Published in final edited form as:

Ann Fr Anesth Reanim. 2014 January ; 33(1): 52–53. doi:10.1016/j.annfar.2013.11.024.

Cellules souches mésenchymateuses : une nouvelle perspective de traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë

[Mesenchymal stem cells: A new perspective of treatment of the acute respiratory distress syndrome]

S. Gennai^{a,b,c,*}, A. Monsel^c, and J.W. Lee^c

^aPôle urgences Samu-Smur, CHU de Grenoble, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 09, France

^bLaboratoire TIMC-IMAG, UMR 5525, domaine de la Merci, 38706 La Tronche cedex, France

^cCardio Vascular Research Institute, University of California, 505, Parnassus avenue, Box 0648, San Francisco, CA 94143-0648, États-Unis

Mots clés

Cellules souches mésenchymateuses; Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Keywords

Mesenchymal stem cells; Acute respiratory distress syndrome

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) reste parmi les causes les plus fréquentes de défaillance pulmonaire aiguë chez les patients de réanimation. Sa morbi-mortalité a modestement diminué au cours de la décennie passée, en premier lieu grâce à l'amélioration des soins et des techniques de ventilation et de perfusion. À l'heure actuelle, aucune thérapie pharmacologique n'a montré chez l'homme une réduction de la mortalité liée au SDRA. L'utilisation préclinique de la thérapie cellulaire comme traitement potentiel des pathologies pulmonaires aiguës, ouvre des perspectives prometteuses.

Quelques études récentes suggèrent que les cellules souches mésenchymateuses (*mesenchymal stem cells* [MSC]) pourraient avoir des applications thérapeutiques dans plusieurs pathologies incluant l'infarctus du myocarde, le diabète, le sepsis, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale aiguë et le SDRA. Les MSC sont des cellules pluripotentes isolées à partir de la moelle osseuse. Elles ont la capacité de se différencier en tissu osseux, cartilagineux, musculaire, adipeux et en fibroblastes. Leur processus d'isolation est relativement simple et elles possèdent l'avantage de se propager facilement à travers

*Auteur correspondant: sfgenai@gmail.com (S. Gennai).

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

l'organisme. Par ailleurs, les MSC ne génèrent pas les discussions éthiques relatives aux cellules souches embryonnaires.

L'utilisation de MSC dérivées de la moelle osseuse a été évaluée dans plusieurs modèles in vivo de pathologies pulmonaires. Dans un modèle murin de lésion pulmonaire induite par la bléomycine, des MSC isogéniques délivrées en intraveineux amélioraient la survie et diminuaient l'inflammation pulmonaire [1]. Xu et al. [2] ont montré que l'administration intraveineuse de MSC isogéniques, secondaire à l'administration intra-péritonéale d'endotoxine d'*Escherichia coli*, prévenait l'inflammation, les lésions et l'œdème pulmonaire induits par l'endotoxine, ainsi que l'afflux de neutrophiles dans l'alvéole lésée. Ils ont découvert que des MSC murines transfectées par l'angiopoïétine humaine (*human angiopoietin-1* [Ang1]) réduisaient la sévérité de la lésion pulmonaire induite par l'endotoxine d'*E. coli*. Récemment, les équipes de l'institut de recherche cardiovasculaire de l'université San Francisco (CVRI-UCSF), ont rapporté sur un modèle murin que l'instillation intra-bronchique de MSC isogéniques 4 heures après l'administration d'endotoxine d'*E. coli*, améliorait la survie et réduisait l'œdème pulmonaire [3]. Ce traitement réduisait également les taux de cytokines pro-inflammatoires dans le plasma et le lavage bronchoalvéolaire et augmentait les taux de cytokines anti-inflammatoires telle que l'interleukine (IL)-10. Pour approfondir la compréhension du rôle thérapeutique des MSC, ces équipes ont développé des modèles humains d'ALI. Dans un modèle de poumon humain perfusé ex vivo, l'instillation intra-bronchique de MSC humaines 1 heure après l'induction d'une lésion pulmonaire par l'endotoxine d'*E. coli*, restaurait la clairance liquidienne alvéolaire en partie par la sécrétion du facteur de croissance des kératinocytes (*keratinocyte growth factor* [KGF]) [4]. Dans un modèle similaire dont les résultats préliminaires ont été publiés sous la forme d'un résumé par l'American Thoracic Society, l'administration intraveineuse de MSC humaines sur des poumons récusés pour transplantation et dont la clairance liquidienne alvéolaire était < 10 % mais non nulle, augmentait significativement cette dernière. Par ailleurs, sur des cultures de cellules alvéolaires humaines de type II, des MSC humaines cultivées sans aucun contact cellulaire sur une plaque de Transwell, restauraient la perméabilité épithéliale aux protéines induite par l'exposition à des cytokines inflammatoires, en partie par la sécrétion d'Ang1, supportant l'hypothèse de facteurs paracrines issus de MSC, véhiculés par des microvésicules (MV).

Plusieurs études sont actuellement menées au CVRI-UCSF, dans une dynamique transatlantique, afin de mieux connaître les effets immunomodulateurs médiés par les MSC [5] et les mécanismes des effets thérapeutiques potentiels des MV issues de MSC (MV-MSC). Il s'agit de déterminer si l'utilisation de MV-MSC permettrait de réparer les lésions de la barrière alvéolo-capillaire et d'en explorer les mécanismes physiopathologiques. Les équipes du CVRI-UCSF viennent tout juste de montrer cet effet réparateur des MV-MSC sur un modèle murin d'ALI induite par l'endotoxine d'*E. coli* : la clairance liquidienne alvéolaire réduite par l'action de l'endotoxine, augmente grâce à l'instillation de MV-MSC. La prochaine étape consistera à analyser les effets de MV-MSC sur un modèle de poumons humains perfusés ex vivo, dans l'espoir d'améliorer une clairance liquidienne alvéolaire initialement basse ou d'augmenter une clairance initialement normale mais secondairement impactée par l'utilisation de bactéries vivantes (*E. coli*) ou d'endotoxines.

La thérapie cellulaire en matière de SDRA n'est plus de la « médecine fiction ». Les preuves de son intérêt se sont accumulées ces dernières années. Il demeure néanmoins quelques interrogations controversées relatives au risque de développement tumoral et à l'immunogénicité des MSC. Les MV-MS ne présentent pas ces inconvénients, mais leur intérêt thérapeutique validé chez l'animal, doit maintenant être confirmé sur poumons humains perfusés ex vivo avant d'envisager des études cliniques.

Références

1. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:8407–8411. [PubMed: 12815096]
2. Xu J, Woods CR, Mora AL, Joodi R, Brigham KL, Iyer S, et al. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007; 293:L131–L141. [PubMed: 17416739]
3. Gupta N, Su X, Popov B, Lee JW, Serikov V, Matthay MA. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol*. 2007; 179:1855–1863. [PubMed: 17641052]
4. Lee JW, Fang X, Gupta N, Serikov V, Matthay MA. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of *E. coli* endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106:16357–16362. [PubMed: 19721001]
5. Monsel A. Vers une collaboration transatlantique pour le développement d'un axe de recherche sur l'immunomodulation dans le SDRA. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012; 31:744–745. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2012.07.007>. [PubMed: 23126005]