

La reconstruction des cœurs endommagés

La réparation d'une lésion due à un infarctus du myocarde est un enjeu majeur de la médecine. Aujourd'hui, les spécialistes de l'ingénierie tissulaire cardiaque parviennent à éviter la dégradation du cœur après un infarctus, chez le rat.

Smadar Cohen • Jonathan Leor

Si une peine de cœur finit en général par guérir, une lésion du muscle cardiaque due à un infarctus s'aggrave avec le temps. Contrairement au foie ou à la peau, le tissu cardiaque ne se régénère pas, de sorte que la cicatrice qui subsiste après une crise cardiaque reste une zone morte qui ne se contracte plus. En perturbant les contractions synchrones normales du muscle cardiaque, la cicatrice renforce les contraintes qui s'exercent sur les parties saines du muscle, ce qui déforme encore davantage la paroi cardiaque et entraîne la mort de nombreuses cellules. La taille de la cicatrice (l'infarctus) peut doubler en quelques mois.

Grâce aux progrès de la médecine, un nombre croissant de personnes survivent à une crise cardiaque, mais un tiers d'entre elles finissent par souffrir d'une insuffisance cardiaque qui, à terme, nécessite une transplantation, solution complexe, coûteuse, et limitée par le manque de donneurs. L'espérance de vie des personnes qui ne bénéficient pas d'une transplantation diminue progressivement, et moins de 40 pour cent d'entre eux sont encore en vie cinq ans après leur première attaque.

Si les médecins pouvaient réparer un infarctus, ou simplement l'empêcher de s'étendre, des millions de vies en seraient transformées. C'est pourquoi la fabrication de fragments de tissu cardiaque humain vivant est devenue l'un des principaux objectifs de l'ingénierie tissulaire. C'est aussi l'un des plus ambitieux. Les fibres d'un muscle cardiaque s'organisent pour former des connexions

physiques et nerveuses qui acheminent les signaux électriques et permettent aux fibres de synchroniser les contractions. La peau et le cartilage sont moins complexes à faire croître en laboratoire, car ils ne sont pas vascularisés. Pour le muscle cardiaque, la principale difficulté est de vasculariser un morceau de tissu tridimensionnel.

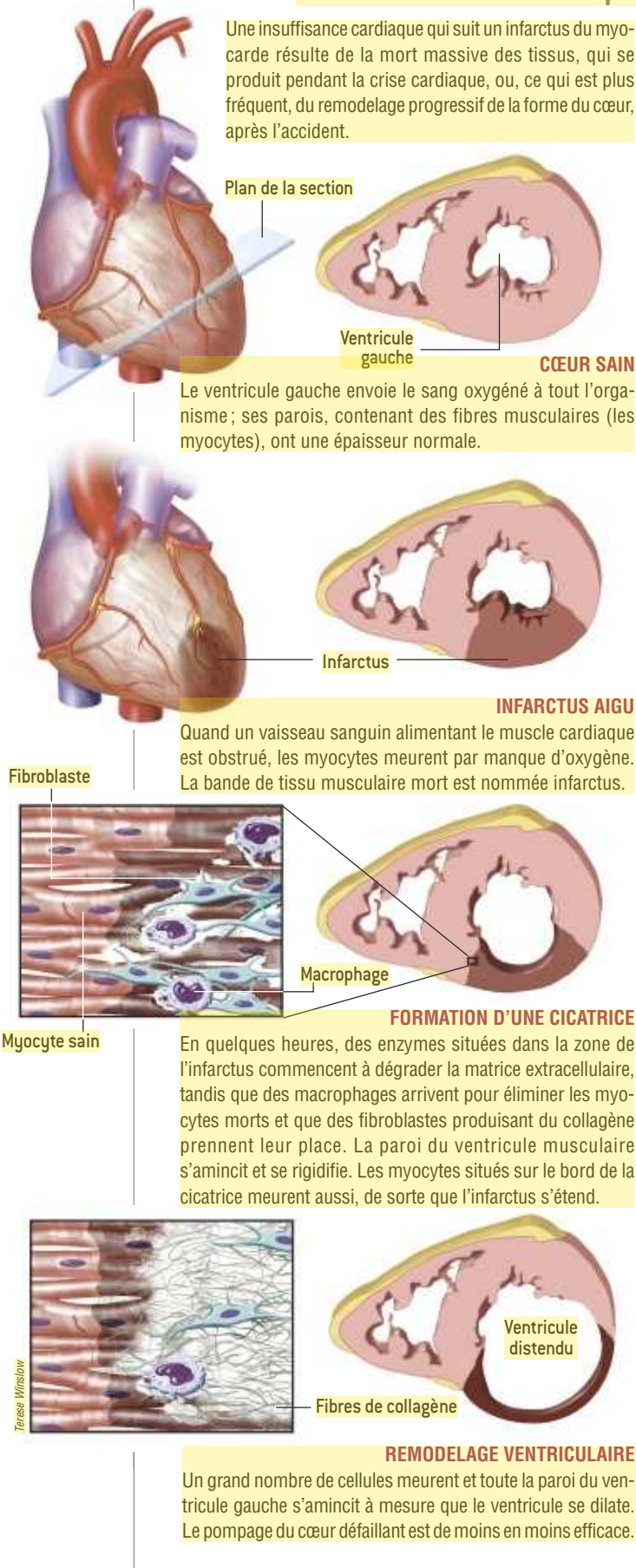
Bien sûr, il y a une quinzaine d'années, la perspective de « fabriquer » un tissu vivant en dehors de l'organisme tenait de la science-fiction. Pourtant, les biologistes et les ingénieurs des matériaux ont fait des progrès notables ; par exemple, nous avons mis au point un support qui favorise la croissance des cellules cardiaques et des vaisseaux sanguins dans la zone morte d'un infarctus.

À la recherche du support idéal

Un infarctus du myocarde – une crise cardiaque – survient généralement lorsqu'un important vaisseau sanguin d'alimentation du ventricule gauche du cœur est obstrué par un caillot. Une partie du muscle cardiaque, le myocarde, est privée de sang et donc d'oxygène, ce qui détruit les cellules (les cardiomyocytes) de cette zone. La dimension de l'infarctus dépend de la taille de la zone alimentée par le vaisseau sanguin avant son obstruction.

Comme les myocytes se divisent peu, les cellules survivantes ne peuvent pas repeupler la zone endommagée. Les cellules souches locales, qui agissent comme progéniteurs de nouvelles cellules dans d'autres tissus, sont inefficaces dans le cœur et incapables de réparer la lésion. Au contraire,

Insuffisance cardiaque



des cellules fibreuses non contractiles remplacent peu à peu les myocytes morts. Les myocytes sains qui bordent l'infarctus peuvent mourir eux aussi, ce qui accroît l'étendue de l'infarctus. Au cours de ce processus, connu sous le nom de remodelage, la paroi du ventricule dans la zone de l'infarctus s'amincit et parfois même se rompt.

Au cours des dernières années, des biologistes ont tenté de réamorcer la croissance du tissu cardiaque dans une zone d'infarctus en transplantant des cellules souches provenant d'autres tissus, par exemple la moelle osseuse ou un muscle, avec l'espoir que ces cellules s'adaptent à leur environnement et produiraient de nouveaux cardiomyocytes, ou stimuleraient la capacité naturelle de régénération du cœur. Malheureusement, les résultats ont été décevants : très peu de cellules souches ont survécu après la transplantation, et celles qui ont survécu se sont généralement rassemblées sur les bords de l'infarctus, mais sans établir de contact avec le tissu sain adjacent ou sans conduire les signaux électriques qui permettent aux cellules cardiaques de synchroniser leurs contractions.

Ces cellules implantées ne sont pas fonctionnelles dans la zone lésée, car la structure naturelle qui soutient les cellules vivantes a disparu. Dans un tissu sain, la matrice extracellulaire, composée de protéines de structure, telles que le collagène, et de molécules de sucre complexes, les polysaccharides, produit des facteurs de croissance et fournit un support physique aux cellules.

À la recherche du support idéal

Les biologistes ont alors cherché un support idéal pour la croissance de tissus vivants, permettant aux cellules de se diviser et de s'organiser en un tissu tridimensionnel. Ces cellules auraient ensuite commencé à sécréter leur propre matrice extracellulaire, l'armature se serait dissoute, ne laissant derrière elle que du tissu sain. Qui plus est, l'armature stimulerait la vascularisation du nouveau tissu, les vaisseaux sanguins apportant de l'oxygène aux cellules et évacuant leurs déchets.

À la fin des années 1980, l'un de nous (Smadar Cohen) a travaillé avec Robert Langer, un pionnier de l'ingénierie tissulaire, à l'Institut de technologie du Massachusetts. À cette époque, l'idée de fabriquer des tissus vivants était encore du domaine du rêve. En 20 ans, de nombreux matériaux (synthétiques et naturels) ont été étudiés pour favoriser la croissance de cellules en un tissu fonctionnel.

Les polyesters dégradables sont parmi les matériaux synthétiques les plus utilisés, mais ils présentent plusieurs inconvénients. Ils sont hydrophobes, de sorte que les cellules vivantes y adhèrent mal, et des armatures réalisées avec ces polymères tendent à se désagréger plutôt qu'à se dégrader à un rythme régulier. Les sous-produits acides de leur dégradation déclenchent des inflammations locales des tissus, et menacent la survie des cellules transplantées. De nouveaux hydrogels synthétiques ne présentent pas ces inconvénients, et leur texture ressemble à celle d'une matrice extracellulaire naturelle, mais ils sont dépourvus des protéines d'une matrice extracellulaire naturelle, par exemple le collagène, indispensables au bon fonctionnement des cellules.