



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Revue de la littérature

## Thérapie cellulaire et cordes vocales cicatricielles<sup>☆</sup>



A. Mattei<sup>a,b,\*</sup>, J. Magalon<sup>c,d</sup>, B. Bertrand<sup>e</sup>, C. Philandrianos<sup>e</sup>, J. Veran<sup>d</sup>, A. Giovanni<sup>b,f</sup>

<sup>a</sup> Aix Marseille université, faculté de médecine, 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 5, France

<sup>b</sup> Service d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervicofaciale, La Conception, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

<sup>c</sup> VRCM Inserm UMR 1076, faculté de pharmacie de Marseille, Aix Marseille université, 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 5, France

<sup>d</sup> Inserm CBT-1409, laboratoire de culture et thérapie cellulaire, La Conception, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France

<sup>e</sup> Service de chirurgie plastique et réparatrice, La Conception, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France

<sup>f</sup> CNRS, laboratoire parole et langage, Aix Marseille université, 5, avenue Pasteur, 13100 Aix-en-Provence, France

### INFO ARTICLE

#### Mots clés :

Cellules souches d'origine adipeuse  
 Cellules souches mésenchymateuses  
 Corde vocale  
 Fibrose  
 Cicatrice

### R É S U M É

La microstructure des cordes vocales est complexe et peut être altérée par une microchirurgie laryngée. On peut alors observer un état cicatriciel n'autorisant plus le découplage mécanique entre épithélium et muscle, responsable de difficultés vibratoires à l'origine d'une dysphonie invalidante. Les possibilités thérapeutiques actuelles sont réduites et souvent inefficaces sur la vibration : elles n'apportent qu'un effet volumateur limitant la fuite glottique. L'objectif de cette revue de la littérature était double : i) décrire l'état actuel de la littérature quant à l'intérêt de la thérapie cellulaire dans la prise en charge des cordes vocales cicatricielles ; ii) analyser l'intérêt thérapeutique de la fraction vasculaire stromale d'origine adipeuse parmi l'arsenal thérapeutique préexistant. Notre recherche sur PubMed<sup>®</sup> en septembre 2016 a référencé les articles originaux de langue anglaise ou française traitant de l'usage des cellules souches dans la prise en charge des cordes vocales cicatricielles. Vingt-sept articles publiés entre 2003 et 2016 répondaient aux critères de sélection. Les cellules souches mésenchymateuses étaient les plus utilisées, majoritairement extraites de la moelle osseuse ou du tissu adipeux. Quatre études étaient réalisées in vitro sur fibroblastes et dix-huit in vivo chez l'animal. Les critères d'évaluation étaient : i) l'analyse de la cicatrization (morphologie macroscopique et microscopique, propriétés viscoélastiques, matrice extracellulaire, fibroblastes) ; ii) l'évaluation de la survie et différenciation des cellules souches. Ces études démontrent l'action bénéfique des cellules souches mésenchymateuses, notamment d'origine adipeuse. Par ailleurs, la fraction vasculaire stromale possède des propriétés qui pourraient permettre d'améliorer ces résultats, en facilitant la logistique de production.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### 1. Introduction

La microstructure des cordes vocales (CV) [1] est complexe, particulièrement du fait de son organisation feuilletée. Selon la théorie du body-cover d'Hirano [2], la CV se compose d'une couche supérieure composée de l'épithélium, de la membrane basale et de la partie superficielle de la lamina propria (« cover ») et d'une couche inférieure composée de la partie profonde de la lamina propria et du muscle thyro-aryténoïdien (« body »), les 2 étant séparées par la couche intermédiaire de la lamina propria. Cette architecture

spécifique permet à ces deux unités fonctionnelles de vibrer indépendamment. Elle est présente à la partie moyenne des CV, les zones antérieure et postérieure, siège des maculae flavae, présentant une architecture différente qui joue un rôle d'amortisseur. Les proportions des composants de la matrice extracellulaire (MEC) et leur organisation déterminent en grande partie les propriétés biomécaniques des CV. La couche superficielle de la lamina propria est composée principalement de matériel amorphe pauvre en fibres de collagène et d'élastine. La couche intermédiaire contient plus de fibres élastiques et la couche profonde plus de fibres collagéniques.

Dans les suites d'une microchirurgie laryngée, on peut parfois observer un état cicatriciel de la CV secondaire à une disparition partielle de la lamina propria dont la partie superficielle et/ou intermédiaire est remplacée par du tissu fibreux. Cette modification tissulaire empêche le découplage mécanique entre épithélium et muscle, entraînant ainsi une difficulté vibratoire [1]. Un tissu cicatriciel peut également être présent sans cause iatrogène, de manière congénitale, ou plus souvent acquise, par un mécanisme

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ano.2017.06.006>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser pour citation la référence française de cet article mais celle de l'article original paru dans *European Annals of Otorhinolaryngology Head and Neck Diseases* en utilisant le DOI ci-dessus.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [alexia.mattei@laposte.net](mailto:alexia.mattei@laposte.net) (A. Mattei).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aforl.2016.12.007>

1879-7261/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

s'apparentant aux vergetures cutanées ou résultant de traumatismes ou de phénomènes inflammatoires chroniques.

Cette cicatrisation pathologique comprend trois étapes [3] : une phase inflammatoire, une phase proliférative et une phase de remodelage. La première phase fait intervenir des facteurs inflammatoires tels que l'interleukine 1 $\beta$  ou le TNF $\alpha$ , synthétisés 4 à 8 heures après la blessure. Puis il existe une augmentation de l'expression de la hyaluronan synthase 1 et 2, du procollagène I et III, de la cyclo-oxygénase 2. Un recrutement cellulaire massif s'ensuit, concernant majoritairement des cellules aux caractéristiques fibroblastiques et provenant des maculae flavae ou de tissus à distance telle que la moelle osseuse. Leur densité est maximale au 5<sup>e</sup>–7<sup>e</sup>, jour mais elles échouent parfois à restaurer ad integrum la CV [1]. Il existe alors une différenciation des fibroblastes en myofibroblastes, une désorganisation des faisceaux de collagène et d'élastine qui perdent leur parallélisme, une diminution de la densité en élastine, en acide hyaluronique (AH), en fibromoduline et en décorine, un remplacement du collagène de type III de fin calibre par du collagène de type I et une augmentation de la densité en fibronectine [1]. Il s'y associe fréquemment une perte de volume avec insuffisance glottique.

Les conséquences vocales de ces situations sont un handicap pour les patients, en particulier pour les professionnels de la communication. Or les possibilités thérapeutiques actuelles sont réduites, la haute complexité de la microstructure des CV participant à la difficulté de trouver un traitement efficace. La résection des tissus fibreux a des résultats souvent décevants en raison d'une possible ré-adhésion. L'injection de l'AH a montré des effets positifs sur la viscoélasticité à court terme mais sa durabilité tissulaire est limitée [4,5]. Les matériaux autologues (essentiellement graisse et fascia) ont l'avantage d'une excellente biocompatibilité : la graisse est facile à prélever et bien tolérée mais le tissu graisseux injecté selon la technique de Coleman peut se résorber. Ces techniques ne permettent pas de restaurer la souplesse de la partie vibrante de la CV et n'ont d'intérêt que pour redonner du « volume » en cas de fuite glottique.

La reconstitution d'un plan de glissement peut être envisagée par des approches de thérapie cellulaire consistant à injecter des cellules souches dans la CV. Une recherche bibliographique sur PubMed Central<sup>®</sup>, effectuée en septembre 2016 et référant les articles en langue anglaise ou française traitant de l'effet des cellules souches au niveau laryngé comptait 27 articles publiés entre 2003 et 2016. Les mots-clés utilisés étaient : « fibrosis », « stem cells », « adipose-derived stem cells », « mesenchymal stem cells », « scarred vocal folds », « vocal cords », « cicatrix », « tissue engineering ». Les articles traitant de l'utilisation de produits prorégénératifs acellulaires étaient exclus ainsi que ceux traitant de l'utilisation de la thérapie cellulaire au niveau laryngé pour des pathologies autres que les CV cicatricielles. Seuls les articles originaux décrivant un protocole expérimental ont été retenus : les revues de la littérature n'étaient pas incluses.

L'objectif de cette revue est double :

- décrire l'avancée des travaux de thérapie cellulaire dans la prise en charge des cordes vocales cicatricielles ;
- analyser l'intérêt thérapeutique de la fraction vasculaire stromale (FVS) du tissu adipeux par rapport aux autres produits de thérapie cellulaire.

## 2. Discussion

### 2.1. Les cellules souches mésenchymateuses : une option de choix dans le traitement des cordes vocales cicatricielles

La présence de cellules souches mésenchymateuses (CSM) a été rapportée dans de nombreux tissus chez l'adulte. Ce sont des

cellules multipotentes, donc capable de générer différents tissus issus d'un même feuillet embryonnaire. D'abord isolées dans la moelle osseuse [6], le terme de CSM a été employé pour la première fois en 1990 en relation avec le mésenchyme, dérivé du mésoderme, un des 3 feuillets embryonnaires dont est issue la moelle osseuse.

Dans notre revue de la littérature, les cellules souches utilisées étaient majoritairement des CSM, provenant de deux sources principales. Dans 13 cas étaient utilisées des CSM issues de la moelle osseuse (*Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* [BM-MSC]). Dans 14 autres cas, les CSM provenaient de tissu adipeux (*adipose derived stem cells* [ADSC]). Ce tissu est disponible par simple lipoaspiration dans des volumes importants : son prélèvement est donc moins contraignant et moins invasif pour le donneur. Les CSM y sont environ 8 fois plus nombreuses que dans la moelle osseuse (de l'ordre de 5000/mL versus 600/mL) [7]. Deux études ont comparé les BM-MSC et les ADSC [8,9]. Dans deux cas, une lignée de cellules souches embryonnaires (CSE) était utilisée [10,11]. Plus originale, une étude utilisait des CSM prélevées au niveau de l'épiglotte d'un chien [12]. En effet, les cordes vocales renferment des CSM (« stellate cells »), en particulier au niveau des maculae flavae [1]. Les auteurs ont émis l'hypothèse que ces cellules étaient également présentes au niveau de l'épiglotte qui a pour avantage d'offrir une surface de prélèvement supérieure aux CV.

Parmi les 27 études, quatre ont été réalisées exclusivement in vitro (Tableau 1). Elles portaient sur l'effet des CSM sur des fibroblastes de CV d'origine animale ou humaine. Les 23 autres études comportaient une part d'expérimentation in vivo avec injection de cellules souches au niveau des CV (Tableau 2). Celles-ci portaient exclusivement sur le petit animal (souris, rat) et le gros animal (lapin, chien), aucune injection n'ayant pour l'instant été réalisée chez l'homme.

#### 2.1.1. Expérimentation in vitro

Kumai et al. [13,14] ont montré que les fibroblastes cicatriciels produisaient plus de collagène et proliféraient plus vite que les fibroblastes normaux. Ils ont ensuite montré que ces fibroblastes, mis en co-culture avec des ADSC, proliféraient moins, et exprimaient moins l' $\alpha$ -SMA (*Smooth Muscle Actin*), marqueur de différenciation en myofibroblaste. Ils produisaient une MEC contenant moins de collagène mais plus de l'AH et d'*Hepatocyte Growth Factor* (HGF). La neutralisation de l'HGF inhibait l'effet des ADSC sur la production de collagène, confirmant ainsi les propriétés antifibrotiques connus de l'HGF. Son rôle au niveau laryngé a en effet déjà été étudié dans plusieurs études [15,16]. Chen et Thi-beault [17] ont placé en co-culture des fibroblastes de CV, saines ou cicatricielles, avec des BM-MSC associées à un hydrogel d'AH. Ces dernières inhibaient la prolifération des fibroblastes sans changement de morphologie ou viabilité. L'étude du transcriptome confirmait l'augmentation de l'expression du gène de l'HGF ainsi que celui du VEGF. À l'inverse de Kumai, Chen ont retrouvé une augmentation de la production de collagène I en présence de BM-MSC. Hiwatashi et al. [18] ont étudié l'implication de la voie du TGF $\beta$ 1 en réalisant des co-cultures de fibroblastes de CV normales et d'ADSC ou BM-MSC, en présence ou non de TGF $\beta$ 1. En effet, cette cytokine joue un rôle majeur dans la cascade inflammatoire causée par la blessure d'une CV. Dans cette étude, les CSM semblaient réguler la composition de la MEC (notamment par une diminution des collagène I et III) et inhiber la voie du TGF $\beta$ 1 ainsi que la différenciation en myofibroblastes (diminution de l' $\alpha$ -SMA).

#### 2.1.2. Expérimentation in vivo

La majorité des études précliniques in vivo (Tableau 2) correspondait à des xénogreffes de cellules souches (11 études) d'origine humaine (moelle osseuse ou embryon), de souris ou de lapins (moelle osseuse). Certaines études rapportaient l'utilisation de protocoles d'immunosuppresseurs type tacrolimus pour éviter un

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5713789>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5713789>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)