



## La valvule cardiaque de laboratoire

Des valvules cardiaques qui, grâce à l'ingénierie tissulaire, grandissent en même temps que le coeur malade chez l'enfant

Un enfant sur cent environ naît porteur d'une malformation cardiaque. Un peu comme Jan, venu au monde il y a tout juste dix ans avec trois valvules cardiaques au lieu de quatre. Les médecins lui implantèrent une valvule d'origine animale, qui fonctionna correctement pendant quelques années. Puis, vers la fin de la maternelle, Jan dut à nouveau subir une lourde opération. En effet, contrairement à son jeune corps, la valvule animale implantée ne grandissait pas. Cela parce que la prothèse valvulaire d'origine porcine est «fixée» à l'aide d'un produit chimique avant son implantation et qu'elle n'est donc plus un tissu vivant «dynamique». Chez les enfants porteurs de malformations cardiaques congénitales, de telles prothèses valvulaires doivent donc être remplacées plusieurs fois par des modèles plus grands, et ce jusqu'à ce que l'organisme ait terminé sa croissance.

L'idéal serait de disposer de valvules cardiaques grandissant en même temps que le coeur après leur implantation. Depuis le début des années 1990, on fait appel à l'ingénierie tissulaire pour parvenir à cet objectif. John Mayer et Joseph Vacanti ont les premiers tenté au Boston Massachusetts General Hospital, il y a de cela une bonne quinzaine d'années, de créer des valvules cardiaques en laboratoire à l'aide de cellules humaines. Simon Hoerstrup, lui aussi à Boston à la fin des années 1990 et maintenant au Centre de médecine régénérative de Zurich, poursuit le même objectif depuis 12 ans.

A Zurich, médecins et spécialistes en science des matériaux collaborent pour relever ce défi. Les valvules cardiaques sont en effet un organe fortement sollicité, qui présente une structure parfaitement adaptée à sa fonction. Le matériau valvulaire

doit être à la fois élastique et stable pour répondre à l'effort constant qui lui est demandé (les valvules cardiaques s'ouvrent et se ferment environ 100'000 fois par jour). Les valvules devraient pouvoir se régénérer, croître en même temps que l'organisme de l'enfant et être bien tolérées par le système immunitaire. L'équipe autour de Hoerstrup utilise pour la production d'un tissu aussi particulier des armatures poreuses en forme de valvule cardiaque composées de matériaux synthétiques biodégradables, que l'on recouvre en laboratoire avec des cellules prélevées chez le patient. Dans le meilleur des cas, on obtient ainsi un tissu qui se rapproche beaucoup d'une valvule cardiaque naturelle.

Toutefois, jusqu'à ce que de telles valvules puissent réellement être utilisées chez l'homme, il faudra attendre encore quelques années. Actuellement, elles sont encore testées chez l'animal. Seuls des résultats positifs à long terme permettront d'envisager le passage aux études chez l'homme, indique Hoerstrup. «Dans le modèle ovin, les valvules fonctionnent bien, du moins dans un premier temps. Six mois après leur implantation, leur fonctionnement présente en effet certaines anomalies, auxquelles il va falloir remédier par des modifications au niveau de la conception de la valvule et de la technique d'implantation.» Si l'on y parvient, une option thérapeutique intéressante se profilera pour les enfants souffrant de cardiopathies. Après des travaux préliminaires chez l'animal, on a réussi à fabriquer une valvule cardiaque adéquate à partir de cellules souches prélevées dès la grossesse dans le liquide amniotique. «A l'aide de méthodes diagnostiques modernes, des anomalies cardiaques peuvent souvent être dépistées dès la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse», explique Hoerstrup. En cas de besoin, on aurait ainsi



Herzklappe hergestellt auf Basis von Fruchtwasser-Stammzellen:  
bioabbaubares synthetisches Gerüst ist dicht mit intakten Zellen bedeckt.  
Aus Schmidt D. u.a.: *Circulation* 2007; Vol. 116 (11 Suppl), S. 164-170

assez de temps pour fabriquer, jusqu'à la naissance, une valvule cardiaque à partir des cellules souches de l'enfant. Les premières études en laboratoire montrent tout au moins que l'idée est en principe réalisable.

Mais il existe aussi déjà un autre type d'ingénierie tissulaire pour valvules cardiaques en clinique, c'est-à-dire pour utilisation chez l'homme. Sa structure se compose non pas de matériaux synthétiques comme au centre de Zurich, mais d'armatures de valvules humaines ou animales ayant grandi naturellement. A l'aide d'un traitement chimique, ces armatures sont soigneusement débarrassées des cellules du donneur, afin que le système immunitaire du receveur n'attaque pas la valvule implantée.

Dès 2008, une équipe de l'université de médecine de Hanovre indiquait que de telles valvules recouvertes de cellules du receveur en laboratoire avaient bien fonctionné lors d'un essai chez deux adolescents. Trois ans et demi après leur implantation, on s'aperçut que le diamètre valvulaire avait augmenté d'environ quatre millimètres, signe que ce type d'ingénierie tissulaire peut également produire des valvules qui grandissent en même temps que le coeur.

«Entre temps, nous avons abandonné l'idée de coloniser en laboratoire les armatures valvulaires

avec des cellules du patient», indique Payam Akhyari, responsable du groupe de recherche «Chirurgie expérimentale» à la clinique universitaire de Dusseldorf, dont le chef, Artur Lichtenberg, avait en son temps participé à l'essai de Hanovre. La méthode serait en effet extrêmement complexe et pratiquement irréalisable dans la pratique clinique.

Aujourd'hui, des armatures débarrassées de leurs cellules d'origine sont implantées directement chez le receveur. Des études chez le mouton ont montré qu'une armature valvulaire xénogénique, de porc par exemple, est colonisée en l'espace de quelques mois par des cellules «adéquates», qui dotent la valvule de sa structure et de sa fonction spécifiques.

Dans le cas présent, l'expérimentation animale est incontournable, car elle seule peut montrer comment le corps réagit en présence du nouveau tissu. «Les expériences en cultures cellulaires ne le permettent pas», indique Akhyari. Et seuls les essais chez l'animal ont rendu possible le développement de méthodes appropriées grâce auxquelles les valvules de donneurs peuvent être débarrassées de leurs cellules de manière fiable.

«Cela étant, le modèle ovin a aussi ses limites», précise le médecin de Dusseldorf. On ne peut pas en déduire comment le système immunitaire humain va réagir à la valvule. A Dusseldorf, on en est maintenant au stade où, dans le cadre de l'ingénierie tissulaire, seules les armatures valvulaires de donneurs humains sont utilisées. Mais celles-ci ne sont disponibles qu'en nombre limité. Des études menées à Hanovre et à Curitiba (Brésil) ont crédité de telles valvules d'une bonne fonctionnalité lors de leur implantation dans un coeur humain, bien qu'il faille encore attendre des résultats à plus long terme, selon Akhyari.

Le groupe de travail autour de Lichtenberg et Akhyari s'efforce également de déterminer si un traitement préalable des armatures biologiques pourrait accélérer la néocolonisation cellulaire dans l'organisme du receveur.

«Nous venons de terminer des études chez le rat, qui montrent un effet positif lorsque les valvules sont recouvertes, avant leur implantation, de subs-

tances telles que la fibronectine, une protéine,» indique Akhyari. En effet, une colonisation rapide et la formation d'une structure valvulaire complète sont capitales: ce sont elles qui vont permettre au sang de circuler de manière optimale dans le coeur et vont empêcher que de dangereux caillots sanguins ne se forment à la surface des valvules.

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui bien que les chercheurs pratiquent déjà depuis bien des années d'innombrables expériences sur des cellules et des tissus et, à l'époque de la biologie des systèmes, acquièrent de plus en plus de connaissances grâce aux simulations sur ordinateur. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. «L'Écho des souris» veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

#### IMPRESSUM

Editeurs:



Basel Declaration Society, [www.basel-declaration.org](http://www.basel-declaration.org)

## Forschung für Leben

Münchhaldenstrasse 10  
Postfach  
8034 Zürich  
[info@forschung-leben.ch](mailto:info@forschung-leben.ch)  
[www.forschung-leben.ch](http://www.forschung-leben.ch)  
[www.recherche-vie.ch](http://www.recherche-vie.ch)

Auteure:

Dr. Sabine Rosta

Redaction:

Astrid Kugler «Forschung für Leben»