



CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques^{MD}

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

La thérapie cellulaire après un infarctus du myocarde aigu : les résultats d'études cliniques récentes permettent-ils d'être enthousiaste?

Par MICHAEL R. WARD, B.S.C., DUNCAN J. STEWART, M.D. et MICHAEL J.B. KUTRYK, M.D., PH.D.

Grâce aux progrès réalisés dans les stratégies de reperfusion pharmacologique et mécanique, la survie après un infarctus du myocarde (IM) s'est considérablement améliorée. Les stratégies visant à raccourcir le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et le traitement de l'IM ont fait l'objet d'études considérables. Cependant, même lorsque le traitement de revascularisation est amorcé rapidement, de nombreux patients ne récupèrent pas leur fonction cardiaque de façon significative. Par conséquent, un certain nombre d'études précliniques et cliniques ont examiné l'usage de la thérapie cellulaire pour rétablir la fonction cardiaque post-IM. Des études précliniques indiquent que l'administration de divers types de cellules circulantes ou extraites de la moelle osseuse peut réduire la taille de l'infarctus, stimuler l'angiogenèse, atténuer le remodelage et améliorer la contractilité myocardique post-IM¹. Sur la base de ces résultats encourageants, de nombreuses études cliniques ont été initiées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de ces approches chez les êtres humains. Dans un numéro antérieur de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, les études initiales sur l'innocuité de la thérapie cellulaire ont été examinées. Dans le présent numéro, nous examinons des études plus récentes sur l'innocuité de l'administration de cellules par cathéter intra-coronarien ou de la mobilisation de cellules de la moelle osseuse (MO) avec le facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes (FSC-G).

Les mécanismes de la thérapie cellulaire : leçons tirées d'études précliniques Régénérescence myocardique

L'un des mécanismes positifs suggérés de la thérapie cellulaire après un IM est la régénérescence myocardique dans la zone de l'infarctus. Cette théorie est fondée sur l'opinion que les cellules souches ou progénitrices se transdifférencient en cardiomyocytes matures ou se fusionnent avec eux et régénèrent physiquement le myocarde lésé. En 2001, Orlic et coll. ont rapporté pour la première fois la régénérescence du myocarde par l'injection de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans la zone limite de l'infarctus dans un modèle d'IM chez la souris². Cependant, la transdifférenciation de CSH en myocytes a été fortement réfutée dans plusieurs études qui montrent le maintien des caractéristiques hématopoïétiques des cellules transplantées malgré leur localisation dans les régions périphériques à l'infarctus^{3,4}. À l'appui de l'opinion selon laquelle les cellules transplantées peuvent régénérer le myocarde, on a démontré que plusieurs types cellulaires se différencient en cardiomyocytes, incluant les cellules progénitrices endothéliales (CPE)^{5,6}, les cellules souches enrichies en antigène CD34⁷ et les cellules stromales de la moelle osseuse (ou les cellules souches mésenchymateuses [CSM])⁸⁻¹⁰. Dans de nombreuses études précliniques différentes, il n'existe pas de consensus sur le degré de remplacement des cardiocytes ayant lieu après l'administration de cellules.

Néovascularisation myocardique

L'administration de cellules circulantes ou de moelle osseuse favorise la néovascularisation myocardique, qui peut améliorer la fonction cardiaque. Dans des modèles d'ischémie myocardique ou d'infarctus chez de petits animaux, les CPE administrés par voie systémique ou recrutés dans la moelle osseuse stimulent l'angiogenèse et l'artériogenèse, ce qui améliore la perfusion myocardique^{11,12}. De même, dans un modèle porcin d'ischémie myocardique, Kawamoto et coll.¹³ ont rapporté que les CPE autologues augmentaient la densité capillaire et le développement de vaisseaux collatéraux (visible par angiographie) et étaient associées à une amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Des études utilisant des cellules mononucléaires de moelle osseuse (CMN-MO) ou cellules de moelle osseuse, CMO) ont obtenu des résultats semblables à ceux obtenus avec des CPE du sang périphérique. Dans un modèle murin d'ischémie cardiaque, l'implantation de CMO a induit l'angiogenèse et a amélioré la perfusion dans le myocarde ischémié¹⁴. De plus, l'administration de CMO a entraîné une amélioration du débit sanguin dans les vaisseaux collatéraux^{15,16}, une augmentation de la densité capillaire et une réduction des anomalies de perfusion à l'échocardiographie de contraste^{17,18} chez les porcs.

Incorporation cellulaire vs stimulation paracrine

Bien que des données expérimentales indiquent que la différenciation et l'incorporation cellulaires peuvent améliorer la fonction myocardique, il n'existe pas de données démontrant une corrélation certaine entre l'amélioration fonctionnelle et le degré d'incorporation cellulaire. Dans des études sur la néovascularisation, la transplantation dans la MO de cellules génétiquement modifiées (avec des gènes rapporteurs) a entraîné

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Abdul Al-Hesayan, MD
Luigi Casella, MD
Thierry Charron, MD
Asim Cheema, 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 (chef)
Arnold Pinter, MD
Trevor I. Robinson, MD
Duncan J. Stewart, MD
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael

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, Hôpital St. Michael, 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



Terrence Donnelly Heart Centre

UNIVERSITY
OF TORONTO



différents degrés de différenciation des CMO coexprimant des marqueurs endothéliaux (0-90 %) ¹⁹⁻²³. Cette variation peut être due en partie à l'existence de différents degrés de lésions tissulaires dans les modèles d'ischémie, aux différents types et sources de cellules, ainsi qu'à la méthode d'administration. Étant donné que le taux d'incorporation de CPE est souvent assez faible bien que l'on ait noté une amélioration fonctionnelle positive, on a suggéré que la néovascularisation et la récupération myocardique après une thérapie cellulaire peuvent être dus à des effets paracrines ^{21,24}. Cette suggestion est appuyée par des études montrant que ces cellules ont la capacité de sécréter des facteurs de croissance, tels que le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF), le facteur de croissance insuline-like type 1 (IGF-1), le facteur de croissance hépatocyte (HGF) et le monoxyde d'azote (NO) ²⁵⁻²⁷, qui pourraient influencer le processus classique d'angiogenèse ou prévenir l'apoptose des cardiomyocytes dans la zone périphérique à l'infarctus ²⁸. Dans un modèle d'IM chez la souris, Hiasa et coll. ²⁹ ont démontré que l'administration de CMN-MO a réduit la taille de l'infarctus par la sécrétion du VEGF, qui était associée à l'inhibition de l'apoptose des myocytes dans la zone périphérique à l'infarctus ²⁹. De plus, on a démontré récemment que les CPE stimulent les cellules endothéliales matures et les cellules progénitrices résidentes cardiaques par le biais du VEGF, du facteur dérivé des cellules stromales de type 1 (SDF-1) et de l'IGF-1 qui peuvent améliorer l'angiogenèse et la myogenèse *in vivo* ³⁰. D'autres études sur les effets paracrines des cellules circulantes ou extraites de la MO sont nécessaires pour élucider le mécanisme de la thérapie cellulaire.

Malgré l'absence de données mécanistes concrètes, les résultats fonctionnels positifs obtenus lors de plusieurs études précliniques ont encouragé les chercheurs à utiliser des cellules circulantes ou extraites de la MO dans le contexte clinique, en vue de régénérer le myocarde et/ou d'améliorer la fonction cardiaque après un IM.

Études initiales utilisant la thérapie cellulaire dans les cas d'IM aigu

En 2002, des études menées en Europe et en Amérique du Nord ont commencé à recruter des patients dans des études cliniques examinant l'administration de CMO, conjointement à un traitement conventionnel optimal. Les patients participant à ces études ont subi une angioplastie primaire avec l'implantation de stents intracoronariens pour rétablir la perfusion antérieure du myocarde à risque, suivie de la perfusion de cellules dans l'artère coronaire responsable de l'infarctus. La plupart des études ont utilisé des CMN-MO non sélectionnées incluant des cellules stromales, des cellules vasculaires, des adipocytes, des ostéoblastes, des ostéoclastes, des CSM et des CSH, et seules quelques études ont utilisé des populations cellulaires sélectionnées (CD133⁺). Les résultats de diverses études menées auprès de plus de 100 patients suggèrent que l'administration intracoronarienne de CMO non sélectionnées est sûre lorsqu'elle a lieu quelques mois après l'IM ³¹⁻³⁶. L'une de ces études, TOPCARE-AMI, a également examiné l'administration de CPE provenant du sang périphérique et des résultats semblables ont été observés ³⁴. La perfusion de cellules dans l'artère responsable de l'infarctus après l'implantation d'un stent intracoronarien n'a pas causé d'autres lésions du myocarde et n'a pas entraîné une réaction inflammatoire systémique, d'après l'analyse des taux sériques de troponines et de la protéine C réactive (PCR). Le transfert de CMO et de CPE n'a pas augmenté le taux d'arythmies ventriculaires ou supraventriculaires, selon l'évaluation par surveillance Holter et clinique ³¹⁻³⁵ et chez la plupart des patients, le taux de resténose à l'endroit du stent n'était pas accru grâce au transfert cellulaire ^{32,34-36}.

Les études initiales n'étaient pas conçues pour évaluer l'efficacité et à l'exception de l'étude BOOST, elles n'incluaient pas un groupe témoin randomisé. Pour des raisons éthiques, même l'étude BOOST n'incorporait pas des procédures utilisant des témoins fictifs, limitant ainsi la possibilité d'une investigation à l'insu pour les patients et les investigateurs. En raison de ces lacunes, la plupart des études suggèrent que l'injection intracoronarienne de CMO ou de

Tableau 1 : Résultats des études de Janssens et coll.⁴⁰

Indices du volume et de la masse du VG, fonction globale et régionale du VG et prise de contraste tardive				
Parameter	Différence : 4 jours au 4 mois		Treatment effect	p
	Témoin (n=30)	BMSC (n=30)		
VTVDG (mL/m ²)	2,8	2,8	0,997 (0,915 à 1,086)	0,95
VTSVG (mL/m ²)	0,6	-1,1	0,980 (0,861 à 1,115)	0,76
FEVG (%)	2,2	3,4	1,036 (0,961 à 1,118)	0,36
Indice de masse VG (g/m ²)	-5,8	-6,1	0,931 (0,864 à 1,003)	0,06
Prise de contraste tardive (g)	-7,9	-10,2	0,717 (0,530 à 0,971)	0,036
Épaississement de la paroi en systole dans la zone de l'infarctus (%)	1,9	5,7	4,99 (-5,3 à 15,3)	0,35
Épaississement de la paroi en systole dans la zone périphérique (%)	5,7	4,2	-0,84 (-10,5 à 8,9)	0,87

CPE non sélectionnées augmente la contractivité régionale de la paroi myocardique dans la zone de l'infarctus ^{31,32,35-38}. Dans les études TOPCARE-AMI et BOOST, la contractivité régionale de la paroi myocardique était associée à une amélioration significative de la FEVG globale ^{31,36}. Dans l'étude BOOST, on a noté une augmentation de 6 % de la FEVG lors d'un suivi à 6 mois chez les patients recevant la thérapie cellulaire comparativement aux témoins ³⁶. Cependant, après 18 mois, on n'a noté aucune différence significative dans la FEVG entre les patients recevant le placebo et ceux recevant la thérapie cellulaire, principalement en raison d'une amélioration chez les patients témoins ³⁹. Bien que ces études n'aient pas la puissance nécessaire pour analyser l'efficacité, elles ont montré des résultats prometteurs et ont confirmé la nécessité d'études à double insu contrôlées avec placebo.

Études récentes

Au cours des deux dernières années, plusieurs études de phase II de plus grande envergure ont ajouté des données sur l'efficacité aux résultats établis des études sur l'innocuité. Janssens et coll. ⁴⁰ ont publié les résultats d'une étude randomisée à double insu, contrôlée avec placebo menée en Belgique. Les investigateurs ont recueilli de la moelle osseuse 1 jour après une intervention coronarienne percutanée (ICP) en raison d'un IM avec sus-décalage du segment ST (IMSST) et ont assigné les patients recevant un traitement médical optimal à la perfusion d'un placebo (n = 34) ou de CMO dans l'artère responsable de l'infarctus. Les événements cibles étaient l'augmentation de la FEVG (1^{er} événement cible) ainsi que la modification de la taille de l'infarctus et de la fonction régionale du VG lors d'un suivi à 4 mois (déterminées par IRM). Ils ont également utilisé la TEP en série avec injection de ¹¹C-acétate pour évaluer les modifications éventuelles de la perfusion myocardique et du métabolisme oxydatif. Le tableau 1 montre les résultats après un suivi à 4 mois. Les résultats étaient mitigés. Les auteurs n'ont pas observé une différence significative dans la FEVG globale moyenne, mais ont rapporté que le transfert de CMO était associé à une réduction significative de la taille de l'infarctus (effet du traitement avec des CMO - 28 %) et à un meilleur rétablissement de la fonction systolique régionale. La perfusion myocardique et le métabolisme ont augmenté dans la même mesure dans les deux groupes. Il n'y a pas eu de complications et l'augmentation du métabolisme était semblable dans les deux groupes. Il n'y a pas eu de complications associées au transfert de CMO. Cette étude a confirmé l'innocuité de cette approche, mais n'a pas atteint son paramètre primaire, à savoir l'amélioration de la FEVG. L'amélioration de la taille de l'infarctus et de la fonction systolique confirme, cependant, que cette approche est possible chez les patients souffrant d'un IM aigu.

Tableau 2 : Résultats résumés du suivi à 6 mois dans l'étude ASTAMI ⁴¹				
Modalité	Mesure	Cellules souches	Témoïn	p
TEMP	Modification de la FE (%)	8,1	7,0	0,63
	Modification du VTD (mL)	-11,2	-1,8	0,11
	Modification de la taille de l'infarctus (%)	-11,0	-7,8	0,14
IRM	Modification de la FE (%)	1,2	4,3	0,05
	Modification du VTD (mL)	-6,9	-2,7	0,50
	Modification de la taille de l'infarctus (%)	-0,7	-2,6	0,09
Écho	Modification de la FE (%)	3,1	2,1	0,54
	Modification du VTD (mL)	8,9	10,8	0,74

TEMP = tomoscintigraphie d'émission monophotonique
IRM = imagerie à résonance magnétique

La thérapie cellulaire a été un thème important lors des réunions scientifiques 2005 de l'American Heart Association à Dallas, Texas. En plus des résultats de plusieurs études sur le traitement de l'insuffisance cardiaque, la maladie artérielle périphérique et l'angine de poitrine, les résultats de deux autres études examinant l'administration de CMO dans les cas d'IMST ont été présentés.

L'étude ASTAMI : Le D^r Ketil Lunde d'Oslo, Norvège, a présenté les résultats de l'étude ASTAMI (*Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction*), une étude prospective de phase II, randomisée et contrôlée⁴¹ qui a recruté 101 patients atteints d'IMST aigu de la paroi antérieure traités par une ICP. Ils ont été assignés au hasard selon un ratio de 1:1 à la transplantation intracoronarienne de CMN-MO (n = 52) ou à un placebo (n = 49) 4 à 8 jours après l'IM. Cette étude n'a pas été réalisée selon une méthodologie à l'insu, étant donné que le groupe témoin n'a pas subi une ponction de moelle osseuse ou un deuxième cathétérisme. Le paramètre primaire de l'étude était l'amélioration de la FEVG évaluée par tomoscintigraphie d'émission monophotonique (TEMP) synchronisée à l'ECG (l'IRM et l'échocardiographie ont également été utilisées). Les paramètres secondaires incluaient la capacité d'effort et la qualité de vie. Les investigateurs ont limité le recrutement aux patients présentant une atteinte de la paroi antérieure, étant donné que c'est la région du myocarde que l'on visualise le mieux à l'examen d'imagerie non invasif et qui est associée au risque le plus élevé de dysfonction du VG post-IM comparativement à l'atteinte isolée des autres parois. Le tableau 2 résume les données de cette étude. Les résultats obtenus avec trois modalités d'imagerie différentes n'ont révélé aucune différence dans la FEVG entre les groupes au départ et lors d'un suivi à 6 mois. Il n'y avait également aucune différence dans la taille de l'infarctus et le volume télédiastolique, aucun décès à 6 mois et les taux d'événements indésirables n'étaient pas différents entre les groupes. Bien que cette étude n'ait pas montré que la thérapie cellulaire offrait un avantage, le D^r Lunde a déclaré que « les résultats pour cet aspect de l'étude ne sont pas concluants et il est nécessaire d'approfondir les recherches pour explorer de nouvelles méthodes concernant la thérapie cellulaire dans les cas d'IM aigu⁴¹. »

L'étude REPAIR-AMI : Lors de la même réunion, le D^r Andreas Zeiher de Frankfurt, Allemagne, a présenté les résultats de l'étude REPAIR-AMI (*Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction*)⁴². C'était une étude multicentrique randomisée, à double insu, contrôlée avec placebo (17 centres en Allemagne et en Suisse) utilisant des CMN-MO chez des patients atteints d'un IMA qui avait subi avec succès un traitement de reperfusion. Entre le 3^e et le 5^e jour après l'infarctus, 204 patients ont subi une ponction de MO et ont été assignés au hasard à la perfusion intracoronarienne de CMO (n = 101) ou d'un placebo (n = 103). Par opposition à l'étude ASTAMI, tous les patients ont fait l'objet d'une ponction de MO, afin d'assurer une méthodologie à l'insu appropriée. Après 4 mois, tous les patients ont subi une ventriculographie gauche de suivi. Une augmentation de la FEVG a été observée dans les deux groupes, mais l'augmentation était significativement plus

importante chez les patients assignés au hasard à la perfusion de CMO, bien que la différence réelle ait été marginale (2,5 %). On a noté des différences plus prononcées lors de l'analyse de sous-groupes. Les avantages de la thérapie par des CMO étaient plus importants chez les patients souffrant d'une dysfonction plus sévère du VG (FE < 49 %). Dans ce sous-groupe de patients, la modification absolue de la FE dans le groupe recevant des CMO était de 7,5 % vs 2,5 % seulement dans le groupe placebo. De plus, le fait de retarder la perfusion a été associé à de meilleurs résultats. Chez les patients dans le groupe recevant des CMO traités après le 5^e jour, l'augmentation du VG était la plus importante, alors qu'il n'y avait pas de différence dans la modification absolue de la FEVG chez les patients qui ont reçu un traitement ≤ 4 jours après l'IM. Les résultats de l'étude REPAIR-AMI indiquent que la perfusion intracoronarienne de CMN-MO chez des patients souffrant d'un IMA ayant reçu un traitement de reperfusion est associée à une amélioration de la fonction contractile globale du VG et améliore préférentiellement la fonction du VG chez ceux dont la contractilité du VG est la plus gravement réduite après un IMA et lorsqu'elle est administrée > 5 jours après l'IM.

Mobilisation cellulaire

Une autre stratégie utilisée dans la thérapie cellulaire consiste en la mobilisation des cellules de la MO, ce qui évite de devoir isoler les cellules. Chez des souris, le facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes (FSC-G) et le facteur des cellules souches (FCS) augmentent la mobilisation des cellules de MO et stimulent la myogenèse et l'angiogenèse, tout en améliorant la fonction cardiaque après un IM aigu^{43,44}. Mis à part le recrutement des CPE, il a été démontré que le FSC-G a des effets myocardiques directs, contribuant à améliorer la fonction myocardique, y compris l'inhibition de l'apoptose endothéliale et des cardiomyocytes⁴⁵. Le FSC-G peut également accélérer la guérison de l'infarctus en favorisant l'infiltration des macrophages et l'activation des métalloprotéinases de la matrice⁴⁶. Si elle est efficace, l'administration du FSC-G pourrait éliminer la nécessité de la ponction de MO et l'administration interventionnelle, ce qui en fait une approche très intéressante. Malgré ces avantages potentiels, le FSC-G mobilise les cellules inflammatoires en plus des cellules progénitrices, ce qui pourrait aggraver l'inflammation chronique associée à l'athérosclérose et entraîner la rupture de la plaque ou d'autres complications⁴⁷⁻⁵⁰. Plusieurs études cliniques sur l'IMST ont utilisé cette approche et ont obtenu des résultats mitigés. Bien que les résultats de deux études d'innocuité de petite envergure aient été positifs^{51,52}, d'autres résultats indiquent que les risques athérogènes du FSC-G l'emportent sur les avantages de son administration^{53,54}. Plusieurs études de taille moyenne ont été récemment terminées et ont obtenu des résultats contradictoires.

L'étude FIRSTLINE-AMI : FIRSTLINE-AMI (*Front-Integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Evolving Acute Myocardial Infarction*)⁵⁵⁻⁵⁷, une étude randomisée ouverte a été menée en Allemagne et a recruté 50 patients : 25 ont reçu 10 µg/kg de FSC-G pendant 6 jours et 25 ont reçu des soins habituels uniquement. Le FSC-G a été amorcé immédiatement après l'ICP (89 minutes en moyenne). Les patients ont été suivis 35 jours plus tard et après 4 mois. L'administration du FSC-G a entraîné une augmentation d'un facteur de 20 des cellules CD34⁺ circulantes au 6^e jour, sans modification significative du débit sanguin, de la viscosité sanguine ou de la réaction inflammatoire, et sans effets indésirables majeurs. Dès le 35^e jour après l'administration, dans le groupe ayant reçu le FSC-G, on a noté une amélioration de la FEVG et on n'a observé aucun signe de remodelage télédiastolique du VG et cela jusqu'au 4^e mois (FEVG de 54 ± 8 % vs 48 ± 4 % initialement; diamètre de 55 ± 5 mm et baisse de l'épaississement segmentaire de la paroi myocardique). Cependant, les patients dans le groupe témoin avaient une FEVG moyenne de seulement 43 ± 5 % à 4 mois et un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTDVG) accru de 58 ± 4 mm, et pas d'épaississement segmentaire de la paroi myocardique. Ces améliorations

rations ont été corroborées par une activité métabolique améliorée et la captation de ^{18}F FDG dans la zone de l'infarctus (captation de $58,9 \pm 9\%$ vs $44 \pm 13\%$ dans le groupe témoin). Bien que ces résultats apparaissent positifs, les résultats d'études à double insu sont nécessaires pour que l'on puisse établir l'efficacité de cette approche.

L'étude REVIVAL-2 : Les résultats d'une autre étude allemande, *Regenerate Vital Myocardium by Vigorous Activation of Bone Marrow Stem Cells* (REVIVAL-2), ont été publiés récemment⁵⁸. Par opposition à l'étude FIRSTLINE-AMI, cette étude était randomisée, à double insu et contrôlée avec placebo et a recruté 114 patients qui ont reçu $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ de FSC-G ($n = 56$) ou un placebo ($n = 58$) pendant 5 jours post-IMA. Les patients ont été assignés au hasard 5 jours après l'IMSST (ce qui diffère de la méthodologie d'autres études avec le FSC-G, dans lesquelles le traitement a été amorcé beaucoup plus tôt après l'IM). Le paramètre primaire était la taille de l'infarctus, telle qu'évaluée par TEMP (Tc99m). Les paramètres secondaires étaient la FE et l'incidence de la resténose. Après 4 à 6 mois, il n'y avait aucune différence entre le groupe recevant le FSC-G et le groupe témoin en ce qui concerne tous les paramètres mesurés (taille de l'infarctus, VTD ou VTS, FE ou taux de resténose) et on a conclu que le FSC-G n'avait aucun effet sur ces paramètres de la fonction cardiaque.

L'étude américaine RECOVER⁵⁹ était une étude randomisée, à double insu, contrôlée avec placebo dans laquelle le FSC-G a été administré à raison d'une dose progressive. Seuls 18 patients ont été recrutés et randomisés selon un ratio de 2:1 dans un groupe de traitement actif et dans un groupe témoin (6 patients dans chaque groupe), avec deux phases posologiques ($5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ pendant 5 jours et $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ pendant 5 jours). Le recrutement était limité aux patients souffrant d'un IM important (FÉ de 20 %-30 %) et le FSC-G a été administré dans les 48 heures de l'apparition des symptômes (40 heures en moyenne). Les patients ont été suivis à 30 jours et à 12 mois. Comme prévu, l'administration du FSC-G a entraîné une augmentation d'un facteur de 6 à 7 des cellules souches/progénitrices CD34⁺ et CD117⁺. Cependant, après 30 jours, la FEVG (1^{er} paramètre) était plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe recevant le FSC-G, ce qui indique que le FSC-G n'a pas amélioré la fonction ventriculaire.

L'étude STEMMI : Les résultats de l'étude STEMMI ont été publiés récemment⁶⁰. Dans cette étude, 78 patients ayant subi un IMSST ont été assignés au hasard au FSC-G ($10\ \mu\text{g}/\text{kg}$) ou à un placebo pendant 6 jours, amorcé 1-2 jours après l'IM. Le paramètre primaire était une modification de l'épaississement en systole de la paroi myocardique, tel qu'évalué par l'IRM. Après 6 mois, le groupe recevant le FSC-G et le groupe témoin ont obtenu une baisse de 17 % de l'épaississement de la paroi myocardique, et des résultats semblables n'ont pas été obtenus dans les zones de l'infarctus et dans les autres zones. De plus, la FEVG s'est améliorée dans les deux groupes, tel que mesuré par l'IRM et l'échocardiographie. Enfin, on n'a noté aucune différence dans les événements indésirables entre les deux groupes. Les auteurs ont conclu que la mobilisation du FSC-G n'a pas entraîné une amélioration de la fonction myocardique, ce qui concorde avec les conclusions de la plupart des études récentes.

Interprétation et comparaison des études récentes

Les résultats d'études récentes ont atténué en partie l'optimisme suscité par des études précédentes ayant principalement examiné l'innocuité de la thérapie cellulaire. Parmi les 3 études importantes utilisant l'administration cellulaire intracoronarienne, seule l'étude REPAIR-AMI a atteint son paramètre primaire, avec seulement une légère augmentation de celui-ci, utilisant une modalité relativement insensible,

l'angiographie du VG. L'étude menée par Janssens n'a montré qu'une amélioration de la taille de l'infarctus et de la fonction systolique, qui étaient les paramètres secondaires. L'étude ASTAMI n'a pas atteint son paramètre primaire, tel qu'évalué par trois modalités d'imagerie séparées. Malgré ces résultats décevants, il ne serait pas sage d'exclure cette approche. Comme le D^r Zeiher l'a souligné, ces thérapies ne peuvent pas avoir un effet favorable chez tous les patients et il est essentiel d'inclure dans les études futures des patients qui présentent les caractéristiques associées aux améliorations les plus importantes, par ex. les études futures devraient être conçues pour administrer les cellules au moins 5 jours après l'IM et chez des patients dont la FEVG est $< 49\%$.

De plus, la viabilité et la fonction des cellules sont essentielles au succès de ces thérapies et le mode de traitement de ces cellules avant leur administration est donc important. À cet égard, les études varient considérablement. Les investigateurs de l'étude ASTAMI ont recueilli des CMO et, après l'isolement de CMN, les ont conservées pendant la nuit dans une solution saline. La solution saline n'est pas tamponnée, et ainsi, elle n'est pas une solution optimale pour des cellules vivantes. Par opposition, dans l'étude REPAIR-AMI, les cellules ont été mises en suspension dans un milieu de culture cellulaire, conçu pour fournir aux cellules un milieu riche en nutriments, tamponné et homéostatique.

Lors de la 2^e Conférence internationale sur la thérapie cellulaire pour les maladies cardiovasculaires (Ville de New York, janvier 2006), le D^r Zeiher a présenté les résultats d'expériences comparant ces deux méthodes de conservation. En utilisant une méthode de dosage *in vitro* standard, il a démontré que les cellules conservées pendant la nuit dans une solution saline avaient une capacité migratoire $< 50\%$ – un paramètre de substitution des propriétés régénératives des cellules traitées selon les méthodes utilisées dans l'étude REPAIR-AMI⁶¹. De plus, chez les patients recevant des CMO dans l'étude REPAIR-AMI, la capacité migratoire des cellules *in vitro* était étroitement corrélée aux améliorations obtenues dans cette étude. La viabilité et la fonction cellulaires sont donc essentielles à la réussite d'une étude.

La capacité régénérative des cellules circulantes ou extraites de la MO est également liée à l'âge et à la santé du donneur, et dans le cas des thérapies autologues, des receveurs de la thérapie cellulaire. Les rapports ont montré que chez les patients atteints de coronaropathie et/ou présentant divers facteurs de risque de coronaropathie (en particulier le diabète, le tabagisme, l'hypertension et l'hypercholestérolémie), le nombre et la fonction des CPE circulantes sont réduits⁶²⁻⁶⁷, cette réduction étant corrélée au nombre de facteurs de risque chez ces patients⁶⁶. La dysfonction n'est pas restreinte aux cellules circulantes. Les CMN-MO recueillies de patients atteints de cardiomyopathie ischémique ont également un potentiel extrêmement réduit de néovascularisation⁶². De nombreux patients atteints de cardiopathie pour lesquels la thérapie cellulaire pourrait avoir un effet bénéfique présentent plusieurs facteurs de risque de coronaropathie qui peuvent altérer la fonction de leur CPE et limiter les effets bénéfiques potentiels de ces thérapies. L'amélioration des propriétés régénératives des cellules avant leur administration peut être une approche favorable pour améliorer l'efficacité des thérapies.

Le D^r Stefanie Dimmeler (Frankfort) a présenté récemment les résultats préliminaires des travaux de son groupe utilisant une petite molécule qui améliore l'expression du monoxyde d'azote synthase endothéliale (eNOS), l'une des protéines nécessaires à la production du monoxyde d'azote (NO). La dysfonction endothéliale est due principalement à la biodisponibilité réduite du NO et de ce fait, l'augmentation de la production du NO inverse cette dysfonction⁶⁸. Le D^r

Dimmeler a démontré antérieurement que l'eNOS est essentielle au bon fonctionnement des CPE⁶⁹ et elle a récemment présenté des données montrant que chez les patients souffrant de coronaropathie, l'expression de la eNOS est réduite⁷⁰. Des données préliminaires non publiées sur l'utilisation de l'activateur de la eNOS (AVE-9488) indiquent qu'il augmente d'environ un facteur de 2 l'expression de la eNOS dans les CEP⁷⁰ et que cette augmentation est suffisante pour inverser la dysfonction des CEP prélevées à partir de patients atteints de cardiomyopathie ischémique⁷⁰. Bien que l'utilisation de cet agent de cette manière n'ait pas été testée dans des études cliniques, ces résultats sont encourageants et indiquent que les méthodes pour modifier ces cellules, qu'elles soient pharmacologiques ou génétiques, peuvent aider à améliorer leur capacité régénérative et augmentent potentiellement l'efficacité des études cliniques utilisant l'administration autologue de cellules.

À l'instar des études ayant recours à l'administration de cellules, les études utilisant le FSC-G révèlent des résultats négatifs plus nombreux que les résultats positifs. De plus, l'utilisation du FSC-G peut susciter des craintes quant à son innocuité, ce qui en fait un agent dont l'utilisation clinique dans cette population de patients est controversée. Bien que les études menées auprès de patients souffrant d'un IMSST et utilisant le FSC-G n'aient pas montré des résultats négatifs en termes d'innocuité, Hill et coll. ont démontré dans une étude menée auprès de patients atteints d'angine réfractaire que le FSC-G a entraîné une augmentation du nombre d'événements ischémiques et du taux sérique de la PCR. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'événements indésirables accrus⁷¹. Comme dans les études ayant recours à l'administration de cellules, les résultats différents obtenus dans ces études n'ont pas encore été expliqués, mais il est probable que ces écarts soient dus en partie aux différences dans le choix du moment et la durée du traitement avec le FSC-G. De plus, l'effet des facteurs de risque de coronaropathie sur la fonction cellulaire joue un rôle, étant donné que la mobilisation cellulaire n'est aussi efficace que la thérapie cellulaire que si les cellules sont fonctionnelles. Étant donné que les cellules ne sont jamais extraites, les manipulations cellulaires *ex vivo* sont impossibles, et seules les thérapies pharmacologiques systémiques sont possibles pour améliorer la fonction cellulaire. Bien que des études de plus grande envergure soient nécessaires pour approfondir les recherches sur cette approche, ces études devraient se fixer l'innocuité des thérapies comme priorité absolue.

Orientations futures

La publication et la présentation récentes d'études randomisées et à l'insu sur la thérapie cellulaire dans les cas d'IMSST ont contribué à atténuer l'optimisme suscité par les résultats positifs obtenus antérieurement. Les résultats mitigés obtenus dans des études très similaires indiquent que la thérapie cellulaire n'est pas la panacée que l'on espérait après les résultats décevants de la thérapie génique myocardique. Cependant, ces études fournissent des renseignements importants. L'étude REPAIR-AMI a montré que l'administration de CMN-MO n'est pas nécessairement efficace chez tous les patients atteints d'IMSST, mais est plutôt efficace dans les cas de dysfonction plus sévère du VG. On a également pris conscience de l'importance de la fonction cellulaire avant l'administration de la thérapie cellulaire. Il n'existe pas de consensus sur la méthode la plus appropriée pour isoler, manipuler et préparer les cellules en vue de leur administration, ou sur le type de cellule qui procure les plus grands bienfaits. Étant donné que les études publiées jusqu'à présent utilisent différentes méthodes, la comparaison directe de leurs résultats s'avère difficile. À l'avenir, il sera important de valider les procédures opératoires standard utilisées dans les études sur la base de critères de la fonction cellulaire, qui pourront inclure

la viabilité, la capacité migratoire et la capacité angiogénique. De même, l'amélioration de la capacité régénérative des cellules obtenues chez des sujets malades pourra contribuer à de meilleurs résultats. Il existe des différences très importantes entre les cellules obtenues à partir de sujets jeunes en bonne santé et de sujets âgés atteints de coronaropathie^{62,72} qui peuvent expliquer les résultats marginaux obtenus dans les études utilisant l'administration de cellules autologues et la mobilisation de cellules stimulées par le FSC-G. La manipulation pharmacologique ou génétique *ex vivo* de cellules extraites de la MO sera très probablement intégrée dans les nouvelles études après la validation préclinique de cette méthode.

L'étude de la thérapie cellulaire dans les cas de lésions myocardiques est encore à ses débuts et nous avons encore beaucoup à apprendre des études précliniques et cliniques à venir. Il est essentiel que les investigateurs fassent preuve de prudence et que les études réalisées soient randomisées et contrôlées et conçues de façon appropriée, et qu'elles soient fondées sur les connaissances acquises jusqu'à présent. Il serait malheureux qu'un domaine offrant un tel potentiel soit discrédité en raison des résultats obtenus dans des études cliniques mal conçues.

Références

1. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res* 2005;96:151-163.
2. Orlic D, et al. Transplanted adult bone marrow cells repair myocardial infarcts in mice. *Ann NY Acad Sci* 2001;938:221-229.
3. Balsam LB, et al. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004;428:668-673.
4. Murry CE, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004;428:664-668.
5. Badorff C, et al. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation* 2003;107:1024-1032.
6. Rupp S, et al. Statin therapy in patients with coronary artery disease improves the impaired endothelial progenitor cell differentiation into cardiomyogenic cells. *Basic Res Cardiol* 2004;99:61-68.
7. Yeh ET, et al. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34+ enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo. *Circulation* 2003;108:2070-2073.
8. Makino S, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999;103:697-705.
9. Mangi AA, et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. *Nat Med* 2003;9:1195-1201.
10. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002;105:93-98.
11. Kawamoto A, et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation* 2001;103:634-637.
12. Asahara T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999;85:221-228.
13. Kawamoto A, et al. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia. *Circulation* 2003;107:461-468.
14. Nishida M, et al. Improvement of cardiac function by bone marrow cell implantation in a rat hypoperfusion heart model. *Ann Thorac Surg* 2003;75:768-773.
15. Fuchs S, et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1726-1732.
16. Vicario J, et al. Transcoronary sinus delivery of autologous bone marrow and angiogenesis in pig models with myocardial injury. *Cardiovasc Radiat Med* 2002;3:91-94.
17. Hamano K, et al. Therapeutic angiogenesis induced by local autologous bone marrow cell implantation. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1210-1215.
18. Kamihata H, et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation* 2001;104:1046-1052.
19. Murayama T, et al. Determination of bone marrow-derived endothelial progenitor cell significance in angiogenic growth factor-induced neovascularization in vivo. *Exp Hematol* 2002;30:967-972.
20. Crosby JR, et al. Endothelial cells of hematopoietic origin make a significant contribution to adult blood vessel formation. *Circ Res* 2000;87:728-730.
21. Jackson KA, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001;107:1395-1402.
22. Llevadot J, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001;108:399-405.
23. Lyden D, et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 2001;7:1194-1201.
24. Kocher AA, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:430-436.

25. Li M, et al. Endothelial progenitor cells are rapidly recruited to myocardium and mediate protective effect of ischemic preconditioning via "imported" nitric oxide synthase activity. *Circulation* 2005;111(9):1114-20.
26. Rehman J, Li J, Orschemm CM, March KL. Peripheral blood "endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation* 2003;10:1164-1169.
27. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004; 95:343-353.
28. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27-31.
29. Hiasa K, et al. Bone marrow mononuclear cell therapy limits myocardial infarct size through vascular endothelial growth factor. *Basic Res Cardiol* 2004;99:165-172.
30. Urbich C, et al. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol* 2005;39:733-742.
31. Assmus B, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-3017.
32. Fernandez-Aviles F, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res* 2004;95:742-748.
33. Kuethe F, et al. Lack of regeneration of myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans with large anterior myocardial infarctions. *Int J Cardiol* 2004;97:123-127.
34. Schachinger V, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1690-1699.
35. Strauer BE, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-1918.
36. Wollert KC, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-148.
37. Stamm C, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:45-46.
38. Stamm C, et al. CABG and bone marrow stem cell transplantation after myocardial infarction. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52:152-158.
39. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, et al. Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration: long-term magnetic resonance imaging follow-up data from the BOOST-trial. *Circulation* 2004;110:(suppl III):239.
40. Janssens S, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:113-121.
41. Lunde K, et al. ASTAMI: Autologous mononuclear bone marrow cells in acute anterior wall myocardial infarction. late breaking clinical trial. American Heart Association Scientific Sessions, November 2005. Dallas, TX.
42. Zeiher, et al. REPAIR-AMI. Late Breaking Clinical Trial. American Heart Association Scientific Sessions, November 2005. Dallas, TX
43. Ohtsuka M, et al. Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularization. *FASEB J* 2004;18:851-853.
44. Orlic D, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci US* 2001;A 98:10344-10349.
45. Harada M, et al. G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating the Jak-Stat pathway in cardiomyocytes. *Nat Med* 2005;11:305-311.
46. Minatoguchi S, et al. Acceleration of the healing process and myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Circulation* 2004; 109:2572-2580.
47. Conti JA, Scher HI. Acute arterial thrombosis after escalated-dose methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. A possible new recombinant granulocyte colony-stimulating factor toxicity. *Cancer* 1992;70:2699-2702.
48. Fukumoto Y, et al. Angina pectoris occurring during granulocyte colony-stimulating factor-combined preparatory regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 1997;97:666-668.
49. Hill JM, et al. Outcomes and risks of granulocyte colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1643-1648.
50. Vij R, et al. Unstable angina in a peripheral blood stem and progenitor cell donor given granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 1999;39:542-543.
51. Kang HJ, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751-756.
52. Valgimigli M, et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: clinical and angiographic safety profile. *Eur Heart J* 2005;26:1838-1845.
53. Hill JM, et al. Outcomes and risks of granulocyte colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1643-1648.
54. Vij R, et al. Unstable angina in a peripheral blood stem and progenitor cell donor given granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 1999;39:542-543.
55. Nienaber CA, et al. Effects of granulocyte-colony-stimulating factor on mobilization of bone-marrow-derived stem cells after myocardial infarction in humans. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(Suppl 1):S73-S77.
56. Ince H, et al. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor (FIRSTLINE-AMI). *Circulation* 2005;112:3097-3106.
57. Ince H, et al. Prevention of left ventricular remodeling with granulocyte colony-stimulating factor after acute myocardial infarction: final 1-year results of the Front-Integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Evolving Acute Myocardial Infarction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor (FIRSTLINE-AMI) Trial. *Circulation* 2005;112: 173-180.
58. Zohnhofer D, et al. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:1003-1010.
59. Ellis SC. RECOVER. First US study of G-CSF in AMI. Program and abstracts from the Second International Conference on Cell Therapy for Cardiovascular Diseases, January 19-21, 2006, New York, NY.
60. Ripa RS, et al. Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte-colony stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction: result of the double-blind, randomized, placebo-controlled stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial. *Circulation* 2006;113:1983-1992.
61. Zeiher A. Oral presentation. 2nd International Conference on Cell Therapy for Cardiovascular Disease, New York City, January 2006.
62. Heesch C, et al. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation* 2004;109:1615-1622.
63. Verma S, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:2058-2067.
64. Heiss C, et al. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1441-1448.
65. Urbich C, Dimmeler S. Risk factors for coronary artery disease, circulating endothelial progenitor cells, and the role of HMG-CoA reductase inhibitors. *Kidney Int* 2005; 67:1672-1676.
66. Vasa M, 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.
67. Tepper OM, et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 2002;106:2781-2786.
68. Cai S, Khoo J, Channon KM. Augmented BH4 by gene transfer restores nitric oxide synthase function in hyperglycemic human endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2005;65: 823-831.
69. Aicher A, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* 2003; 9:1370-1376.
70. Dimmeler S. Oral presentation. 2nd International Conference on Cell Therapy for Cardiovascular Disease (New York City, January 2006)
71. Hill JM, et al. Outcomes and risks of granulocyte colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1643-1648.
72. Heiss C, et al. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1441-1448.

Réunions scientifiques à venir

2 au 6 septembre 2006

ECS Congress 2006

Barcelone, Espagne

Renseignements : www.eccardio.org

Tél. : 011-33-492-947600

Fax : 011-33-492-947601

12 au 15 novembre 2006

Réunions scientifiques 2006 de l'American Heart Association
Chicago, Illinois

Renseignements : www.americanheart.org

Les D^r Ward, Stewart et Kutryk déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

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^r George Honos, Montréal.

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

Novartis Pharma Canada Inc.

© 2006 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. SMCardiologie – 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.