

UN TRAITEMENT NOVATEUR POUR REGENERER LES VAISSEAUX SANGUINS

Des travaux de recherche dirigés par le Pr Bernard Lévy, à l'Institut des Vaisseaux et du Sang de l'hôpital Lariboisière, ont permis de mettre au point une stratégie de traitement très novateur par autogreffe de cellules sanguines pour régénérer les vaisseaux et normaliser la circulation sanguine chez des patients diabétiques atteints d'ischémie critique des membres inférieurs.

Un pronostic très sévère

Les maladies cardiovasculaires ischémiques représentent un problème majeur de santé publique dans les pays développés. Malgré les progrès réalisés dans la prévention des facteurs de risques et la prise en charge des complications thrombotiques, ces pathologies restent au premier plan de la morbidité et de la mortalité, en particulier chez les diabétiques.

Lorsqu'elle est diagnostiquée, l'ischémie critique des membres inférieurs signifie une grave déficience de l'irrigation sanguine, donc de l'apport de sang oxygéné. Elle se manifeste, au niveau des extrémités, par l'apparition d'ulcères inguérissables et des gangrènes fréquentes, pouvant nécessiter des amputations multiples.

Une majorité de patients atteints d'ischémie critique sont diabétiques, le plus souvent fumeurs, et au delà des traitements médicaux classiques et des techniques de chirurgie vasculaire (pontage, stents...), les alternatives thérapeutiques sont rares et de nombreux patients n'ont plus de recours médical.

Des premiers essais de thérapie génique et cellulaire

Les premières stratégies géniques et moléculaires de revascularisation ont cherché à stimuler la régénération des vaisseaux en introduisant dans l'organisme des gènes, ou des molécules, capables de réparer les vaisseaux et restaurer la circulation sanguine (1). Cependant, les faibles résultats obtenus et l'existence d'effets secondaires non négligeables ont limité l'usage de ces thérapies.

La deuxième stratégie de revascularisation thérapeutique, par thérapie cellulaire, est basée sur l'administration de cellules souches progénitrices extraites de la moelle osseuse du patient. Une fois concentrées à partir d'un prélèvement de 500ml de moelle, ces cellules mononucléées sont injectées dans le membre ischémique (40 injections intramusculaires sont nécessaires). Les résultats de plusieurs essais cliniques ont été concluants, voire impressionnants, mais les effets bénéfiques du traitement ne persistent pas au delà de quelques mois (2,3). Surtout, il est difficile de généraliser ces techniques car il n'est pas envisageable de procéder à des prélèvements de moelle osseuse successifs en grande quantité, sous anesthésie générale, chez des malades dans un état précaire.

A la mise au point d'un traitement novateur

Dans l'étude préclinique dirigée par le Pr Bernard Lévy, une nouvelle stratégie de thérapie cellulaire a été expérimentée chez des souris diabétiques, en procédant cette fois à l'injection par voie intraveineuse de cellules mononucléées (globules blancs lymphocytes et monocytes) isolées à partir du sang périphérique veineux de patients diabétiques.

Dans un premier temps, il s'agit donc de collecter par aphérèse les cellules du sang de patients diabétiques et de les stimuler *in vitro* par le complexe moléculaire éphrine B2-Fc, connu pour jouer un rôle majeur dans la formation des vaisseaux au cours du développement embryonnaire. Les cellules traitées sont ensuite réinjectées par **voie intraveineuse** chez des souris diabétiques immunodéficientes, chez lesquelles une ischémie de la patte arrière a été induite par ligature d'une artère fémorale. Cette stratégie originale permet d'obtenir en deux semaines une régénération des vaisseaux et de restaurer l'irrigation sanguine de la patte de l'animal. Le mécanisme principal mis en jeu repose sur la capacité des cellules sanguines traitées par l'éphrine à mobiliser et activer des cellules souches progénitrices de la moelle osseuse des souris receveuses.

« Les avantages escomptés de ce traitement sont multiples » souligne le Pr Bernard Lévy « une source de cellules d'accès facile, peu traumatique, une injection intraveineuse des cellules traitées, et la possibilité de renouveler le geste thérapeutique aussi souvent que nécessaire. De plus, la

quantité de cellules prélevées en une seule fois chez le patient permettrait de réaliser une trentaine de greffes autologues. »

Ce procédé très novateur de régénération vasculaire, mis au point en collaboration avec l'équipe du **Pr Pierre-Jean Guillausseau** (service de Médecine interne 2, hôpital Lariboisière) et celle du **Pr Jean-Jacques Mourad** (service de Médecine interne, hôpital Avicenne), **fera l'objet fin 2012 d'un premier essai préclinique de phase I chez l'homme.**

*Ces travaux seront publiés dans la revue internationale **Diabetes** en octobre 2012 (4).*

Véronique Dubernard, Bernard Lévy

Sources bibliographiques

1. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, Blair R, Haley L, Asahara T, *et al.* Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. *Lancet.* 1996;348(9024):370-4.
2. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, *et al.* Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells : a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:427-35.
3. Powell RJ, Comerota AJ, Berceci SA, Guzman R, Henry TD, *et al.* Interim analysis results from the RESTORE-CLI, a randomized, double-blind multicenter phase II trial comparing expanded autologous bone marrow-derived tissue repair cells and placebo in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011;54:1032-41.
4. Broquères-You D, Leré-Déan C, Merkulova-Rainon T, Mantsounga CS, Allanic D, Hainaud P, Contrères JO, Wang Y, Vilar J, Virally M, Guillausseau PJ, Silvestre JS, Lévy BI. Ephrin-B2-activated peripheral blood mononuclear cells from diabetic patients restore diabetes-induced impairment of post-ischemic neovascularization. *Diabetes.* 2012 May 17. [Epub ahead of print]