
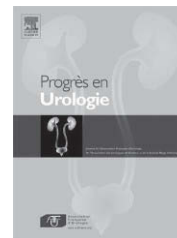




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



Recommandations concernant la thérapie cellulaire pour l'incontinence urinaire

Guidelines for cell therapy to treat urinary incontinence

R. Yiou

Service d'Urologie, CHU Henri Mondor, 51, avenue du Mal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France

MOTS CLÉS

Incontinence urinaire ;
Traitement ;
Thérapie cellulaire

Résumé

Plusieurs essais cliniques de thérapie cellulaire ont été conduits récemment dans le cadre de l'incontinence urinaire. Les procédés de préparation cellulaire et les critères d'inclusion étaient différents dans chaque étude. La faisabilité de cette technologie semble cependant acquise. Il reste à préciser les indications du traitement et les effets à long terme. La thérapie cellulaire de l'incontinence urinaire ne se conçoit pour l'instant que dans le cadre d'un essai clinique. Nous encourageons tous les investigateurs urologues impliqués dans un essai clinique de thérapie cellulaire à le déclarer sur le site <http://clinicaltrials.gov> afin d'informer la communauté et de favoriser le développement de la technique.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Urinary incontinence;
Treatment;
Cell therapy

Summary

Several clinical trials on cell therapy have recently been conducted in the treatment of urinary incontinence. The cell preparation procedures and the inclusion criteria were different for each study. The feasibility of this technology, however, seems acquired. The indications for treatment and the long-term effects have yet to be specified. Cell therapy for urinary incontinence is only conceivable within the context of a clinical trial at this time. We encourage all investigator-urologists involved in a clinical trial on cell therapy to make themselves known on the website <http://clinicaltrials.gov> so as to inform the community and encourage the technique's development.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

Correspondance.

Adresse e-mail : rene.yiou@hmn.aphp.fr (R. Yiou).

Plusieurs essais cliniques de thérapie cellulaire pour l'incontinence urinaire ont récemment été conduits [1-4]. L'objectif général est d'augmenter la tonicité urétrale par une greffe de cellules précurseurs de muscle strié (CPM, principalement les cellules satellites).

Après avoir rapporté des résultats spectaculaires chez des patients souffrant d'incontinence urinaire par insuffisance sphinctérienne — résultats comparables à ceux du sphincter artificiel AMS 800 dans la même indication — l'équipe d'Innsbruck (Dr Strasser) a dû faire face à de sévères accusations d'ordre éthique [5]. Celles-ci ont abouti en septembre dernier au retrait d'un article majeur paru dans la revue *Lancet* en 2007 [2] et rapportant les résultats d'une étude randomisée CPM *versus* collagène chez des patientes incontinentes [6]. Il n'est donc pas possible à l'heure actuelle de se prononcer sur les effets réels de cette méthode de thérapie cellulaire particulière qui combine une injection intrasphinctérienne de CPM et une injection sous-muqueuse de fibroblastes en suspension dans du collagène. Ce procédé de thérapie cellulaire est néanmoins en phase d'essai dans d'autres centres et pourrait ainsi être validé dans le futur.

D'autres méthodes de transfert intrasphinctérien de CPM ont été testées. Lors du congrès de l'AUA 2006, l'équipe du Dr Chancellor à Pittsburgh a rapporté un essai clinique portant sur 6 patientes avec un suivi d'au moins un mois. Les CPM utilisées étaient des cellules souches musculaires obtenues par la technique du *preplating*. Il s'agit d'une méthode de sélection progressive des CPM fondée sur une recherche fondamentale de haut niveau [7-10] ; brièvement, il a été montré que les CPM ayant des caractéristiques de cellules souches adhèrent très tardivement aux boîtes de culture cellulaire et survivent mieux à l'injection dans un muscle lésé que les CPM plus engagées dans un processus de différenciation myogénique. La différence de cinétique d'adhérence entre les CPM à caractéristique de cellules souches et les CPM plus matures permet leur séparation puis leur expansion par des changements successifs de milieu de culture. Cette méthode nécessite une expertise particulière. Dans l'essai rapporté, environ $2 \cdot 10^7$ cellules ont été injectées dans le sphincter urétral par voie endoscopique. Une absence d'efficacité a été notée chez les 3 premières patientes et s'explique, selon les auteurs, par la difficulté de localiser le sphincter. Une deuxième injection par voie para-urétrale et avec une aiguille plus longue a permis d'obtenir une amélioration significative de la continence urinaire.

Les résultats de cette méthode ont été rapportés récemment chez 8 patientes avec un recul de un an [4]. Une amélioration a été constatée chez 5 des 8 patientes traitées. Une de ces 5 patientes a été considérée comme guérie. Il est à noter que les critères d'inclusion de l'étude ne prenaient pas en compte le mécanisme de l'incontinence urinaire, en particulier la valeur de la fonction sphinctérienne ou les manœuvres de soutènement urétral (critères d'inclusion : âge > 18 ans, incontinence urinaire d'effort, activité détusorienne normale et capacité vésicale > 200 ml). Cependant, cette étude apporte une information importante concernant le délai d'action du traitement qui a été estimé entre 5 et 8 mois après l'injection cellulaire. On peut se demander si ce délai d'action relativement long n'est pas lié aux caractéristiques des cellules injectées (cellules souches) nécessitant un temps plus long pour se différencier en fibres musculaires toniques (phénotype I ou IIa).

Deux essais cliniques de phase I-II ont été conduits en France. L'équipe d'urologie de l'hôpital Tenon a injecté dans le sphincter strié des CPM autologues obtenues par digestion enzymatique chez des hommes incontinents après chirurgie prostatique et femmes souffrant d'insuffisance sphinctérienne. Les résultats devraient être communiqués prochainement.

Un essai clinique a été conduit pour évaluer une nouvelle méthode de thérapie cellulaire consistant à implanter chirurgicalement des fibres musculaires avec leurs CPM (cellules satellites) à proximité de la zone sphinctérienne sans phase de culture cellulaire (fond d'amorçage de biothérapie P060505, AP-HP). Cette stratégie repose sur le potentiel régénératif naturel des cellules satellites et notamment sur l'hypothèse selon laquelle l'absence de processus d'extraction ou de culture pourrait préserver leur potentiel myogénique [11-13]. Des études préliminaires chez la truie ont montré que les fibres musculaires dégèrent rapidement après leur implantation dans la paroi urétrale, déclenchant ainsi l'activation des cellules satellites [14]. Après un mois, l'ensemble de fibres parentales sont reconstituées à partir des cellules satellites filles et exercent d'authentiques contractions toniques et sous commande nerveuse.

Cette stratégie a l'inconvénient de nécessiter un abord chirurgical pour l'implantation cellulaire ; cependant, elle permet d'effectuer l'ensemble de la procédure (prélèvement cellulaire et greffe) en un temps au bloc opératoire pour générer un nouveau sphincter.

A ce jour, les 10 patients initialement prévus dans l'étude ont été opérés. Ce traitement a été proposé à 5 hommes et 5 femmes présentant une incontinence sévère en rapport avec une insuffisance sphinctérienne et pour qui la mise en place d'un sphincter urinaire artificiel avait été envisagée. Il semble que cette technique puisse permettre de générer chez l'homme une activité musculaire péri-urétrale augmentant la pression de clôture urétrale. Les résultats définitifs sont en cours d'analyse.

Conflit d'intérêts

Activités de conseil (Ethicon Gynécare).

Références

- [1] Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Fritsch H, et al. Stem cell therapy for urinary incontinence. *Urologe A* 2004;43:1237-41.
- [2] Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Frauscher F et al. Autologous myoblasts and fibroblasts *versus* collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2179-86.
- [3] Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Frauscher F, Ulmeret H, et al. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year followup of 63 patients. *J Urol* 2008;179:226-31.
- [4] Carr LK, Steele D, Steele S, Wagner D, Pruchnic R, Jankowski R, et al. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:881-3.

- [5] Abbott A. Doctors accused of doing illegal stem-cell trials. *Nature* 2008;453:6-7.
- [6] Kleinert S, Horton R. Retraction-autologous myoblasts and fibroblasts for treatment of stress urinary incontinence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:789-90.
- [7] Qu-Petersen Z, Deasy B, Jankowski R, Ikezawa M, Cummins J, Pruchnic R, et al. Identification of a novel population of muscle stem cells in mice: potential for muscle regeneration. *J Cell Biol* 2002;157:851-64.
- [8] Qu Z, Balkir L, van Deutekom JC, Robbins PD, Pruchnic R, Huard J. Development of approaches to improve cell survival in myoblast transfer therapy. *J Cell Biol* 1998;142:1257-67.
- [9] Beauchamp JR, Morgan JE, Pagel CN, Partridge TA. Dynamics of myoblast transplantation reveal a discrete minority of precursors with stem cell-like properties as the myogenic source. *J Cell Biol* 1999;144:1113-22.
- [10] Asakura A, Seale P, Girgis-Gabardo A, Rudnicki MA. Myogenic specification of side population cells in skeletal muscle. *J Cell Biol* 2002;159:123-34.
- [11] Smythe GM, Grounds MD. Exposure to tissue culture conditions can adversely affect myoblast behavior *in vivo* in whole muscle grafts: implications for myoblast transfer therapy. *Cell Transplant* 2000;9:379-93.
- [12] Montarras D, Morgan J, Collins C, Relaix F, Zaffran S, Cumano A, et al. Direct isolation of satellite cells for skeletal muscle regeneration. *Science* 2005;309:2064-7.
- [13] Collins CA, Olsen I, Zammit PS, Heslop L, Petrie A, Partridge TA, et al. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell* 2005;122:289-301.
- [14] Lecœur C, Swieb S, Zini L, Rivière C, Combrisson H, Ghérardi R, et al. Intraurethral transfer of satellite cells by myofiber implants results in the formation of innervated myotubes exerting tonic contractions. *J Urol* 2007;178:332-37.