




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



COMMENTAIRE À...¹

Thérapie cellulaire et incontinence urinaire : si loin, si proche

Cell therapy and urinary incontinence: if far, so close

G. Karsenty

Urologie et transplantation rénale, hôpital de la Conception, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

Disponible sur Internet le 29 avril 2011

Malgré l'engouement et les espoirs suscités par l'ingénierie tissulaire régénérative en incontinence urinaire, peu d'équipes ont atteint le stade de la recherche clinique dans ce domaine [1]. Une recherche sur le site d'enregistrement des essais cliniques du NIH (clinicaltrials.gov) ne conduit qu'à deux études cliniques en cours concernant la thérapie cellulaire sur 503 relatives à l'incontinence urinaire. Une seule étude clinique comparative concernant l'incontinence urinaire (IU) féminine a été publiée dans ce domaine en 2007 et été retirée suite à des irrégularités méthodologiques et éthiques [2]. La même équipe rapportait en 2008 le traitement de 63 patients souffrant d'IU postprostatectomie par injection de myoblastes et fibroblastes autologues avec 63 % de patients secs à un an sans groupe témoin. Ces résultats n'ont pas été repris depuis [3]. Une autre étude, finalement la seule disponible jusqu'à celle de Cornu et al. coordonnée par Carr, a rapporté les résultats de l'injection périurétrale de cellules précurseurs musculaires (CPM) chez huit patientes souffrant d'IU d'effort avec 1 an de recul [4]. Cinq patientes étaient améliorées, l'amélioration n'intervenait

que cinq à huit mois après le traitement. La même équipe a communiqué en 2010 les résultats à 1 an chez 29 patientes dont un peu moins de la moitié étaient sèches à un an au prix d'une deuxième injection à trois mois [5]. Enfin en 2010 Yamamoto et al. rapportaient une efficacité de l'injection de fraction vasculaire stromale du tissu adipeux (cellules précurseur des adipocytes) chez deux hommes incontinents après prostatectomie. L'article était retiré quelques mois plus tard [6].

Cette situation contraste avec l'augmentation constante du nombre de travaux précliniques chez l'animal dans ce domaine (cellules précurseurs musculaires [CPM], cellules multipotentes de moelle osseuse, cellules précurseurs des adipocytes).

Deux équipes d'urologie en France sont, impliquées dans la thérapie cellulaire à l'échelle de l'essai clinique [7]. La publication de résultats provenant d'une de ces équipes peut être saluée comme un événement marquant en urologie et les auteurs doivent être félicités.

Les résultats peuvent être interprétés comme décevants en termes d'efficacité.

Cependant, il est utile de rappeler qu'il s'agit d'une étude de phase II, c'est-à-dire la première phase d'utilisation chez un petit groupe de volontaires malades dont le but est d'étudier une première mesure d'efficacité, mais surtout de déterminer les meilleurs doses et modes d'administration et à confirmer les résultats des tests de phase I, en particulier en termes d'innocuité.

DOI de l'article original : [10.1016/j.purol.2011.03.001](https://doi.org/10.1016/j.purol.2011.03.001).

Adresse e-mail : gilles.karsenty@ap-hm.fr

¹ Commentaire éditorial de l'article de Cornu et al. : [Évaluation prospective du traitement de l'incontinence urinaire post-prostatectomie par injections intrasphinctériennes de cellules musculaires autologues. PUROL-D-10-00182R1]

Comme le suggèrent les auteurs, plusieurs explications peuvent être avancées au-delà du type d'étude pour expliquer ces résultats limités:

- l'incertitude concernant la physiopathologie exacte de l'IU en général et postprostatectomie en particulier. Les lésions sphinctériennes musculaires ne sont pas seules impliquées: perturbation des boucles réflexes permettant l'adaptation à l'effort (précontraction) [8], lésions muqueuses et sous-muqueuses limitant la coaptation complète, trouble de compliance urétrale associé à la fibrose limitant l'efficacité occlusive de la zone sphinctérienne, sont autant de mécanismes suggérés [9] qui ne sont pas ciblés par la thérapie cellulaire de restitution sphinctérienne;
- les modalités d'injection et de distribution des cellules au sein de l'urètre et de la zone sphinctérienne pourraient être sous-optimales et expliquer en partie l'effet modeste observé [3];
- les modalités de préparation des cellules pourraient avoir un effet délétère (notamment de phase d'expansion cellulaire) sur le potentiel de différenciation myogénique et de re-innervation des cellules implantées. Ce qui renvoie à la contractilité et à la re-inervation des ces cellules implantées qui constituent un point crucial dans l'aboutissement d'une thérapie cellulaire de régénération fonctionnelle sphinctérienne qui se différencierait de la production d'un agent comblant «de luxe» [1,7].

Les résultats d'une étude similaire concernant l'IU d'effort de la femme sont attendus de même que ceux d'une autre approche consistant en une implantation chirurgicale de fibres musculaires autologues avec leur CPM [10] évitant la phase d'expansion cellulaire. À l'heure actuelle, le traitement de l'IU par thérapie cellulaire ne se conçoit pas hors d'essais cliniques de méthodologie rigoureuse basés sur une évaluation préclinique approfondie du type cellulaire utilisé (cellules mésenchymateuses précurseurs: musculaires, adipeuse, médullaires) ainsi que de ses modalités de traitement et de transfert.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Références

- [1] Aboushwareb T, Atala A. Stem cells in urology. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5(11):621–31.
- [2] Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9580):2179–86 [Erratum in: *Lancet* 2008;371(9611):474. Retraction in: Kleinert S, Horton R. *Lancet* 2008;372(9641):789–90.].
- [3] Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, et al. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year follow-up of 63 patients. *J Urol* 2008;179:226–31.
- [4] Carr LK, Steele D, Steele S, Wagner D, 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(6):881–3.
- [5] Herschorn S, Carr L, Birch C, et al. Autologous muscle-derived cells as therapy for stress urinary incontinence: a randomized blinded trial. *Neurourol Urodyn* 2010;29:243–326 [abstract].
- [6] Yamamoto T, Gotoh M, Hattori R, et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells for the treatment of stress urinary incontinence in patients undergoing radical prostatectomy: report of initial two cases. *Int J Urol* 2010;17:75–82 [Retraction in: *Int J Urol* 2010;17:896.].
- [7] Yiou R. Recommandation concernant la thérapie cellulaire pour l'incontinence urinaire. *Prog Urol* 2010;20(Suppl. 2): S174–6.
- [8] Deffieux X, Hubeaux K, Porcher R, Ismael SS, Raibaut P, Amarrenco G. Pelvic floor muscle activity during coughing: altered pattern in women with stress urinary incontinence. *Urology* 2007;70(3):443–7.
- [9] Porena M, Mearini E, Mearini L, Vianello A, Giannantonio A. Voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy: more than external urethral sphincter deficiency. *Eur Urol* 2007;52(1):38–45 [Epub Review 2007 Mar 26].
- [10] Yiou R, Yoo JJ, Atala A. Restoration of functional motor units in a rat model of sphincter injury by muscle precursor cell autografts. *Transplantation* 2003;76(7): 1053–60.