

La place actuelle des cellules souches dans les maladies cardiaques et les perspectives à court terme et à moyen terme

Philippe Menasché

Symposium des Alumni et Anciens de l'APHP

HEGP

18 Avril 2019



Thérapie Cellulaire de l'Insuffisance Cardiaque

Sommaire

- **Pourquoi ?**
- **Comment ?**
- **Vers où ?**

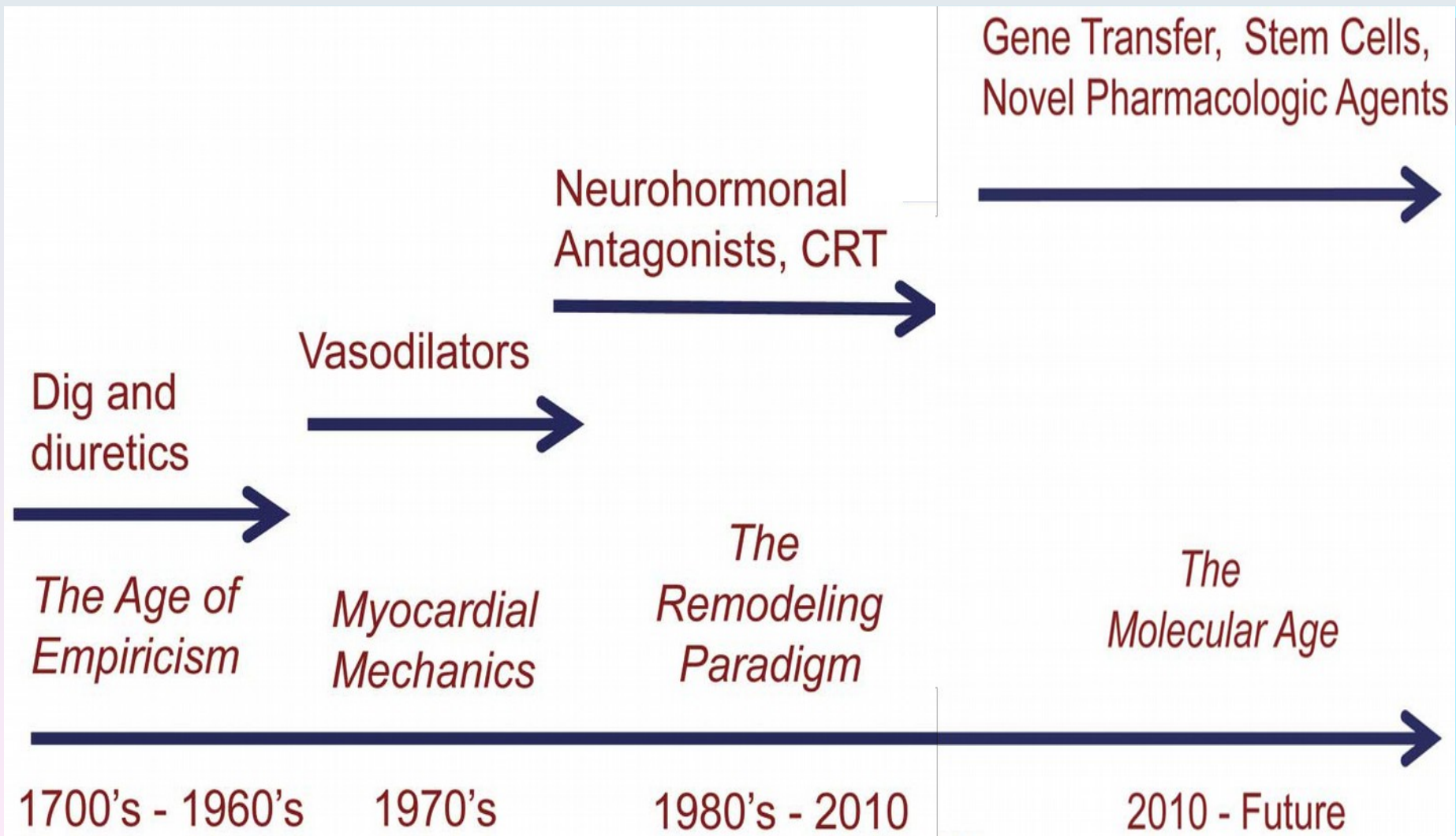
Insuffisance Cardiaque

Epidémiologie

- On estime que 6.5 millions d'Américains ≥ 20 ans ont une IC et il y a 1 million de nouveaux cas par an
- Les projections montrent que la prévalence de l'IC augmentera de 46% de 2012 à 2030
- 1 certificat de décès sur 8 mentionne l'IC comme cause de la mort

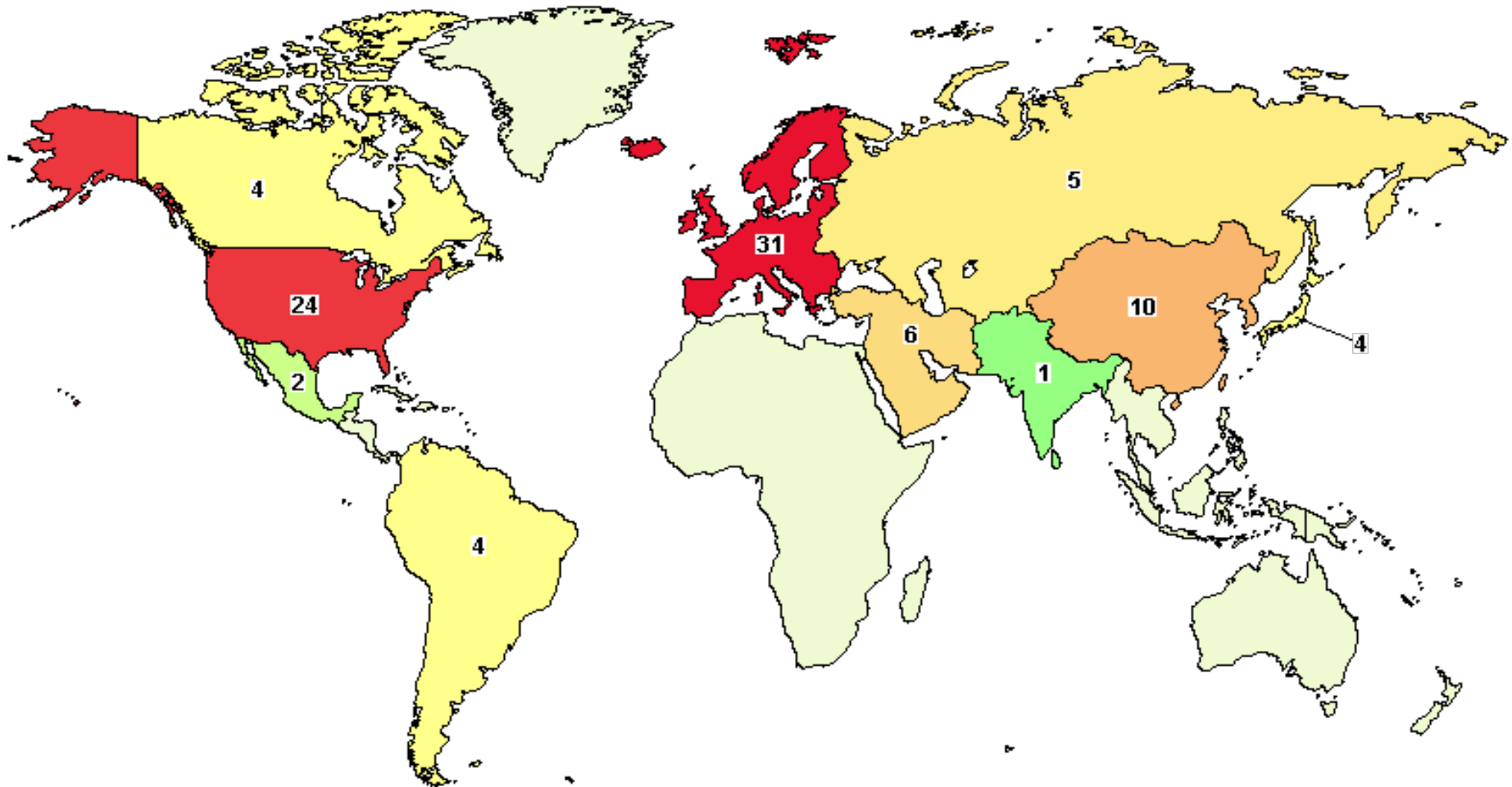
En 2030, le coût total de l'IC augmentera de presque 127% à \$69.7 milliards par rapport à 2012.

Thérapie Cellulaire de l'Insuffisance Cardiaque



Essais Cliniques de Thérapie Cellulaire dans l'IC

ClinicalTrials.gov – March 2019
Stem Cells & Chronic Heart Failure
89 interventional studies



Thérapie Cellulaire de l'Insuffisance Cardiaque

Sommaire

- Pourquoi ?
- **Comment ?**
- Vers où ?



Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy

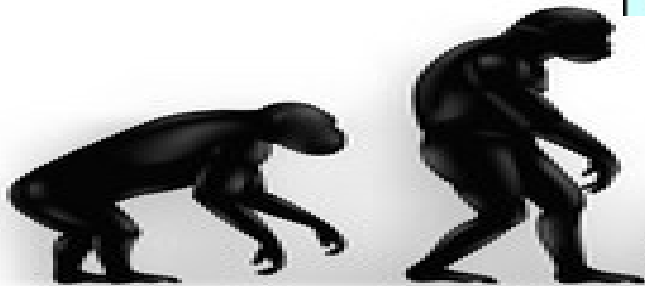
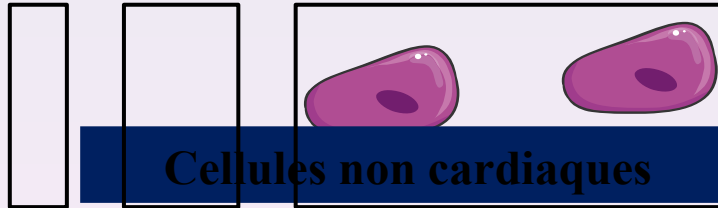
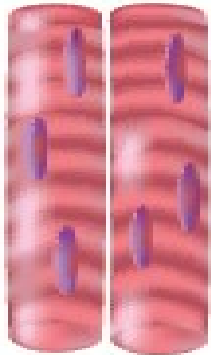
E. Donnall Thomas, M.D.†, Harry L. Lochte, Jr., M.D.‡, Wan Ching Lu, Ph.D.§, and Joseph W. Ferrebee, M.D.¶

N Engl J Med 1957; 257:491-496.

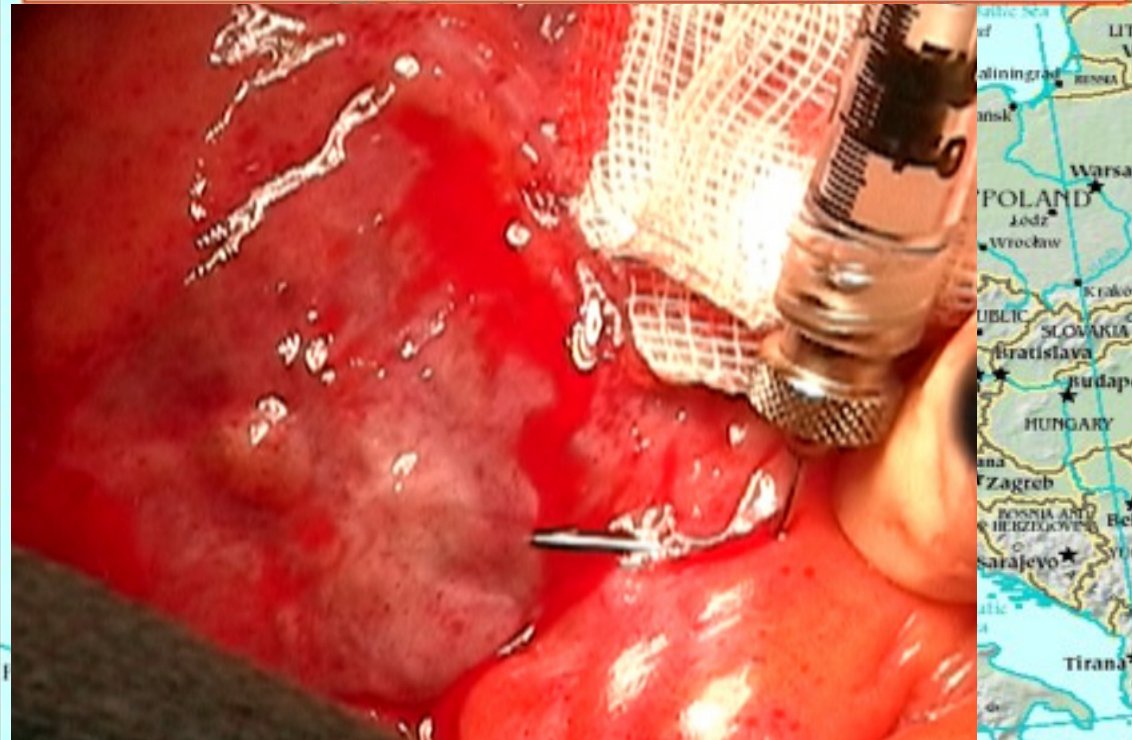
Evolution des Types Cellulaires Utilisés en Clinique

Cellules souches adultes

Myoblastes



Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy



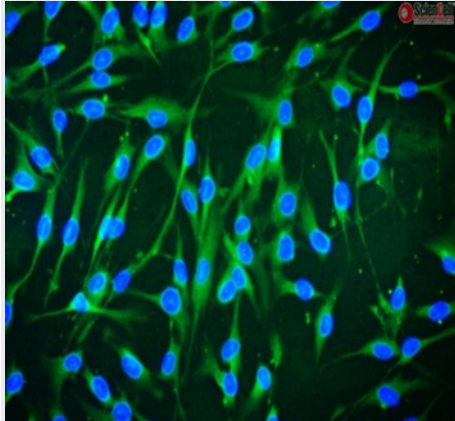
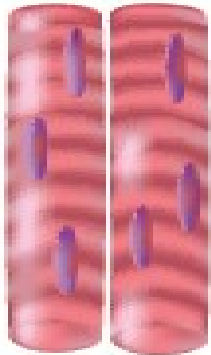
ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

MG Biotherapeutics

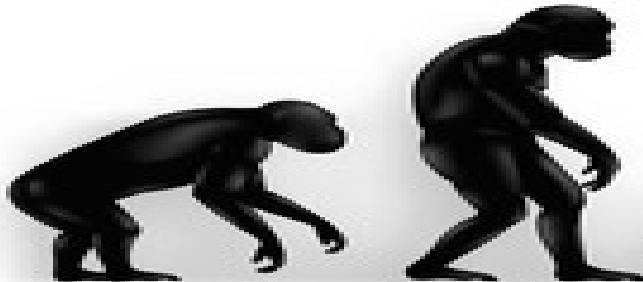
Evolution des Types Cellulaires Utilisés en Clinique

Cellules souches adultes

Myoblastes CS mésenchymateuses



Cellules non cardiaques



Avantages des CSM

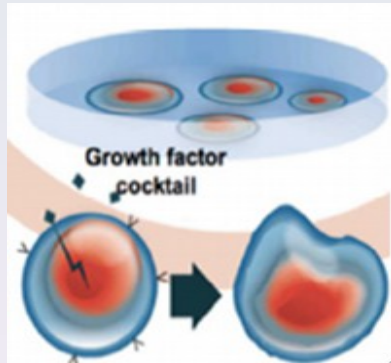
- Facilité d'obtention
- Fort pouvoir prolifératif
- Effets anti-inflammatoires et immuno-modulateurs

Résultats encore incertains

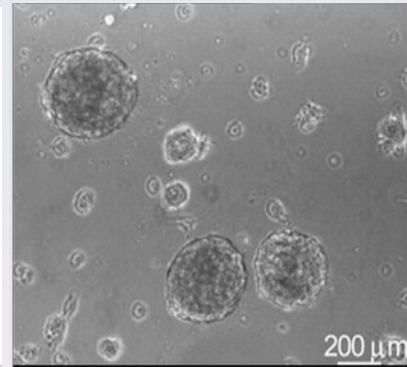
Evolution des Types Cellulaires Utilisés en Clinique

Cellules souches adultes

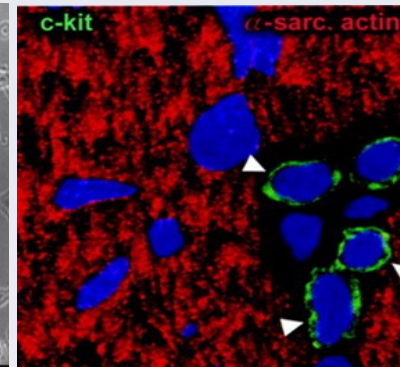
CSM
« cardiopoiétiques »



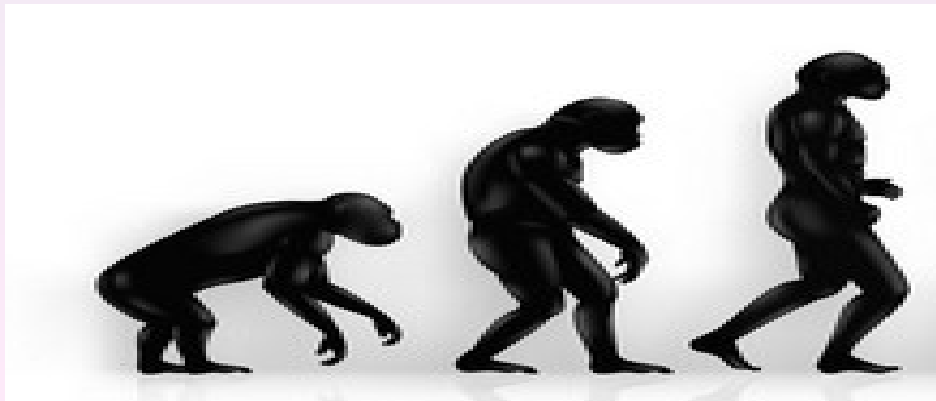
Cardiosphères
(biopsie VD)



CS cardiaques
(prélèvement OD)

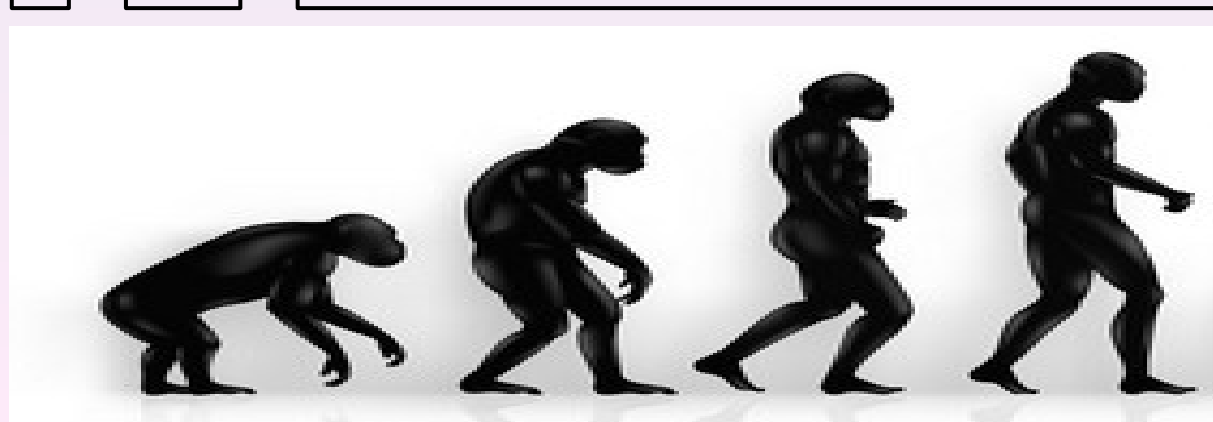
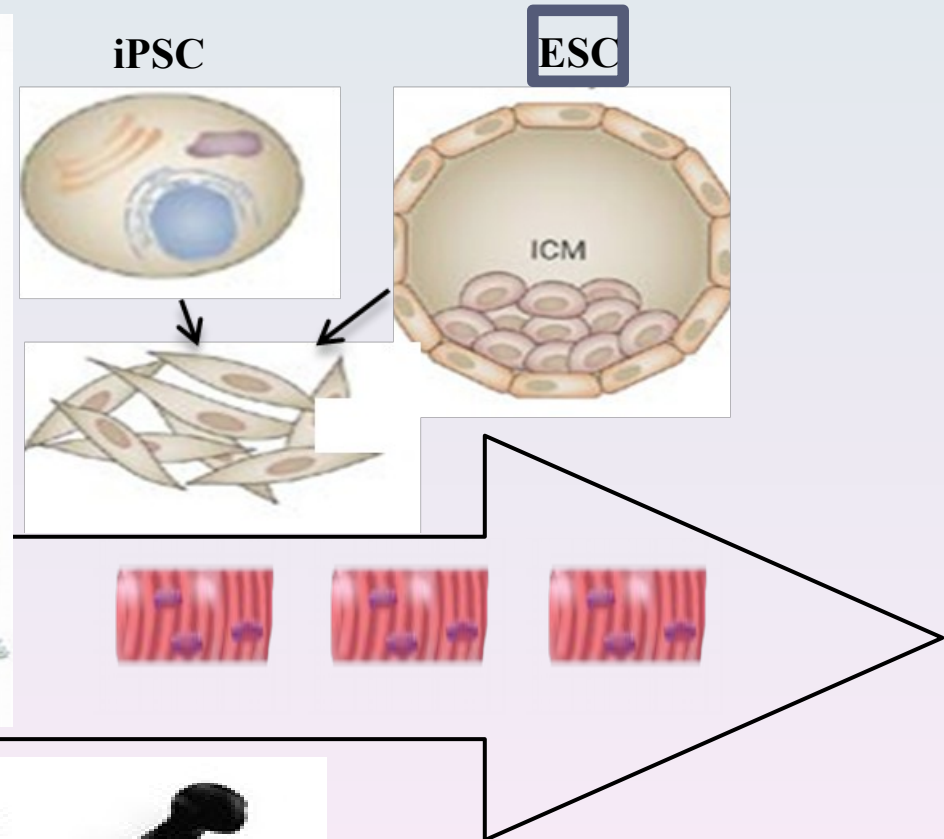
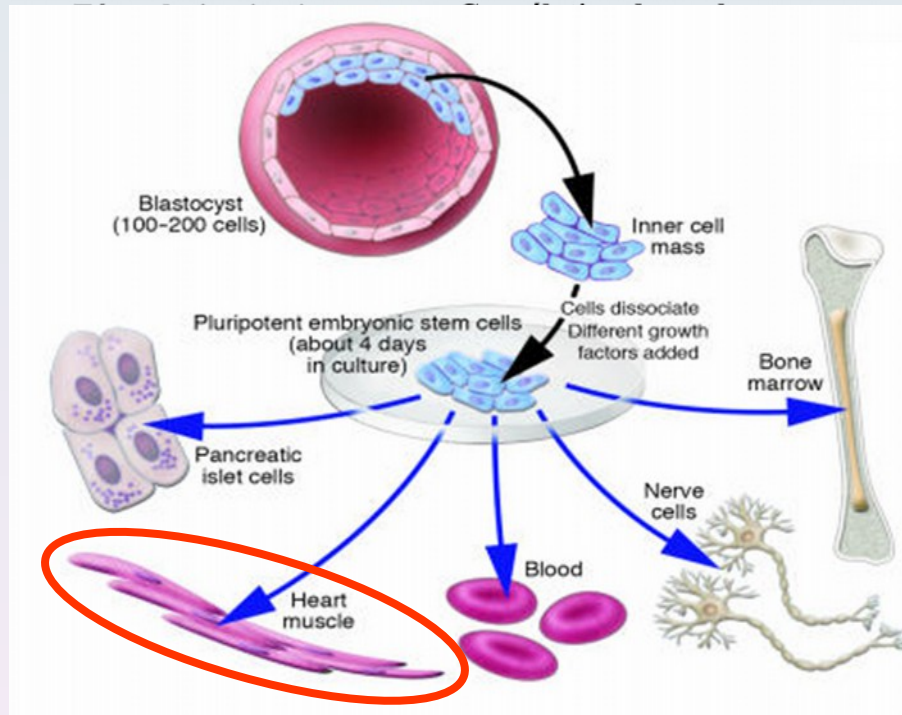


Echecs des essais cliniques



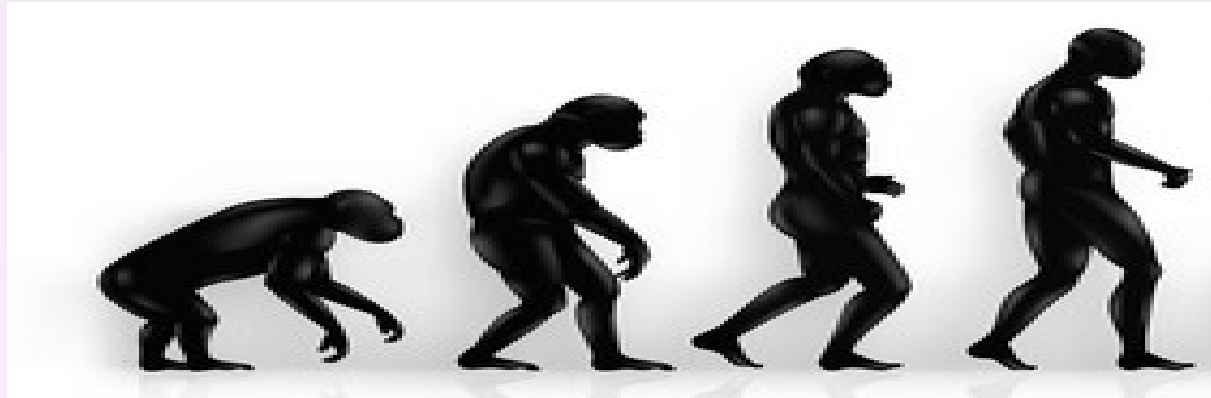
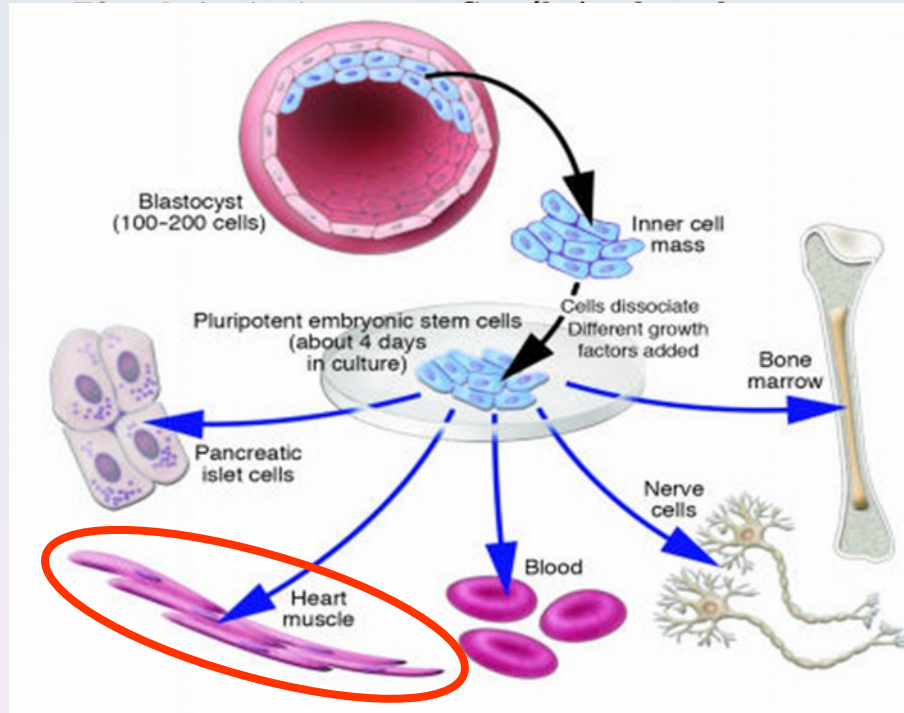
Evolution des Types Cellulaires Utilisés en Clinique

Cellules souches pluripotentes



Evolution des Types Cellulaires Utilisés en Clinique

Cellules souches pluripotentes

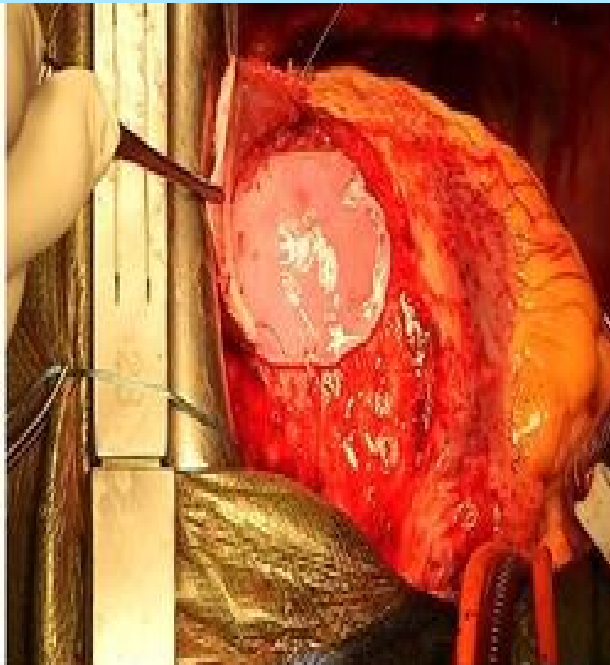


Essai ESCORT

Opération du kangourou



**Patch de fibrine +
progéniteurs cardio-vasculaires
dérivés de CSE**



**Dépôt du patch sur
l'épicarde de la
zone infarctie**



**Couverture du patch par
un lambeau de péricarde agissant
comme un bioréacteur naturel**

Evolution des Types Cellulaires Utilisés en Clinique

Cellules souches pluripotentes

Graduate School of Medicine
Faculty of Medicine, Osaka University

NEWS & TOPICS

[HOME](#) > [NEWS & TOPICS](#) > Osaka University to begin world's first iPS cell-based therapy for the heart

Osaka University to begin world's first iPS cell-based therapy for the heart

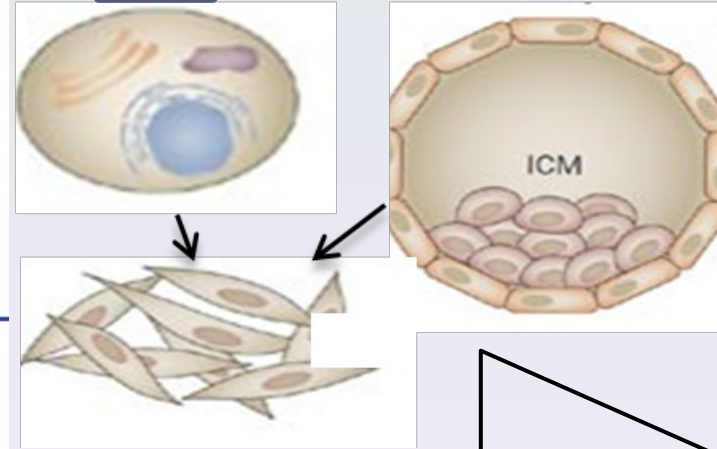
Text in Japanese >



Prof. Yoshiki Sawa, Department of Cardiology, has been using iPS cells to develop cell therapies for the heart. The project has been conducted with funding from the Japan Agency for Medical Research and Development.

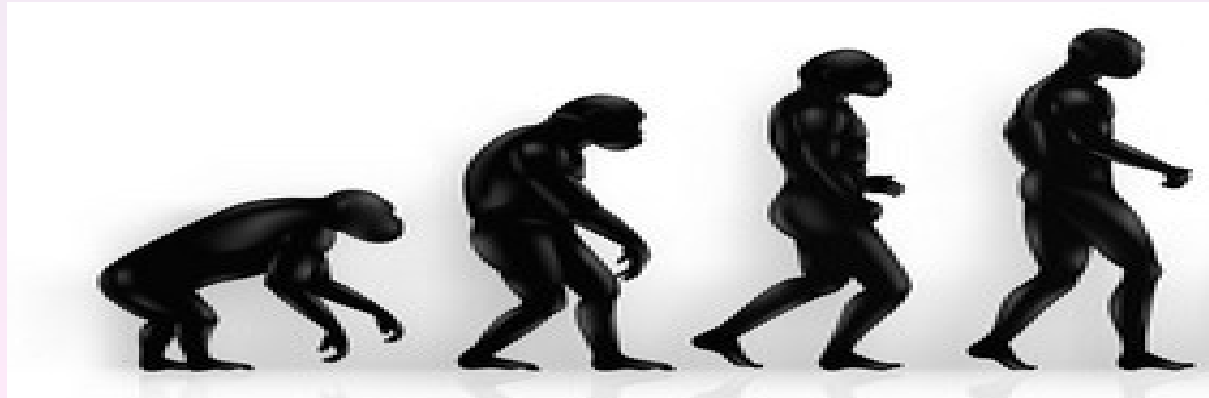
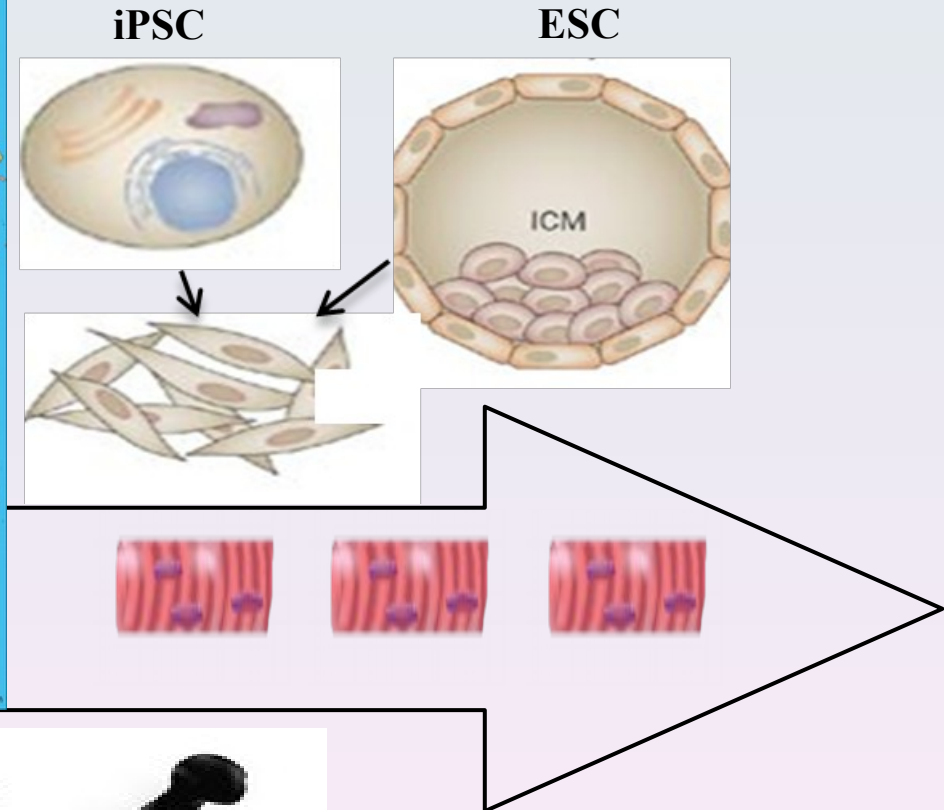
iPSC

ESC



Evolution des Types Cellulaires Utilisés en Clinique

Cellules souches pluripotentes



Thérapie Cellulaire de l'Insuffisance Cardiaque

Sommaire

- Pourquoi ?
- Comment ?
- **Vers où ?**

Thérapie Cellulaire de l'IC: Evolution des Concepts

« Remusculature »

Approche « exogène »

Taux de
cardiomyocytes

Défis

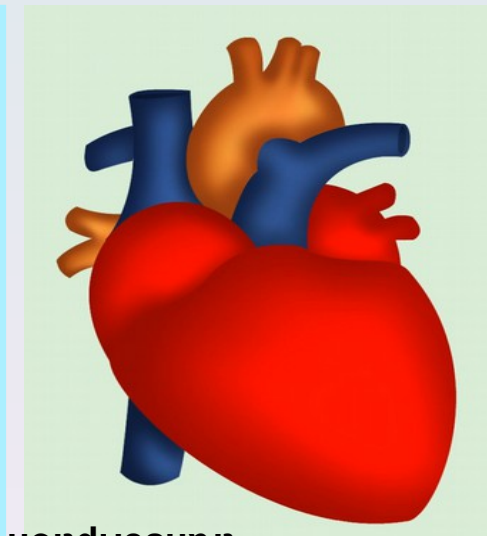
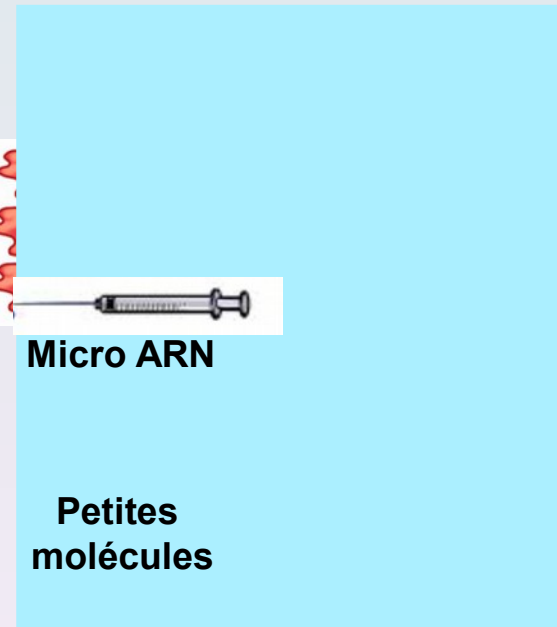
- Production à grande échelle
- Stratégie anti-rejet
- Prévention des arythmies

Approche « endogène »

Réinduction d'une
prolifération des
cardiomyocytes

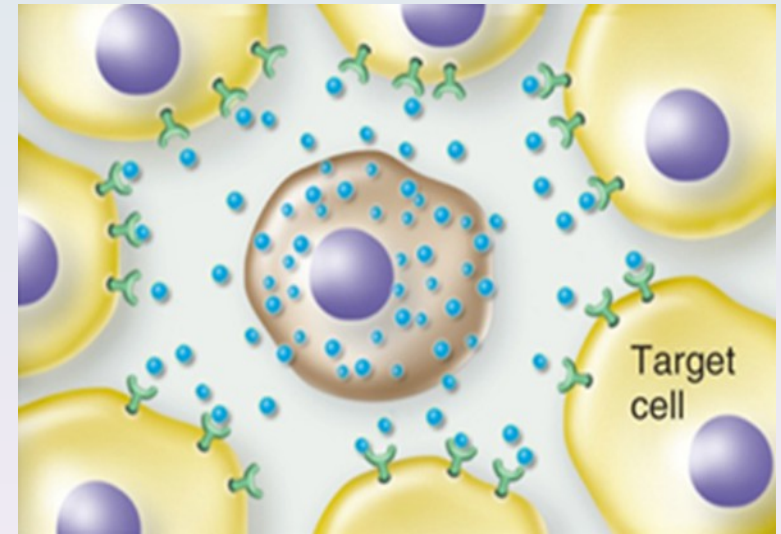
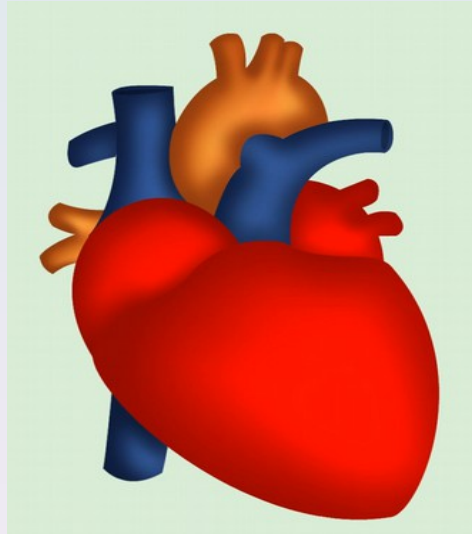
Défis

- Faible rendement
- Phénotype des cellules différenciées
- Régulation



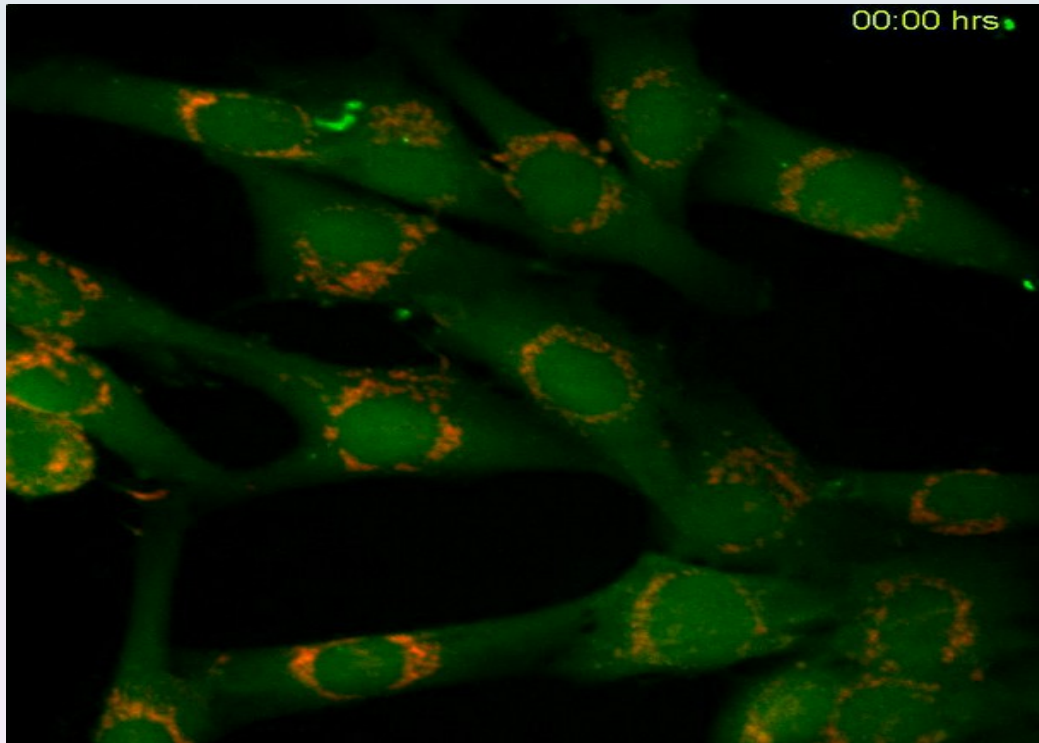
Thérapie Cellulaire de l'IC: Evolution des Concepts

Activation « paracrine » des voies de réparation endogènes

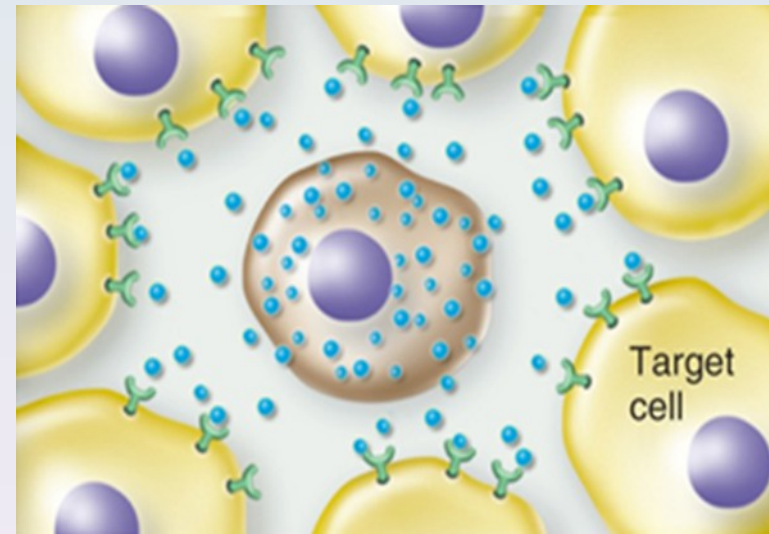


Thérapie Cellulaire de l'IC: Evolution des Concepts

Activation « paracrine » des voies de réparation endogènes



El harane et al. Eur Heart J. 2018;39:1835-47.



Défis

- Identification des cellules « mères » les plus productrices
- Caractérisation du cargo biologique
- Purification

Avantages

- Production standardisée
- Disponibilité immédiate
- Absence d'immunogénicité

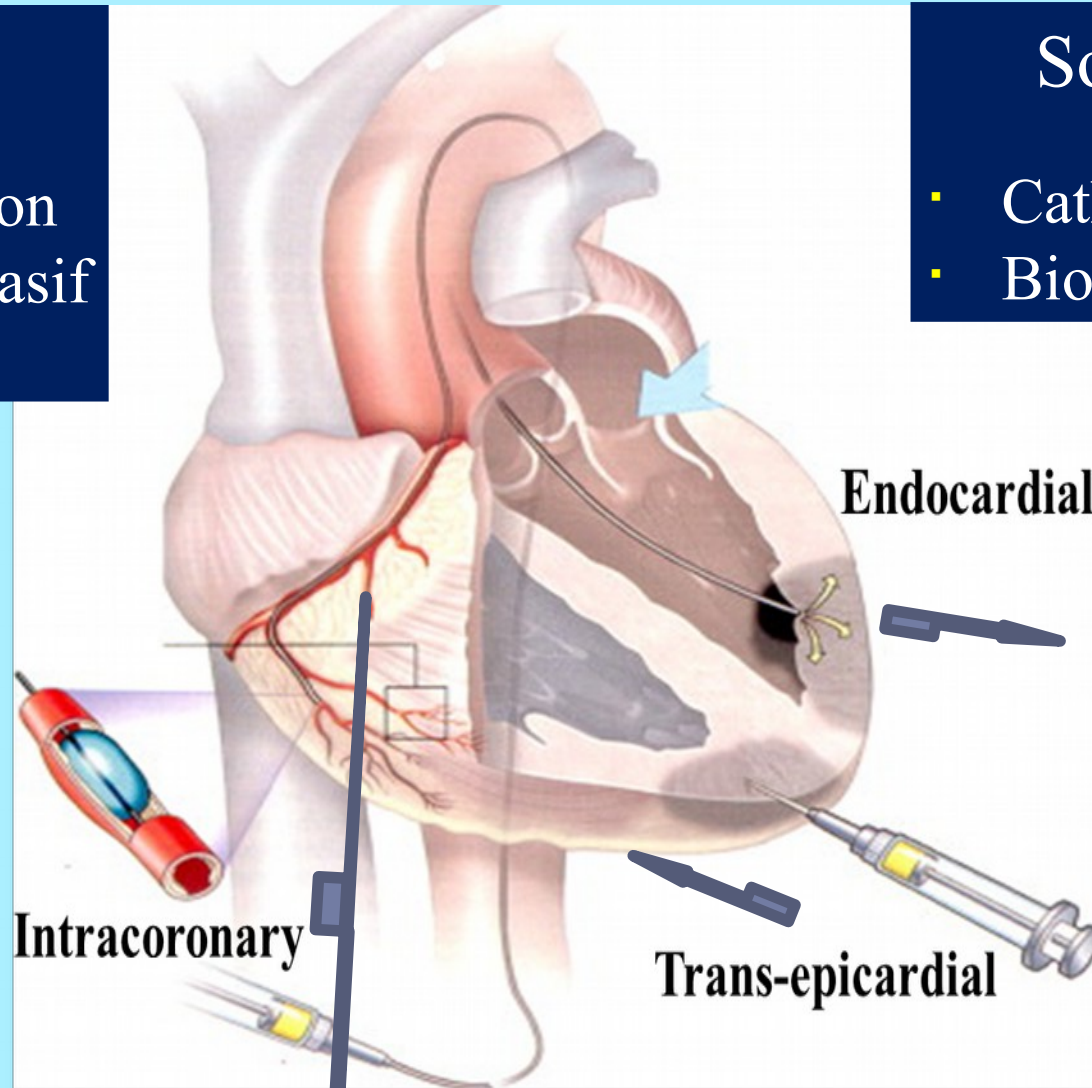
Thérapie Cellulaire de l'IC: Voies d'Administration

Limites

- Faible rétention
- Caractère invasif
- Coût

Solutions

- Cathéters dédiés
- Biomatériaux



Stamm et al. Heart, Lung and Circulation 2009;18:245–56.

Thérapie Cellulaire de l'IC: Voies d'Administration

Voie intraveineuse ?



- Contre-intuitive: Absence quasi-complète dans le cœur des cellules injectées par voie systémique
- Efficace: Bénéfice fonctionnel dans de nombreux modèles pré-cliniques (cardiaques et non cardiaques)
 - Séquestration pulmonaire et splénique
 - Modification des cellules endogènes (lymphocytes, macrophages, cellules NK) par les facteurs sécrétés par les cellules séquestrées
 - Effets anti-inflammatoires et immuno-modulateurs ?
- Attractive: simple, non invasive, possiblement répétable

Thérapie Cellulaire de l'IC: Voies d'Administration

Voie intraveineuse ?



- Contre-intuitive: Absence quasi-complète dans le cœur des cellules injectées par voie systémique
- Efficace: Bénéfice fonctionnel dans de nombreux modèles pré-cliniques (cardiaques et non cardiaques)
 - Séquestration pulmonaire et splénique
 - Modification des cellules endogènes (lymphocytes, macrophages, cellules NK) par les facteurs sécrétés par les cellules séquestrées
 - Effets anti-inflammatoires et immuno-modulateurs ?
- Attractive: simple, non invasive, possiblement répétable

Thérapie Cellulaire de l'IC: Voies d'Administration

Voie intraveineuse ?



- Contre-intuitive: Absence quasi-complète dans le cœur des cellules injectées par voie systémique
- Efficace: Bénéfice fonctionnel dans de nombreux modèles pré-cliniques (cardiaques et non cardiaques)
 - Séquestration pulmonaire et splénique
 - Modification des cellules endogènes (lymphocytes, macrophages, cellules NK) par les facteurs sécrétés par les cellules séquestrées
 - Effets anti-inflammatoires et immuno-modulateurs ?
- Attractive: simple, non invasive, possiblement répétable

Perspectives

- Meilleur ciblage des patients
- Ré-appréciation des protocoles cliniques (modèles statistiques, critères d'évaluation)
- Optimisation du rapport coût/efficacité des procédés de production
- Intégration précoce des contraintes réglementaires dans les plans de développement

Thérapie Cellulaire de l'IC: Evolution des Concepts

Cellules souches adultes

CS pluripotentes

Myoblastes
Moelle

CSM

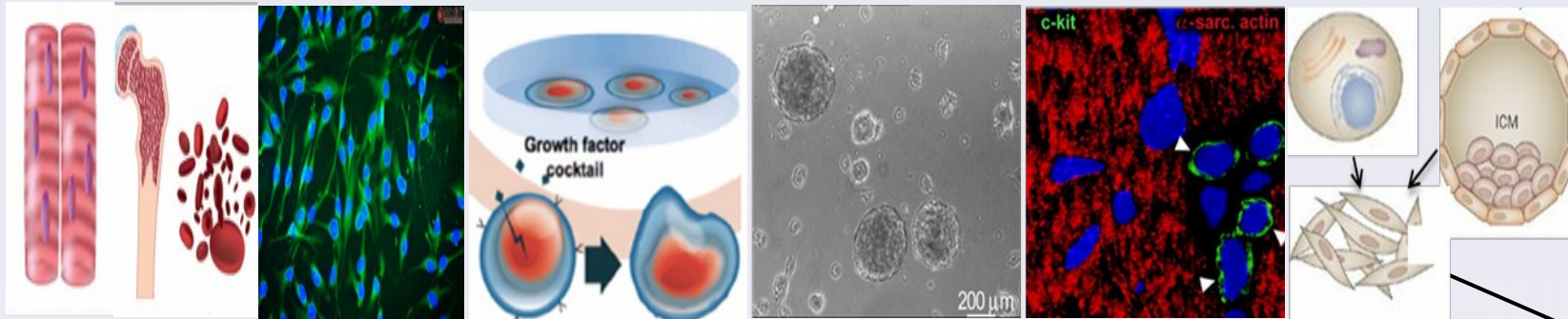
CSM
cardiopoïétiques

Cardiosphères

CS
cardiaques

iPSC

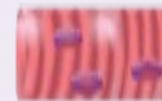
ESC



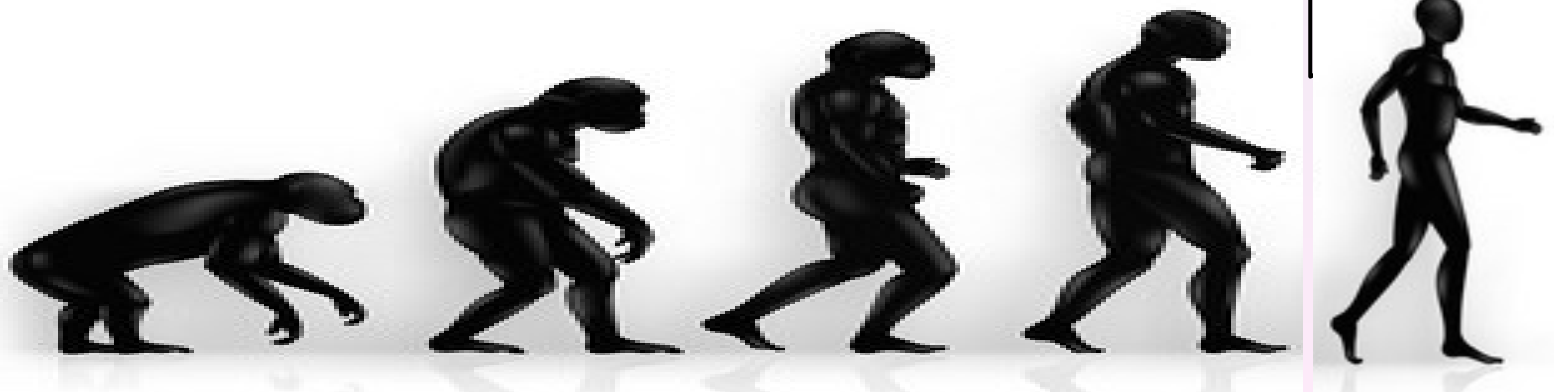
Non cardiaques



Cardiaques



Facteurs paracrines



Thérapie Cellulaire de l'IC

« Ce qui est simple est toujours faux.

Ce qui ne l'est pas est inutilisable. »

Paul Valéry

Mauvaises pensées et autres (1941)