

## **L'injection intracoronarienne de facteurs de croissance dérivés des cellules souches mésechymateuses préserve la fonction cardiaque suite à l'infarctus.**

Ba-Khoi Nguyen<sup>\*1</sup>, Simon Maltais<sup>2</sup>, Louis P. Perrault<sup>2</sup>, Jean-François Tanguay<sup>3</sup>, Jean-Claude Tardif<sup>3</sup>, Louis Mathieu Stevens<sup>1,4</sup>, Mélanie Borie<sup>4</sup>, François Harel<sup>5</sup>, Samer Mansour<sup>4,6</sup>, et Nicolas Noisieux<sup>1,4</sup>

**Introduction** : L'infarctus du myocarde est caractérisé par une perte irréversible des cardiomyocytes, entraînant une perte de la fonction cardiaque contractile. La transplantation de cellules souches mésechymateuses (CSM) améliore la réparation et récupération de la fonction cardiaque suivant un infarctus aigu. Cependant, les mécanismes sous-jacents restent à élucider. Les CSM sécrètent plusieurs facteurs de croissance et cytokines que l'on retrouve dans le milieu de culture. En conditions de culture hypoxiques, la production de ces facteurs bioactifs est augmentée. La présente étude vise à évaluer et à caractériser les effets des facteurs de croissance produits par les CSM sur la fonction cardiaque suivant l'infarctus aigu dans le modèle porcin.

**Méthode** : Le milieu de culture de CSM (MC-CSM) stimulées dans des conditions hypoxiques fut recueilli. Ce milieu fut caractérisé par "protein array"; les résultats furent validés par RT-PCR, Western blot et ELISA. Un infarctus aigu fut créé de façon percutanée chez le porc Landrace par occlusion temporaire de l'artère interventriculaire antérieure sous fluoroscopie. Après reperfusion, les animaux reçurent une injection intracoronarienne soit de MC-CSM soit de milieu de culture contrôle. Après examen échocardiographique, les animaux furent euthanasiés à 3, 7 et 28 jours et des échantillons de myocarde ont été prélevés pour analyse histologique.

**Résultats** : Les animaux traités avec le MC-CSM ont conservé une meilleure fonction contractile à 7 jours. À 28 jours, ils avaient moins de dilatation cardiaque, et leur "wall motion score index" était supérieur. L'étude histologique quantitative a montré moins de fibrose et une plus grande préservation de myocarde sain à 7 jours chez les sujets traités avec MC-CSM. De même, il y avait moins d'apoptose dans ce groupe, tel que démontré par l'essai TUNEL. L'analyse du CM-MS par protein array a démontré la présence de nombreuses cytokines bénéfiques dont le VEGF et des inhibiteurs des métalloprotéinases (TIMP1 et 2). La concentration de VEGF dans le MC-CSM, déterminée par ELISA, était de  $3798 \pm 4052$  pg/ml.

**Discussion** : Les CSM sécrètent des facteurs actifs qui ont un effet cardioprotecteur, améliorant la fonction cardiaque et la guérison précoce. Ces effets bénéfiques sur la contractilité cardiaque se poursuivent jusqu'à un 28 jours post infarctus, avec en plus une prévention de la dilatation et du remodelage. L'injection de ces facteurs, plutôt que des CSM elle-mêmes, pourrait être utilisée comme nouvelle approche thérapeutique.

<sup>1</sup>Service de chirurgie cardiaque, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM); <sup>2</sup>Service de chirurgie cardiaque, Institut de Cardiologie de Montréal (ICM); <sup>3</sup>Service de cardiologie, ICM; <sup>4</sup>Centre de Recherche du CHUM (CRCHUM); <sup>5</sup>Département de médecine nucléaire, ICM; <sup>6</sup>Service de cardiologie, CHUM.

Cette étude fut supportée par une bourse de la Fondation des Maladies du Coeur, le FRSQ, la Fondation de l'Institut de Cardiologie de Montréal et par le Département de chirurgie de l'Université de Montréal.