution optimale.

### Références

1. Fam NP, Verma S, Kutryk M, Stewart DJ. Clinician guide to angiogenesis. *Circulation* 2003;108:2613-2618.
2. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964-967.
3. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ revascularization and regeneration. *Nature Med.* 2003;9:702-712.
4. Szmítko PE, Fedak PWM, Weisel RD, et al. Endothelial progenitor cells: New hope for a broken heart. *Circulation* 2003;107:3093-3100.
5. Badorf C, Brandes RP, Popp R, et al. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation* 2003;107:1024-1032.
6. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-705.
7. Shi Q, Rafii S, Wu MH, et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 1998;92:362-367.
8. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow derived endothelial cells. *Circulation* 2002;105:3017-3024.
9. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating CD34+ cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000;95:952-958.
10. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res.* 2001;89:e1-e7.
11. Hill JM, Zalos H, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348:593-600.
12. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:2885-2890.
13. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-1918.
14. Assmus B, Schachinger B, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-3017.
15. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-2302.
16. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Randomized controlled clinical trial of intracoronary autologous bone marrow cell transfer post myocardial infarction. *Circulation* 2003;108: 2723. Abstract.
17. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003;114:763-776.
18. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10440-10445.

## Résumés scientifiques d'intérêt connexe

### Étude clinique randomisée et contrôlée sur le transfert intracoronarien de cellules de moelle osseuse autologues après un infarctus du myocarde

WOLLERT KC, MEYER GP, LOTZ J ET COLL. HANOVRE, ALLEMAGNE  
Les données expérimentales et des études cliniques de faisabilité ouvertes et non contrôlées de petite envergure indiquent que la transplantation de cellules de moelle osseuse (CMO) autologues dans la région ischémique peut améliorer la fonction du VG après un infarctus du myocarde (IM). Cependant, nous ne disposons pas de données provenant d'études cliniques contrôlées conçues prospectivement. Nous avons effectué une étude randomisée et contrôlée chez des patients atteints d'un IM aigu avec sus-décalage du segment ST et ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) primaire et de sauvetage. La modification de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG), déterminée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM), évaluée par deux investigateurs n'ayant pas été informés de la répartition aléatoire du traitement), 5 à 6 mois après un IM comparativement aux valeurs initiales a été définie comme le paramètre primaire. Les patients atteints d'hypokinésie ou d'akinésie de  $\geq 2/3$  de la paroi antérieure, septale, latérale ou inférieure du VG (déterminée par une angiographie immédiatement après une ICP) étaient admissibles à participer à l'étude. Après avoir fourni leur consentement éclairé, les patients ont été répartis au hasard dans le groupe témoin (TÉ, n = 30) et dans le groupe CMO (n = 30) et ont subi un examen IRM, afin que l'on détermine la FÉVG de base. Dans le groupe CMO, on a prélevé ensuite  $128 \pm 33$  mL de moelle osseuse. Les CMO nucléées ont été enrichies par la sédimentation de gélatine-polysuccinate à 4 % et ont été transplantées (4 à 8 jours post-IM) dans l'artère coronaire responsable de l'infarctus par la lumière centrale d'un cathéter à ballonnet guidé par un fil ( $25 \pm 9 \times 10^8$  de CMO nucléées,  $9,5 \pm 6,3 \times 10$  cellules CD34). Après 5 à 6 mois, on a répété l'examen d'IRM chez tous les patients. Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes TÉ et CMO en ce qui concerne l'âge, la localisation de l'infarctus, le temps écoulé jusqu'à l'ICP (moyenne 8,0 vs 9,8 h), les taux maximums de créatine kinase et la FÉVG de base ( $51,3 \pm 9,3$  vs  $50,0 \pm 10,0$  %). Après 5 à 6 mois, la FÉVG dans les groupes TÉ et CMO s'était améliorée de  $0,7 \pm 8,1$  % et de  $6,7 \pm 6,5$  %, respectivement ( $p < 0,01$ , toutes les données sont une moyenne  $\pm$  ÉT). On n'a noté aucun effet arythmogène dans le groupe CMO, tel que déterminé par une surveillance Holter répétée et une étude électrophysiologique 5 à 6 mois après la transplantation de CMO. Les résultats de cette étude randomisée et contrôlée indiquent que la transplantation intracoronarienne de CMO autologues est sûre et améliore la fonction du VG chez les patients ayant subi un IM et une ICP réussie.

*Circulation* 2003;108:2723.

### Les cellules souches cardiaques adultes sont pluripotentes et favorisent la régénération myocardique

BELTRAMI AP, BARLUCCHI L, TORELLA D ET COLL. VALHALLA, É.-U.  
La notion de cœur adulte en tant qu'organe différencié de façon définitive sans la possibilité de se régénérer a été démentie par l'existence d'une sous-population de myocytes se répliquant dans les états normaux et pathologiques. L'origine et la signification de ces cellules

demeurent obscures en raison de l'absence de contexte biologique approprié. Nous signalons l'existence de cellules Lin(-) c-kit(POS) ayant les propriétés des cellules souches cardiaques. Elles se renouvellent, sont clonogéniques et pluripotentes, permettant le développement des myocytes, des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales. Lorsqu'elles sont injectées dans un cœur ischémique, ces cellules ou leur descendance clonale reconstituent un myocarde bien différencié, formé de nouveaux vaisseaux sanguins et de myocytes ayant les caractéristiques des cellules jeunes, représentant environ 70 % du ventricule. Ainsi, le cœur adulte, comme le cerveau, est principalement composé de cellules différenciées de façon définitive, mais il n'est pas un organe différencié de façon définitive, car il comprend des cellules souches permettant sa régénération. L'existence de ces cellules laisse entrevoir de nouvelles possibilités pour la réparation myocardique.

*Cell* 2003;114:763-776.

## Réunions scientifiques à venir

7 au 10 mars 2004

### 53<sup>e</sup> réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology

Nouvelle-Orléans, LA

Renseignements : The American College of Cardiology

Tél. : 800-253-4636,

poste 694 / 301-897-5400

Fax : 301-897-9745

Courriel : resource@acc.org

22 au 26 mars 2004

### The 19<sup>th</sup> Annual Interventional Cardiology 2004: The International Symposium

Snowmass Village, CO

Renseignements : Laurel Steigerwald

Tél. : 714-799-1617 ext 26

Fax : 714-799-1686

Courriel : education@promedica-intl.com

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D<sup>r</sup> George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# Novartis Pharma Canada Inc.

© 2004 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.