

Ingénierie des conduits vasculaires

Engineering of vascular conduits

P Menasché

Unité de Chirurgie de l'Insuffisance Cardiaque, Hôpital Européen Georges Pompidou
Université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité
INSERM U 633

Mots clés

- ◆ Substituts vasculaires
- ◆ Ingénierie tissulaire
- ◆ Cellules
- ◆ Matrices
- ◆ Shunts d'hémodialyse
- ◆ Chirurgie artérielle périphérique

Résumé

Les meilleurs substituts vasculaires restent les matériaux autologues, mais leur indisponibilité ou leur mauvaise qualité ne sont pas rares et contraignent alors à l'utilisation d'une prothèse. Si ces prothèses donnent d'excellents résultats lorsque les vaisseaux à traiter sont de gros calibre, il n'en est plus de même pour les petits diamètres et c'est dans ce contexte que les techniques d'ingénierie vasculaire trouvent leur place électorale. Fondées sur la combinaison variable de cellules et de matériaux, naturels ou synthétiques, ces techniques font appel à des stratégies diverses : ensemencement de prothèses synthétiques ; utilisation des séreuses comme bio-réacteurs naturels ; ensemencement de biomatériaux dégradables ; tubes cellularisés autologues auto-assemblés ; matrices acellulaires. Chacune de ces techniques a ses avantages et ses limites, mais une observation commune à tous ces travaux est la disparition rapide des cellules greffées *in vitro* de leur support. Aussi les cellules greffées ne sont-elles plus aujourd'hui considérées comme les constituants présumés d'un néo-tissu, mais plutôt comme des médiateurs permettant un remodelage vasculaire à travers le recrutement des cellules de l'hôte. L'identification des facteurs-clés de ce recrutement ouvre un nouveau champ de l'ingénierie vasculaire fondé sur l'exploitation des capacités endogènes de néo-vascularisation. La traduction concrète en est la fonctionnalisation de matrices biodégradables acellulaires par des motifs capables d'induire une réhabilitation du greffon par les cellules du receveur, permettant ainsi de minimiser les effets délétères de l'interface sang-matériau (thrombose, hyperplasie intimale) sans compromettre l'élasticité et la compliance du néo-vaisseau.

Keywords

- ◆ Vascular substitutes
- ◆ Tissue engineering
- ◆ Cells
- ◆ Scaffolds
- ◆ Hemodialysis shunts
- ◆ Peripheral arterial surgery

Summary

The best vascular substitutes are autologous materials but their unavailability or their poor quality are not uncommon, which then requires the use of synthetic prostheses. If these prostheses yield an excellent efficacy record in large diameters, such is not longer the case when small-caliber vessels have to be grafted and it is in this setting that vascular engineering techniques are electively indicated. Based on the variable combination of cells and natural or synthetic scaffolds, these techniques rely on diverse strategies: seeding of synthetic grafts; use of serosal cavities as natural bioreactors; seeding of degradable biomaterials; autologous self-assembled cellularized tubes; cell-free scaffolds. Each of these techniques has advantages and drawbacks but all share in common the observation that the grafted cells are rapidly cleared from their supportive scaffold. The paradigm has then shifted from the use of cells as presumed constituents of a neo-tissue to that of cells considered as mediators of vascular remodeling through the recruitment of host cells. The identification of the key factors involved in this recruitment opens a new field in vascular engineering based on the harnessing of the endogenous neovascularization capacity. This concept technically translates into the development of acellular degradable scaffolds functionalized with motifs that can induce the repopulation of the graft by the recipient cells, thereby minimizing the deleterious effects at the blood-material interface (thrombosis, intimal hyperplasia) without compromising the elasticity and compliance of the neo-vessel.

L'utilisation de matériaux autologues, artériels ou veineux, est sans contestation la meilleure stratégie lorsqu'un substitut vasculaire est nécessaire. Toutefois, ces matériaux ne sont pas toujours disponibles (antécédents d'éveinage) ou de qualité correcte, notamment chez les patients âgés qui représentent une fraction toujours croissante du recrutement chirurgical. Si les prothèses synthétiques ont largement fait leurs preuves pour remplacer les vaisseaux de gros calibre, il n'en est plus de même dès lors que le diamètre du vaisseau à traiter devient inférieur à 6 mm. Les besoins sont pourtant impor-

tants, essentiellement en chirurgie vasculaire, qu'il s'agisse de pontages artériels distaux ou de fistules artério-veineuses chez les hémodialysés ; ils sont moins aigus en chirurgie coronaire où l'utilisation large des greffons artériels (mammaires internes, radiaux), éventuellement couplée à l'angioplastie, permet dans la majorité des cas une revascularisation satisfaisante uniquement fondée sur des substituts autologues. Cette reconnaissance des limites des substituts autologues dans certaines situations a conduit à utiliser en chirurgie vasculaire des matériaux issus de l'ingénierie tissulaire. Le con-

Correspondance :

Philippe Menasché, Unité de Chirurgie de l'Insuffisance Cardiaque, Hôpital Européen Georges Pompidou
Université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité
E-mail : philippe.menasche@egp.aphp.fr

cept est fondé sur l'association de cellules et d'une matrice –naturelle ou synthétique– dont le devenir, *in vivo*, va par ailleurs être fortement influencé par des signaux locaux, physiques (forces de cisaillement) et chimiques (chémokines, facteurs de croissance) dans la mesure où ces facteurs conditionnent largement la perméabilité et les propriétés mécaniques des néo-vaisseaux.

Les composants des biomatériaux

Les cellules

Les principaux types cellulaires utilisés à ce jour (1) ont été des cellules mononucléées de la moelle sanguine, des cellules mésenchymateuses d'origines diverses (moelle, tissu adipeux) et des progéniteurs endothéliaux issus du sang périphérique ou du cordon ombilical. Ces cellules ont été ensemencées sur des matrices également très diverses, et les conduits composites ainsi formés ont été implantés dans des modèles de petits et gros animaux, principalement en position carotidienne, aortique abdominale et cave inférieure avec des taux de perméabilité souvent élevés mais avec la limite d'un recul ne dépassant pas habituellement quelques mois. L'ensemencement des cellules s'est fait soit directement sur la matrice soit après une période de culture *in vitro* visant à les différencier en cellules endothéliales et cellules musculaires lisses. De nombreuses techniques ont été développées qui ont toutes pour objectif principal un ensemencement maximal de cellules viables à la morphologie et à la fonction préservées. Le dépôt des cellules peut se faire en conditions statiques ou dynamiques ; les ensemencements les plus efficaces et les plus reproductibles semblent aujourd'hui ceux obtenus par cultures dans un bioréacteur (dans des conditions appropriées de pression, de débit et de pulsativité), par culture sur feuillet cellulaire (tels ceux décrits plus loin à propos des tubes auto-assemblés) ou par une technique hybride qui combine la rotation de la matrice à ensemencer autour d'une source cylindrique des cellules dans une enceinte dont le vide crée un gradient de pression favorisant leur transfert (2).

Dans la pratique, il ne faut pas sous-estimer les difficultés, techniques, logistiques et réglementaires de ces cultures ; de même, l'origine autologue des cellules, souvent présentée comme un avantage majeur en raison de l'absence de problème immunologique, n'est pas nécessairement la solution idéale en raison du caractère souvent défectueux de la fonction des cellules chez les patients athéromateux, c'est-à-dire ceux-là même qui sont les candidats électifs à des réparations artérielles. Par ailleurs, quel que soit le mode de culture, une observation majeure est la constatation univoque que les cellules greffées disparaissent rapidement de la matrice sur laquelle elles ont été ensemencées et ne semblent donc agir qu'en recrutant, grâce aux facteurs qu'elles sécrètent, des cellules de l'hôte qui vont assurer la véritable repopulation du support et le remodelage final du conduit. Pour cette raison, le choix du type cellulaire n'est peut-être pas aussi critique dans la mesure où les effets paracrines sont largement partagés par de nombreux types cellulaires différents (3). Si donc les cellules ne servent que de signaux pour attirer celles du receveur, on peut discuter une origine allogène, dont les avantages sont évidents (qualification fonctionnelle, microbiologique et génétique des banques dont de telles cellules sont issues, simplification logistique, réduction des coûts) et dont l'inconvénient principal (rejet par une réponse allo-immune) n'en est plus nécessairement un dès lors que les cellules ont survécu assez longtemps pour jouer leur rôle recruteur. L'étape suivante, discutée plus loin, pourrait même être, si l'on peut identifier les facteurs principalement impliqués dans le recrutement des cellules de l'hôte, de se passer complètement de cellules et de fonctionnaliser les matrices

directement avec ces facteurs pour reproduire leurs effets paracrines.

Les matrices

Elles peuvent être naturelles ou synthétiques. Parmi les matrices naturelles, on notera les résultats encourageants récemment rapportés avec un gel de fibrine ensemencé par des fibroblastes dermique humains et cultivé pendant 7 à 9 semaines dans un bioréacteur pulsatile ; le conduit obtenu a en effet des propriétés mécaniques satisfaisantes mais sa validation *in vivo* reste à établir (4). En pratique, les polymères synthétiques sont le plus couramment utilisés et s'ils ont été longtemps dominés par l'acide poly-glycolique (PGA) et l'acide poly-L-lactique (PLLA), de nombreux autres matériaux sont aujourd'hui testés et en cours de développement. Plutôt que de procéder à une énumération nécessairement incomplète (pour une revue, voir [5]), il semble plus utile de rappeler les principaux critères auxquels ces matériaux doivent satisfaire pour qu'un passage à la clinique soit envisageable (6) : une résistance à la rupture similaire à celle de veines saphènes (>1 700 mmHg) ; une résistance à la fatigue garantissant la stabilité du diamètre dans le temps ; l'absence de thrombogénicité et des conditions de fabrication relativement simples, réglementairement acceptables et économiquement viables pour un industriel. La maniabilité du conduit et sa suturabilité sont des impératifs tout aussi importants, tandis que le site prévisible d'implantation (artériel ou veineux) module naturellement les contraintes en termes de propriétés mécaniques. Ce cahier des charges dicte donc les travaux actuels qui visent à optimiser principalement la biocompatibilité, la cinétique de dégradation (le but étant qu'elle se produise au fur et à mesure de la production d'une matrice extra-cellulaire et de la réhabitation par les cellules de l'hôte) et les propriétés mécaniques (l'objectif étant une compliance se rapprochant de celle des vaisseaux natifs). De nombreuses variables doivent être prises en compte pour satisfaire à ces impératifs, et notamment le poids moléculaire du polymère (à titre d'exemple, un stent coronaire en PLLA de poids moléculaire élevé est bien toléré alors que le même matériau mais de faible poids moléculaire induit une réponse inflammatoire majeure [7]), sa porosité et son module d'élasticité compte-tenu de la sensibilité de l'adhésion et de la différenciation cellulaires à la nature physique du substrat (8). Les nanotechnologies pourraient trouver ici une application intéressante grâce à la création contrôlée à l'échelle nanométrique d'une architecture reproduisant au mieux celle de la matrice extra-cellulaire et optimisant ainsi les interactions avec les cellules circulantes (9).

La construction des néo-vaisseaux

A partir des cellules et des matériaux évoqués ci-dessus, la construction du substitut vasculaire peut, schématiquement, se faire selon cinq approches principales.

L'ensemencement des prothèses synthétiques

Le principe est d'utiliser une prothèse (en dacron, polytétrafluoroéthylène, polyuréthane) et d'y ensemencer des cellules endothéliales. Leur attache sur le matériau synthétique ne se faisant mal, un traitement de surface (par séquences peptidiques, protéines de la matrice extra-cellulaire, facteurs de croissance) est nécessaire pour permettre aux cellules d'adhérer. Les « meilleurs » résultats ont été rapportés avec des prothèses en polytétrafluoroéthylène tapissées d'une couche de fibrine avant leur ensemencement par des cellules endothéliales provenant de segments veineux autologues : 55 % de perméabilité à 10 ans pour les pontages fémoro-

poplités de 6 mm de diamètre, 36 % pour les pontages fémoro-distaux (10). Des taux de perméabilité également considérés comme encourageants ont également été observés avec une stratégie analogue en chirurgie coronaire (11) mais les progrès de l'ingénierie tissulaire tendent aujourd'hui à faire apparaître cette approche un peu simpliste comme dépassée.

L'utilisation des séreuses comme bioréacteurs naturels

Le rationnel sous-tendant cette approche est que l'introduction d'un corps étranger dans la cavité péritonéale provoque une réponse inflammatoire qui culmine avec la production d'une capsule fibreuse faite de myofibroblastes recouverts d'une couche de cellules mésothéliales dont on connaît l'activité anti-coagulante. L'application de cette observation à la création d'un vaisseau a consisté à introduire un tube de silastic dans le péritoine, puis, après environ 2 semaines, à retirer ce tube avec la capsule fibreuse formée à son contact ; l'extrusion du tube, utilisé comme un mandrin, permet de récupérer un conduit circulaire autologue qui, chez l'animal, s'est révélé avoir des caractéristiques (épaisseur, cellularité, structure histologique, propriétés mécaniques) proches de celles d'une artère normale avec, chez le chien, une perméabilité, en position fémorale, maintenue jusqu'à 6,5 mois (12). Il ne semble cependant pas que cette technique ait fait l'objet d'essais chez l'homme même si le concept d'utiliser les tissus du futur receveur comme bioréacteur a été repris, semble-t-il avec succès, pour vasculariser une allogreffe trachéale implantée d'abord dans l'avant-bras avant d'être transplantée en position orthotopique (13).

L'ensemencement d'un biomatériau dégradable

Le nombre important de travaux expérimentaux ayant testé avec succès différentes combinaisons de cellules et de polymères (1) contraste avec la pauvreté des données cliniques avec cette approche. De fait, la principale étude, dont la publication remonte déjà à 2005, est celle Shin'oka et collaborateurs qui ont implanté, chez 42 patients porteurs de cardiopathies congénitales, des tubes (23, utilisés pour réaliser des connexions cavo-pulmonaires) ou des patchs faits de deux polymères résorbables, renforcés extérieurement par une armature tissée de PGA et ensemencés intérieurement par des cellules médullaires autologues (14). Avec un recul médian de 16,7 mois, les résultats sont globalement bons (perméabilité de tous les conduits, absence d'anévrisme ou de calcifications) mais, pour d'évidentes raisons de différence de calibre, ne peuvent être directement transposés à la chirurgie vasculaire périphérique. Chez le seul patient de cette série dont le tube a été explanté, l'examen histologique a montré une couche de cellules d'aspect endothélial et de nombreuses fibres de collagène dans la média. Dans un modèle d'agneau en croissance suivi jusqu'à 8 mois, l'implantation, en position trans-annulaire pulmonaire, d'un patch résorbable (en polydioxanone) ensemencé de cellules souches mésenchymateuses, nous a également permis de constater la présence, sur la face luminale du patch, de cellules exprimant des marqueurs endothéliaux et une matrice extracellulaire histologiquement proche de celle d'une artère pulmonaire native (15). Globalement ces résultats tendent donc à valider ces biomatériaux composites, sous réserve des difficultés déjà mentionnées tenant à la caractérisation physico-chimique optimale du polymère et à la possible complexité d'une fabrication de nature industrielle.

Les tubes cellularisés autologues auto-assemblés

Cette approche caractérisée par l'absence de tout matériel étranger s'est inspirée des travaux montrant que la culture de

cellules sur des polymères thermo-sensibles permet, après refroidissement, de collecter une feuille exclusive de cellules dont la cohésion est assurée par la matrice qu'elles ont-elles-même sécrétée (16). Partant de ce constat, L'Heureux et collaborateurs (17) ont eu l'idée ingénieuse de décliner le concept selon les étapes suivantes : une feuille de fibroblastes cutanés est produite puis enroulée autour d'un support cylindrique ; elle est ensuite dévitalisée par déshydratation et une autre feuille, constituée de cellules musculaires lisses, est alors enroulée à son tour autour de la charpente conjonctive formée par les fibroblastes avant leur élimination et représente une néo-média ; une semaine plus tard, une nouvelle feuille de fibroblastes cutanés est enroulée autour de cette néo-média pour produire l'équivalent d'un adventice ; après une période de 2 mois au cours de laquelle ces différentes couches peuvent fusionner, le mandrin est retiré et la face luminale du tube est ensemencée avec des cellules endothéliales issues d'un fragment veineux. Ainsi aboutit-on à un tube fait d'éléments exclusivement autologues. Dans un but de simplification, la couche intermédiaire de cellules musculaires lisses a été secondairement abandonnée. Au terme d'études expérimentales positives, ce tube auto-formé a fait l'objet d'une première évaluation clinique sous forme de shunt artério-veineux chez des insuffisants rénaux (18). En dépit de résultats encourageants, avec des taux de perméabilité intermédiaires entre ceux des fistules directes et ceux des shunts en polytétrafluoroéthylène, le petit nombre de patients inclus (10) ne permet pas de statuer sur l'efficacité à long terme de ce type de substitut. L'un des problèmes principaux est ici la longueur et la complexité de la fabrication du tube. Dans le but de rendre la procédure plus accessible, le même groupe a donc récemment rapporté (19) l'utilisation d'un tube qui, après formation de l'armature fibroblastique, a été congelé à -80°C. Cinq jours avant l'implantation prévue, il a été décongelé, ensemencé sur sa face luminale avec des cellules endothéliales puis interposé entre l'artère humérale et la veine axillaire avec un bon résultat à 2 mois. Bien qu'il ne s'agisse que d'un cas isolé, cette observation prouve qu'il est possible d'obtenir une disponibilité quasi-immédiate de ce type de substitut. Les études cliniques en cours en Europe et en Amérique du Sud devraient permettre de mieux évaluer l'intérêt chez les patients nécessitant une fistule artério-veineuse (avec une extension annoncée à l'artériopathie des membres inférieurs) ce pendant que la société qui commercialise le produit (Cytograft) travaille déjà à la génération suivante qui fait appel aux techniques de l'industrie textile pour fabriquer des structures entièrement biologiques par tissage/tricotage/tressage de fils de cellules.

Les matrices acellulaires

Le concept est ici différent et part du constat déjà évoqué que les cellules greffées sur un biomatériau mis au contact du sang disparaissent rapidement (1, 20) et ne servent donc que de signaux transitoires pour recruter les cellules de l'hôte. Cette observation a conduit à l'hypothèse que la présence des cellules n'était peut-être pas indispensable et qu'on pouvait y substituer un matériau nu.

Une matrice tubulaire composite (faite de fibres tricotées de PGA et d'un co-polymère L-lactide/epsilon-caprolactone avec renforcement externe par les mêmes matériaux) a ainsi été testée chez le chien en position cave inférieure avec un recul de 2 ans (21). Les résultats montrent une endothélialisation de la surface luminale avec une couche de cellules musculaires lisses et des fibres de collagène et d'élastine dont le contenu ne diffère pas de celui de la veine cave normale alors que la dégradation des polymères est complète au bout de 6 mois. On note également, avec le temps, une diminution du module d'élasticité du tube qui se rapproche de celui de la veine native et des modifications de longueur et de diamètre suggérant un remodelage du conduit pour s'adapter à la crois-

sance du receveur.

Une variante de cette approche acellulaire consiste à ne pas utiliser de matériaux étrangers – fussent-ils dégradables – mais à se reposer entièrement sur les seules protéines constitutives d'une matrice extra-cellulaire totalement biologique pour assurer la fonction de recrutement des cellules de l'hôte. La forme la plus aboutie de ce concept est sans doute la culture, en bioréacteur et pendant 7 à 10 semaines, de cellules musculaires lisses de cadavre sur une matrice tubulaire de PGA qui se dégrade au fur et à mesure que les cellules sécrètent leur propre matrice extra-cellulaire. Le tissu ainsi obtenu est ensuite décellularisé à l'aide de détergents, laissant seulement persister une charpente de collagène utilisée telle quelle comme shunt artério-veineux (diamètre de 6 mm) ou ensemencée par des cellules endothéliales autologues pour réduire le risque de thrombose en cas de conduit de plus petit diamètre (2 mm à 4 mm) (22). La possibilité d'une cryopréservation de ces matrices décellularisées a l'avantage d'en permettre le stockage et l'utilisation immédiate. Les propriétés mécaniques de ces greffons se sont révélées identiques à celles de vaisseaux sanguins humains et les études précliniques sur des modèles de primate (shunt artério-veineux ; recul maximal de 6 mois) et de chien (pontages coronaire et périphérique ; recul maximal de 1 et 12 mois) ont montré que ces conduits restaient perméables, sans dilatation, calcification ou hyperplasie intimale. Cette approche semble avoir des avantages sur la décellularisation directe de vaisseaux cadavériques : absence de collatérales, flexibilité dans le choix des diamètres, possibilité d'une production de nombreux tubes à partir des cellules d'un seul donneur et surtout, peut-être, structure tissulaire plus lâche qui permet une meilleure pénétration des solutions de décellularisation et donc une élimination complète des éléments cellulaires immunogéniques sans nécessiter des expositions prolongées potentiellement dommageables pour la matrice extra-cellulaire. La compagnie qui fabrique le produit (Humacyte) prévoit le début d'un essai clinique en Pologne d'ici la fin de l'année 2012 (dans une indication de shunt d'hémodialyse), et ses résultats permettront sans doute de mieux évaluer la pertinence de cette recherche conceptuellement très attractive et dont le bénéfice, du moins dans le domaine des fistules artério-veineuses, a été récemment confirmée sur un modèle ovin avec l'utilisation de matrices décellularisées (dérivées d'artères carotides xénogéniques) et ensemencées par des cellules endothéliales avant leur implantation (23). On peut aussi mentionner ici l'observation très récente (24) d'un enfant dont l'obstruction portale extra-hépatique a été traitée avec succès par une allogreffe décellularisée ; même si la technique utilisée a été différente (l'allogreffe veineuse a en effet été re-cellularisée avec des cellules endothéliales et musculaires lisses du receveur avant la chirurgie), cette observation tend à confirmer que ce type d'approche n'est plus du ressort exclusif de la recherche expérimentale.

L'avenir : les matrices biofonctionnalisées ?

Comme nous l'avons vu, l'approche fondée sur l'utilisation de matrices acellulaires part du principe qu'une trame constituée par les protéines de la matrice extra-cellulaire (qu'elle soit réalisée *in vivo* au contact d'un polymère dégradable jouant le rôle d'inducteur ou *in vitro*, préalablement à l'implantation) peut se substituer aux cellules pour servir de zone d'ancrage aux cellules circulantes et tissulaires de l'hôte. Toutefois, l'hypothèse que les signaux ainsi émis pourraient ne pas suffire à conduire à développer le concept d'une fonctionnalisation de ces matrices par des motifs reproduisant les effets paracrines des cellules et visant donc à promouvoir l'adhésion des cellules endothéliales puis à contrôler leur prolifération et leur différenciation (25). Différentes tech-

niques existent pour incorporer ces motifs de sorte que puissent être satisfaits les objectifs de prévention de la thrombogénicité et de l'hyperplasie intimale ; l'orientation, l'arrangement géométrique et la densité des motifs doivent en particulier être optimisés pour un contrôle adéquat de la réponse cellulaire sans pour autant altérer les propriétés mécaniques du support polymérique (25).

Si, parmi ces motifs, la séquence peptidique RGD cyclique (Arginine/Glycine/Acide aspartique) a été très étudiée en raison de sa capacité à favoriser l'adhésion des progéniteurs endothéliaux circulants au travers de son interaction avec les intégrines exprimées à la surface de ces cellules, d'autres types de ligands sont envisageables (anticorps, oligosaccharides, *aptamers*, facteurs de croissance) (26). Dans un modèle murin de remplacement de la veine cave infra-rénale, il a ainsi été observé qu'un tube fait d'un polymère ensemencé avec des cellules médullaires humaines était rapidement infiltré par les monocytes du receveur alors même qu'aucune des cellules greffées n'était plus détectable après une semaine ; l'observation, dans un second temps, que cette infiltration monocyttaire procédait de la sécrétion par les cellules médullaires du monocyte *chemoattractant protein-1* (MCP-1) a alors conduit à fonctionnaliser le tube avec des microparticules d'alginate contenant ce facteur de croissance, sans cellules. Après 10 semaines d'implantation, ces tubes fonctionnalisés se sont révélés identiques à leurs homologues cellularisés en termes de perméabilité et de remodelage vasculaire, avec un revêtement endothélial, une couche médiale de cellules musculaires lisses et un tissu conjonctif périphérique de soutien (27). L'intégration dans une matrice d'un autre facteur de croissance, le *stroma-derived factor 1* (SDF-1), qui favorise l'adhésion des cellules souches hématopoïétiques en se liant au ligand CXCR4 qu'elles expriment est potentiellement intéressante mais se heurte à la brièveté de la demi-vie de ce facteur due à son clivage par le CD26 (28) ; il a été proposé de résoudre ce problème par l'administration d'un inhibiteur du CD26, la sitagliptine, qui n'est autre qu'un antidiabétique oral couramment utilisé (29), mais l'application d'un tel protocole à l'ingénierie des conduits vasculaires reste à établir. Récemment, enfin, de bons résultats ont été rapportés après remplacement carotidien chez le rat par un tube fait d'un polymère dégradable contenant une séquence peptidique (cysteine-alanine-glycine) qui a permis une endothélialisation rapide tout en inhibant l'hyperplasie intimale (30). Globalement, et au-delà du choix spécifique du motif, ces résultats tendent à valider l'efficacité de ces biofonctionnalisations dont l'intérêt majeur est naturellement d'éviter tous les problèmes inhérents à l'utilisation de cellules, et notamment ceux liés à des cultures prolongées (complexité, risques infectieux, coût). Toutefois, une limite majeure de cette approche est qu'elle pré-suppose une fonction correcte des cellules médullaires, ce qui n'est souvent pas le cas des patients athéromateux et pourrait compromettre leur ancrage et/ou leur évolution phénotypique ultérieure. Une correction cliniquement pertinente des altérations fonctionnelles de ces cellules par des approches pharmacologiques est théoriquement possible mais reste à valider (31).

L'ingénierie des conduits vasculaires va continuer à se développer parce qu'elle répond à un besoin médical réel dont l'augmentation est prévisible compte-tenu du vieillissement de la population des opérés. Certes, les premiers travaux dans ce domaine sont déjà anciens et certains pourraient s'affliger qu'ils n'aient pas encore débouché sur une technique entrée dans la pratique clinique courante. Ce pessimisme n'est pas de mise. En effet, tous ces travaux, y compris naturellement ceux qui ont été négatifs, fournissent une considérable masse de données qui représente aujourd'hui un socle de connaissances à partir duquel peuvent s'affiner les concepts et les techniques ; la pluridisciplinarité – spécialistes de chirurgie vasculaire, de biologie cellulaire, de chimie des matériaux, d'ingénierie – qui prévaut aujourd'hui devrait accélérer ce

processus. Il est encore trop tôt pour prédire, parmi les stratégies évoquées, laquelle est susceptible de s'imposer d'autant qu'on sait combien est hasardeuse l'extrapolation de résultats obtenus dans un cadre expérimental bien contrôlé à la situation autrement plus complexe des patients. Toutefois, au-delà des résultats de ces approches, un élément est déterminant dans la sélection de celle qui sera retenue: l'implication des industriels. Or, cette implication suppose, certes la possibilité d'une propriété intellectuelle robuste, mais aussi la possibilité de fabriquer un produit susceptible d'être approuvé sur le plan réglementaire puis remboursé de façon raisonnable par les autorités de santé. La possibilité d'une industrialisation standardisée (disponibilité des sources de cellules et/ou de matériaux, durée, complexité, reproductibilité et coûts de fabrication) influencera donc fortement le choix de la stratégie gagnante et c'est dans cette perspective que l'utilisation de matrices biofonctionnalisées dispensant de toute manipulation de cellules nous semble particulièrement prometteuse.

Références

- Krawiec JT, Vorp DA. Adult stem cell-based tissue engineered blood vessels: a review. *Biomaterials* 2012;33:3388-400.
- Villalona GA, Udelsman B, Duncan DR, McGillicuddy E, Sawh-Martinez RF, Hibino N, et al. Cell-seeding techniques in vascular tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev* 2010;16:341-50.
- Mirotsov M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J, Gnechchi M, Dzau VJ. Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 2011;50:280-9.
- Syedain ZH, Meier LA, Bjork JW, Lee A, Tranquillo RT. Implantable arterial grafts from human fibroblasts and fibrin using a multi-graft pulsed flow-stretch bioreactor with noninvasive strength monitoring. *Biomaterials* 2011;32:714-22.
- Ravi S, Chaikof EL. Biomaterials for vascular tissue engineering. *Regen Med* 2010 ;5:107-20.
- L'Heureux N, Dusserre N, Marini A, Garrido S, de la Fuente L, McAllister T. Technology insight: the evolution of tissue-engineered vascular grafts--from research to clinical practice. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:389-95.
- Lincoff AM, Furst JG, Ellis SG, Tuch RJ, Topol EJ. Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:808-16.
- Reilly GC, Engler AJ. Intrinsic extracellular matrix properties regulate stem cell differentiation. *J Biomech* 2010;43:55-62.
- de Mel A, Bolvin C, Edirisinghe M, Hamilton G, Seifalian AM. Development of cardiovascular bypass grafts: endothelialization and applications of nanotechnology. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:1259-77.
- Deutsch M, Meinhart J, Zilla P, Howanietz N, Gortlitz M, Froeschl A, et al. Long-term experience in autologous in vitro endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts. *J Vasc Surg* 2009;49:352-62.
- Laube HR, Duwe J, Rutsch W, Konertz W. Clinical experience with autologous endothelial cell-seeded polytetrafluoroethylene coronary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:134-41.
- Chue WL, Campbell GR, Caplice N, Muhammed A, Berry CL, Thomas AC, et al. Dog peritoneal and pleural cavities as bioreactors to grow autologous vascular grafts. *J Vasc Surg* 2004;39:859-67.
- Delaere P, Vranckx J, Verleden G, De Leyn P, Van Raemdonck D; Leuven Tracheal Transplant Group. Tracheal allotransplantation after withdrawal of immunosuppressive therapy. *N Engl J Med* 2010;362:138-45.
- Shin'oka T, Matsumura G, Hibino N, Naito Y, Watanabe M, Konuma T, et al. Midterm clinical result of tissue-engineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1330-8.
- Kalfa D, Bel A, Chen-Tournoux A, et al. A polydioxanone electrospun valved patch to replace the right ventricular outflow tract in a growing lamb model. *Biomaterials* 2010 ;31:4056-63.
- Yang J, Yamato M, Nishida K, Ohki T, Kanzaki M, Sekine H, et al. Cell delivery in regenerative medicine: the cell sheet engineering approach. *J Control Release* 2006;116:193-203.
- Peck M, Gebhart D, Dusserre N, McAllister TN, L'Heureux N. The evolution of vascular tissue engineering and current state of the art. *Cells Tissues Organs* 2012;195:144-58.
- McAllister TN, Maruszewski M, Garrido SA, Wystrychowski W, Dusserre N, Marini A, et al. Effectiveness of haemodialysis access with an autologous tissue-engineered vascular graft: a multicentre cohort study. *Lancet* 2009;373:1440-6.
- Wystrychowski W, Cierpka L, Zagalski K, Garrido S, Dusserre N, Radochowski S, et al. Case study: first implantation of a frozen, devitalized tissue-engineered vascular graft for urgent hemodialysis access. *J Vasc Access* 2011;12:67-70.
- Harrington JK, Chahboune H, Criscione JM, Li AY, Hibino N, Yi T, Villalona GA, et al. Determining the fate of seeded cells in venous tissue-engineered vascular grafts using serial MRI. *FASEB J* 2011;25:4150-61.
- Matsumura G, Nitta N, Matsuda S, Sakamoto Y, Isayama N, Yamazaki K, Ikada Y. Long-term results of cell-free biodegradable scaffolds for in situ tissue-engineering vasculature: in a canine inferior vena cava model. *PLoS One* 2012;7:e35760.
- Dahl SL, Kypson AP, Lawson JH, Blum JL, Strader JT, Li Y, et al. Readily available tissue-engineered vascular grafts. *Sci Transl Med* 2011;3:68ra9.
- Tillmann BW, Yazdani SK, Neff LP, Corriere MA, Christ GJ, Soker S, Atala A, et al. Bioengineered vascular access maintains structural integrity in response to arteriovenous flow and repeated needle puncture. *J Vasc Surg* 2012;56:789-793.
- Olausson M, Patil PB, Kuna VK, Chougule P, Hernandez N, Methe K, Kullberg-Lindh C, et al. Transplantation of an allogeneic vein bioengineered with autologous stem cells: a proof-of-concept study. *Lancet* 2012;380:230-7.
- De Mel A, Jell G, Stevens MM, Seifalian AM. Biofunctionalization of biomaterials for accelerated in situ endothelialization: a review. *Biomacromolecules*. 2008;9:2969-79.
- Avci-Adali M, Ziemer G, Wendel HP. Induction of EPC homing on biofunctionalized vascular grafts for rapid in vivo self-endothelialization--a review of current strategies. *Biotechnol Adv* 2010;28:119-29.
- Roh DH, Sawh-Martinez R, Brennan MP, Jay SM, Devine L, Rao DA, et al. Tissue-engineered vascular grafts transform into mature blood vessels via an inflammation-mediated process of vascular remodelling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:4669-74.
- Lau TT, Wang DA. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1): homing factor for engineered regenerative medicine. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:189-97.
- Theiss HD, Brenner C, Engelmann MG, Zaruba MM, Huber B, Henschel V, et al. Safety and efficacy of SITAglyptin plus GRanulocyte-colony-stimulating factor in patients suffering from Acute Myocardial Infarction (SITAGRAMI-Trial)--rationale, design and first interim analysis. *Int J Cardiol* 2010;145:282-4.
- Kuwabara F, Narita Y, Yamawaki-Ogata A, Kanie K, Kato R, Satake M, et al. Novel small-caliber vascular grafts with trimeric peptide for acceleration of endothelialisation. *Ann Thorac Surg* 2012;93:156-63.
- Seeger FH, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell-enhancement strategies for the treatment of ischemic heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4 Suppl 1:S110-3.