
Rôle potentiel des télocytes dans la régénération et la réparation cardiaque

Auteur : Diez Fourcade, Lorena

Promoteur(s) : Grobet, Luc

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2018-2019

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/7210>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

**ROLE POTENTIEL DES TELOCYTES DANS LA REGENERATION ET LA
REPARATION CARDIAQUE**

POTENTIAL ROLE OF TELOCYTES IN CARDIAC REGENERATION AND REPAIR

Lorena Diez Fourcade

Travail de fin d'études

présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2018 / 2019

**ROLE POTENTIEL DES TELOCYTES DANS LA REGENERATION ET LA
REPARATION CARDIAQUE**

POTENTIAL ROLE OF TELOCYTES IN CARDIAC REGENERATION AND REPAIR

Lorena Diez Fourcade

Tuteur : Grobet Luc

Docteur en médecine vétérinaire. Chercheur et Professeur à l'Université de Liège, au département de Morphologie et Pathologie de la Faculté de Médecine vétérinaire.

Travail de fin d'études

présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2018 / 2019

ROLE POTENTIEL DES TELOCYTES DANS LA REGENERATION ET LA REPARATION CARDIAQUE

OBJECTIF DU TRAVAIL

Ce travail s'attachera à décrire les principales caractéristiques et fonctions des télocytes, en décrire la distribution dans le cœur et développer les découvertes récentes faites sur leur rôle dans la régénération et réparation cardiaque.

RESUME

En entrant dans le nouveau millénaire, personne ne croyait qu'il était possible de découvrir un nouveau type cellulaire. Pourtant, en 2010, le professeur Laurentiu Popescu et son équipe de Bucarest identifient et décrivent pour la première fois un nouveau type de cellule interstitielle qu'ils nomment télocytes (TCs). Depuis lors, le nombre de publications concernant leur sujet a augmenté exponentiellement. Les télocytes ont été décrits dans un très grand nombre de tissus et d'organes mais c'est dans le cœur que leur présence a fait le plus l'objet de recherches. Ces cellules atypiques se distinguent avant tout par leurs longs et fins prolongements spécifiques, nommés télopoies, qui contribuent à former un réseau interstitiel tridimensionnel. La microscopie électronique à transmission a prouvé que les TCs cardiaques jouent un rôle crucial dans la communication en relarguant des vésicules extracellulaires, ainsi qu'en établissant des jonctions homocellulaires et hétérocellulaires avec toutes les cellules environnantes. Plusieurs chercheurs sont de plus en plus convaincus que les TCs et les cellules souches forment un « tandem ». Les TCs ont été considérés comme des cellules interstitielles « nourricières » importantes dans la néoangiogénèse et pour guider les cellules souches et progénitrices putatives dans les niches de cellules souches de divers tissus et organes. Malgré l'optimisme initial pour l'utilisation des cellules souches cardiaque dans la régénération lors de processus pathologiques, la reconstruction du myocarde endommagé reste un challenge majeur. En constatant la diminution du nombre de TCs lors de processus sains et pathologiques au sein du cœur, des chercheurs ont avancé la possibilité que ces cellules aident à maintenir l'intégrité physiologique du myocarde et contribuent à la régénération et à la réparation des tissus. Des expériences ont montré les effets bénéfiques de la transplantation des TCs dans le myocarde défaillant. Celle-ci améliore la fonction myocardique et permet de réduire la taille d'un infarctus de façon notable confirmant le rôle prometteur des TCs dans les thérapies régénératives.

POTENTIAL ROLE OF TELOCYTES IN CARDIAC REGENERATION AND REPAIR

AIM OF THE WORK

This work will describe the main characteristics and functions of telocytes, outline their distribution in the heart and develop recent findings on their role in cardiac regeneration and repair.

SUMMARY

Entering the new millennium, no one believed that there was any possibility to discover a new cell type. However, in 2010, Professor Laurentiu Popescu and his team in Bucharest have identified and described for the first time a new type of interstitial cell they called telocytes (TCs). Since then, the number of publications concerning TCs has increased exponentially. TCs have been found in a very large number of tissues and organs, but cardiac TCs **have** been the subject of most research. These atypical cells are mainly characterized by their long and thin specific processes, called telopods, which contribute to form a three-dimensional interstitial network. Transmission electron microscopy has shown that cardiac TCs plays a crucial role in cell communication by releasing extracellular vesicles, as well as establishing homocellular and heterocellular junctions with all surrounding cells. Researchers are increasingly convinced that TCs and stem cells act jointly as « tandems ». TCs are considered as an important "nurse" interstitial cells in neoangiogenesis and as guides for putative stem and progenitor cells towards their niches in various tissues and organs. Despite initial optimism for the use of stem cells in cardiac regeneration during pathological processes, reconstruction of damaged myocardium remains a major challenge. Observing the decreasing number of cardiac TCs along time in healthy and pathologically affected hearts, researchers have raised the possibility that these cells help maintaining the physiological integrity of the myocardium and contribute to its regeneration and repair. Experiments have shown the beneficial effects of TCs transplants in the failing myocardium. This improves myocardial function and significantly reduces infarct size, confirming the promising role of TCs in regenerative therapies.

Remerciements :

Je remercie,

mon promoteur pour sa bienveillance, ses conseils et le temps qu'il a consacré à mon travail.

mon groupe clinique, pour avoir accompli des exploits ensemble et avoir rendu ces derniers mois grandioses.

ma mère, mon pilier qui m'a transmis sa force et son courage et m'a propulsé avec amour vers mes rêves.

ma crevette Kelly, pour sa relecture attentive et ton soutien gigantesque. Je remercie ce voyage en Colombie pour nous avoir mis sur le même chemin et je nous souhaite beaucoup d'autres voyages ensemble.

mes meilleurs des meilleurs Pauline, Ornella, Mehdi, Sélim qui ont toujours été présents.

ma belle Belgique, mon pays d'adoption qui m'a offert la possibilité d'accomplir mon rêve d'enfant.

Table des matières

Introduction

I) LES ASPECTS GENERAUX DES TELOCYTES8

1.1 : L'histoire de leur découverte

1.2 : Leurs morphologies et immunophénotypes

1.3 : Les jonctions homocellulaires et hétérocellulaires des télocytes cardiaques

II) LES TELOCYTES DANS LA REGENERATION ET REPARATION CARDIAQUE14

2.1 : Leurs distributions et rôles dans le développement et la sénescence cardiaque

2.2 : Les télocytes dans les processus pathologiques cardiaques

2.3 : Les effets de la transplantation des télocytes dans le myocarde défaillant

III) CONCLUSION ET OUVERTURE :22

Références bibliographiques

Introduction

Les maladies cardiovasculaires, en particulier l'infarctus du myocarde, restent la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde entier, responsables en Europe de 45% des décès, soit plus de 4 millions de décès chaque année (Galrinho *et al.*, 2016). Etant donné que le potentiel de régénération est limité chez l'Homme, la reconstruction du myocarde endommagé reste un défi majeur (Bei *et al.*, 2016 ; Zhaofu et Dongqing, 2016). Des thérapies à base de cellules ont été développées dans le but de réparer, remplacer ou régénérer le myocarde endommagé. Cela a ouvert une nouvelle ère en médecine à savoir, la thérapie régénérative. Différents types de cellules ont été étudiés pour la réparation cardiaque. La cellule souche est de loin celle qui est la plus utilisée et qui reste un espoir pour la régénération dans le futur (Galrinho *et al.*, 2016).

Les chercheurs ont essayé de nombreuses méthodes et cellules : les cellules souches embryonnaires, les cellules souches pluripotentes induites, les cellules souches hématopoïétiques mais aussi les cellules stromales mésenchymateuses multipotentes dérivées du sang, de la moelle osseuse, du cordon ombilical et du tissu adipeux, etc. (Galrinho *et al.*, 2016). Malheureusement, aucune d'elles ne donne des résultats spectaculaires chez l'Homme. Malgré les résultats encourageants des thérapies cellulaires dans des modèles expérimentaux d'infarctus du myocarde, les récents essais cliniques incluant des contrôles placebo plus stricts et des essais randomisés ont montré une efficacité inégale et modeste. (Galrinho *et al.*, 2016 ; Zhaofu et Dongqing, 2016). À ce jour, nous attendons toujours une percée décisive dans la médecine régénérative (Zhaofu et Dongqing, 2016). Il est donc indispensable de découvrir de nouveaux types de cellules et de nouvelles méthodes de réparation cardiaque (Galrinho *et al.*, 2016).

Il est admis qu'au cours du développement et dans des conditions pathologiques, des cellules interstitielles et des microvaisseaux adultes contrôlent la prolifération, la croissance et la différenciation des cardiomyocytes (Zhao *et al.*, 2013 ; Zhaofu et Dongqing, 2016). Ainsi, nous devrions envisager une nouvelle perspective dans laquelle toutes les cellules du myocarde sont importantes pour l'homéostasie, le développement et la régénération des tissus. Par conséquent, il est essentiel de comprendre comment les cardiomyocytes et les autres cellules du myocarde coopèrent, comme une « unité cardiovasculaire », pour maintenir l'intégrité de la fonction myocardique (Gherghiceanu et Popescu, 2012 ; Zhaofu et Dongqing, 2016). Ces connaissances peuvent constituer un point de départ pour la mise au point de nouvelles thérapies pour la régénération après un dommage cardiaque.

Les télocytes (TCs) cardiaques, une nouvelle population de cellules à l'intérieur du cœur découverte ces dernières années, connaissent un intérêt croissant à ce sujet (Zhao *et al.*, 2013). Ces cellules à la morphologie et aux fonctions très singulières pourraient jouer un rôle clé dans la médecine régénérative (Galrinho *et al.*, 2016). Ce travail s'attachera à décrire les principales caractéristiques et fonctions des télocytes et à développer les découvertes faites sur leur rôle dans la régénération et réparation cardiaque.

I) LES ASPECTS GENERAUX DES TELOCYTES

1.1 : L'histoire de leur découverte

En 2005, le professeur Laurentiu Moraru Popescu et son équipe de Bucarest identifient pour la première fois un nouveau type cellulaire dans le tissu conjonctif de la glande mammaire humaine. Ils les appellent initialement « cellules semblables aux cellules interstitielles de Cajal » pour leur ressemblance avec ces cellules pacemakers responsables de la motilité intestinale, observées par Santiago Ramón y Cajal il y a plus de 100 ans. (Kucybala *et al.*, 2017, Varga *et al.*, 2017). En 2010, L.M. Popescu et M.S. Faussonne-Pellegrini décrivent réellement ces cellules et inventent pour les nommer le terme « Télocytes » (TCs), provenant de « *telos* » en Grec signifiant le but, l'extrémité ou la fin de quelque chose. Aristote pensait que *τέλος* (*Telos*) était le plus grand potentiel d'un objet ou d'un individu (Galrinho *et al.*, 2016 ; Kucybala *et al.*, 2017).

Depuis lors, les TCs ont été décrits dans de nombreux tissus et organes, (Zhou *et al.*, 2015 ; Marini *et al.*, 2017) sains comme pathologiques (Galrinho *et al.*, 2016 ; Kucybala *et al.*, 2017) chez les humains ainsi que chez plusieurs animaux vertébrés (Galrinho *et al.*, 2016 ; Marini *et al.*, 2017) (souris, rats, chiens, poulets, porcs). À ce jour, leur présence a été rapportée dans la majorité des organes des mammifères, cavitaires ou non (Zhao *et al.*, 2013 ; Zhou *et al.*, 2015 ; Bei *et al.*, 2016 ; Galrinho *et al.*, 2016 ; Kucybala *et al.*, 2017, Marini *et al.*, 2017) : le foie, l'intestin, la trachée, les poumons, le placenta, les muscles squelettiques, la peau et bien d'autres systèmes mais c'est dans le cœur qu'ils sont les mieux décrits (Zhou *et al.*, 2015) et que leur présence a fait le plus l'objet de recherches. Il convient de se demander ce qui définit les TCs comme un type cellulaire unique et distinct.

1.2 : Leurs morphologies et immunophénotypes

Les TCs se distinguent par leur petit corps cellulaire avec un large noyau (occupant environ 25% du volume cellulaire entouré d'une petite quantité de cytoplasme et des prolongements extrêmement longs et minces appelés « télopodes » (Tps) (Zhaofu et Dongqing, 2016 ; Kucybala *et al.*, 2017 ; Marini *et al.*, 2017). Les Tps mesurent plusieurs dizaines à centaines de micromètres (10-1000 μm), faisant d'eux les plus longs prolongements cellulaires du corps après les axones neuronaux (Kucybala *et al.*, 2017, Marini *et al.*, 2017). La morphologie des TCs dépend du nombre de leurs Tps (de 1 à 5 ; voir figure 1) (Kucybala *et al.*, 2017 ; Marini *et al.*, 2017). Ces derniers présentent un aspect moniliforme caractérisé par l'alternance de « podomères » et de « podoms ». Les podomères sont des segments très fins (environ 80 nm), inférieurs au pouvoir de résolution de la microscopie optique, justifiant le fait que les TCs aient longtemps été négligés (Gherghiceanu et Popescu, 2012 ; Marini *et al.*, 2017) et les « podoms » sont des segments dilatés (250-300 nm) accueillant mitochondries, réticulum endoplasmique et cavéoles (Kucybala *et al.*, 2017 ; Marini *et al.*, 2017). Des microtubules intermédiaires (composés principalement de vimentine) ainsi que de minces filaments peuvent également être observés à l'intérieur des Tp (Kucybala *et al.*, 2017). La plus courte définition possible des TCs est « cellules avec des télopodes » (Popescu *et al.*, 2015 ; Galrinho *et al.*, 2016 ; Marini *et al.*, 2017). Ce phénotype unique est considéré comme la caractéristique clé qui distingue les TCs de n'importe quelle autre cellule du tissu conjonctif (Bei *et al.*, 2016 ; Galrinho *et al.*, 2016 ; Kucybala *et al.*, 2017).

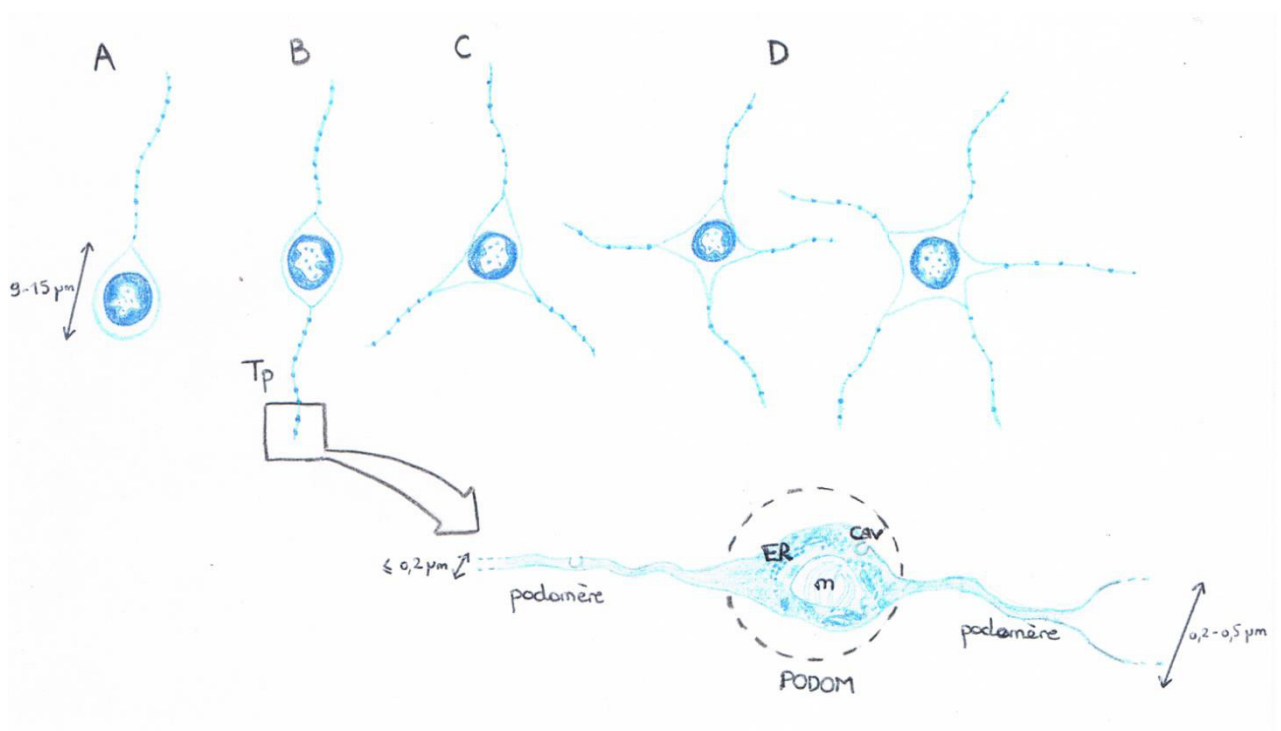


Figure 1 : Forme des télocytes en fonction du nombre de leurs télopodes (majoritairement 2 à 3). A : piriforme, B : épingle, C : triangulaire, D : étoilé. Noter l'aspect moniliforme des télopodes (Tp) et l'alternance de podomères et de podoms accueillant m : mitochondries, ER : réticulum endoplasmique rugueux et lisse et cav : cavéoles.

La microscopie électronique à transmission (MET) est le « gold standard » pour l'identification précise des TCs, avec le consensus sur leur morphologie ultrastructurale typique. (Zhou *et al.*, 2015 ; Bei *et al.*, 2016 ; Kucybala *et al.*, 2017 ; Marini *et al.*, 2017). D'autres techniques ont été utilisées, surtout des techniques d'immunohistochimie mais leur identification avec certitude est plus complexe. À ce jour l'immunophénotype des TCs reste flou car aucun profil antigénique spécifique n'a encore été trouvé. (Zhou *et al.*, 2015 ; Richter et Kostin, 2015 ; Bei *et al.*, 2016 ; Galrinho *et al.*, 2016 ; Varga *et al.*, 2017). Les TCs sont positifs pour de nombreux marqueurs mais le meilleur choix disponible est une combinaison de 4 marqueurs moléculaires : CD34 (cluster de différenciation 34), vimentine, PDGFR α (Récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes) et c-kit (le récepteur à activité tyrosine kinase c-kit) (Bei *et al.*, 2016 ; Marini *et al.*, 2017). Toutefois, l'expression de c-kit dans les TCs est plutôt hétérogène car, par exemple, à l'inverse des TCs cardiaques, les TCs du tractus gastro-intestinal n'expriment pas c-kit (Kucybala *et al.*, 2017 ; Richter et Kostin, 2015). En plus de varier selon les systèmes d'organes, l'immunophénotype des TCs change également durant la vie. En effet, durant le développement embryonnaire, les TCs sont c-kit et CD34 négatifs (Bei *et al.*, 2016 ; Kucybala *et al.*, 2017). En outre, il faut garder à l'esprit que les TCs ont longtemps été confondus avec les cellules interstitielles de Cajal pour lesquelles c-kit était justement un marqueur très spécifique. Le double immunomarquage est cependant très important pour le diagnostic différentiel des TCs par rapport aux autres cellules interstitielles (Zhou *et al.*, 2015). Celui actuellement considéré comme étant le plus fiable est le duo CD34/PDGFR α (Zhou *et al.*, 2015, Kucybala *et al.*, 2017, Marini *et al.*, 2017). En mettant en évidence des TCs doublement positifs pour CD34/PDGFR α en culture primaire, Zhou et collaborateurs (2015) démontrent pour la première fois que ce double marquage peut être utilisé dans les tissus comme dans les cultures cellulaires. De plus en plus d'études indiquent également que les profils d'expression génique et protéomique, les signatures du microARN ainsi que les caractéristiques du sécrétome des TCs sont assez différents des autres cellules interstitielles (Zhou *et al.*, 2015 ; Bei *et al.*, 2016 ; Marini *et al.*, 2017).

1.3 : Les jonctions homocellulaires et hétérocellulaires des télocytes cardiaques

La micrographie électronique à balayage (MEB) a permis de modifier la première représentation des TCs qui semblaient être des structures tubulaires aplaties de calibre irrégulier en

une perspective tridimensionnelle (Bei *et al.*, 2016). En effet, comme le montre la figure 2, les TCs établissent des connexions via leur corps cellulaire ou leurs longs Tps localisés très proche des structures voisines.

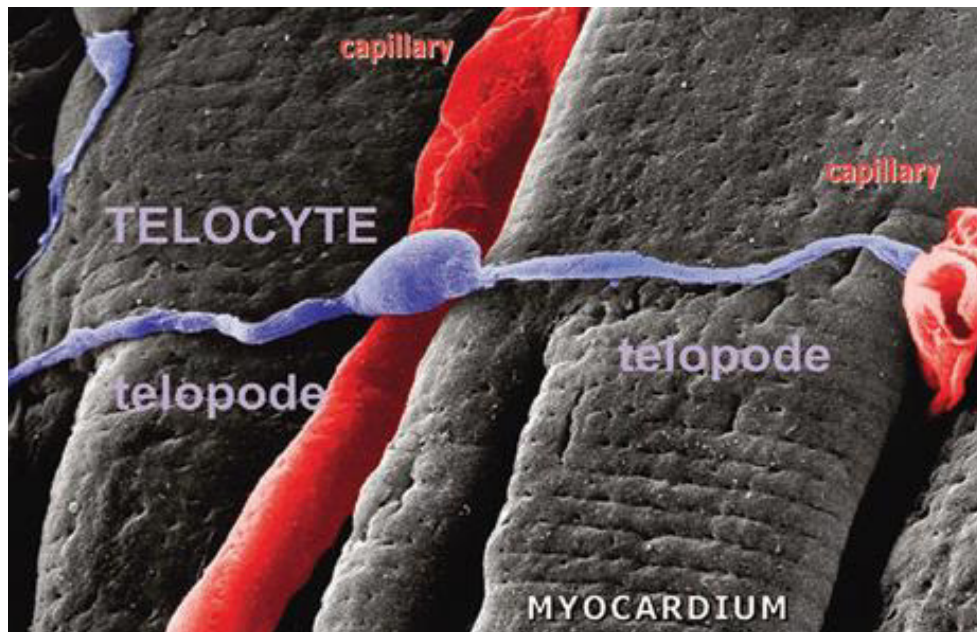


Figure 2 : Micrographie électronique à balayage représentative d'un myocarde ventriculaire gauche de singe. L'image montre un TC typique (coloré numériquement en bleu) situé à travers les cardiomyocytes. Un autre TC apparaît situé le long des cardiomyocytes (en haut à gauche). La vue tridimensionnelle révèle des interconnexions étroites du corps des télocytes et des télopodes avec des cardiomyocytes et des capillaires sanguins. (Image tirée de l'article écrit par Marini et collaborateurs, 2017)

Les TCs ne sont pas seulement des éléments de structure du tissu interstitiel mais des participants actifs de l'espace intercellulaire. Leurs prolongements tortueux se chevauchent et s'interconnectent pour former un réseau tridimensionnel par des **jonctions homocellulaires** qui sont des :

- Jonctions cellule-cellule « classiques » formées par la simple apposition de membranes plasmiques de TCs contigus avec un espace interposé de 200 nm environ.
- Et des complexes jonctionnels.
 - La plupart de ces contacts, qui ressemblent à plusieurs types de jonctions d'adhérences, ont été nommés puncta adhaerentia minima, processus adhaerens (relient les Tps qui se chevauchent), récessus adhaerens (observés entre des Tp de cellules différentes ou entre des Tps et le corps cellulaire des TCs) et manubria adhaerentia (ayant l'apparence d'une manchette). Ces jonctions ont une fonction mécanique (Gherghiceanu et Popescu 2012).

- D'autres exercent plutôt une fonction d'échange de métabolites et de signaux et sont surtout représentées par les jonctions gap (Popescu *et al.*, 2016).

Les TCs interagissent entre eux mais peuvent également établir des **jonctions hétérocellulaires**. Leur position stratégique dans le tissu conjonctif, à proximité des cardiomyocytes, des cellules souches cardiaques, des capillaires sanguins, des cellules nerveuses, musculaires lisses et d'autres cellules interstitielles incluant les fibroblastes et les cellules immunoréactives, leur permet d'interagir avec tous les autres types cellulaires présents dans le cœur (Bei *et al.*, 2016 ; Zhaofu et Dongqing, 2016). En utilisant la MET et la MEB, Gherghiceanu et Popescu (2012) détaillent ce qu'ils appellent des jonctions « atypiques » dans le cœur humain. Ces contacts sont constitués de jonctions dites « minuscules ». Ils sont établis à des distances intermembranaires comprises entre 10 et 30 nm (dans l'intervalle des interactions moléculaires) et sont généralement classés comme points de contacts, nanocontacts et contacts plans (Gherghiceanu et Popescu 2012). Gherghiceanu et Popescu (2012) mettent en évidence des jonctions nanoscopiques entre les TCs et les cardiomyocytes, ainsi qu'entre les TCs et les progéniteurs des cardiomyocytes dans les niches de cellules souches cardiaques (CSC). Popescu et collaborateurs (2016) montrent également l'existence de ces jonctions « atypiques » *in vitro*, dans des cocultures de TCs et CSCs. L'une des jonctions cardiaques les plus distinctives établies entre les TCs et les CSCs est la synapse stromale (Gherghiceanu et Popescu, 2012, Kucybala *et al.*, 2017). La synapse stromale est la structure dans laquelle deux cellules se situent dans la plage d'interaction moléculaire (15–100 nm) et une fente synaptique avec des nanostructures électro-denses existe entre elles. Des connexions avec des composants de la matrice extracellulaire (par exemple collagène, fibres élastiques) ont également été observées (Kucybala *et al.*, 2017).

En outre, les TCs cardiaques communiquent avec d'autres cellules de manière paracrine en libérant au moins trois types différents de vésicules extracellulaires *in vivo* (Gherghiceanu et Popescu, 2012), comme *in vitro* (Popescu *et al.*, 2016, Marini *et al.*, 2017): les exosomes, les ectosomes et les corps multivésiculaires. Ces vésicules pourraient fonctionner comme des navettes intercellulaires pour le transfert de signaux biologiques (signaux moléculaires, y compris les microARN) aux cellules voisines, suggérant que les TCs peuvent influencer profondément l'activité des cellules voisines.

Bien que les TCs ne représentent qu'une petite fraction des cellules interstitielles du cœur humain (entre 0,5 et 1%) (Popescu *et al.*, 2015), ils contribuent à former un réseau tridimensionnel complexe en interagissant avec tous les types cellulaires existants. La figure 3 résume sous forme de

schéma ces différents moyens de communication. Les caractéristiques des TCs les ont mené à être considérés universellement comme des «cellules de connexion», jouant un rôle crucial dans la communication intercellulaire et convertissant l'interstitium en un système intégré qui maintient l'homéostasie tissulaire locale. Popescu et collaborateurs (2015) soulignent le fait que les TCs et les CSC sont liés en formant une unité structurale et fonctionnelle ou un «tandem», et que ce tandem TC-CSC conteste apparemment le "dogme" qui affirme que la régénération / réparation cardiaque pourrait seulement être effectuée par les CSCs. L'année d'après, Popescu et collaborateurs (2016) observent ce tandem dans les niches de cellules souches épicroardiales en culture. Les observations de Gherghiceanu et Popescu (2012) montrent que, grâce à leurs télépodes extrêmement longs et interconnectés, les TCs fournissent un microenvironnement adéquat pour les progéniteurs de cardiomyocytes. Ils fonctionnent comme un échafaudage labyrinthe nécessaire pour guider les cellules depuis la niche de cellules souches épicroardiales jusqu'au myocarde et doivent donc être considérés comme des cellules « nourricières » (Gherghiceanu et Popescu, 2012).

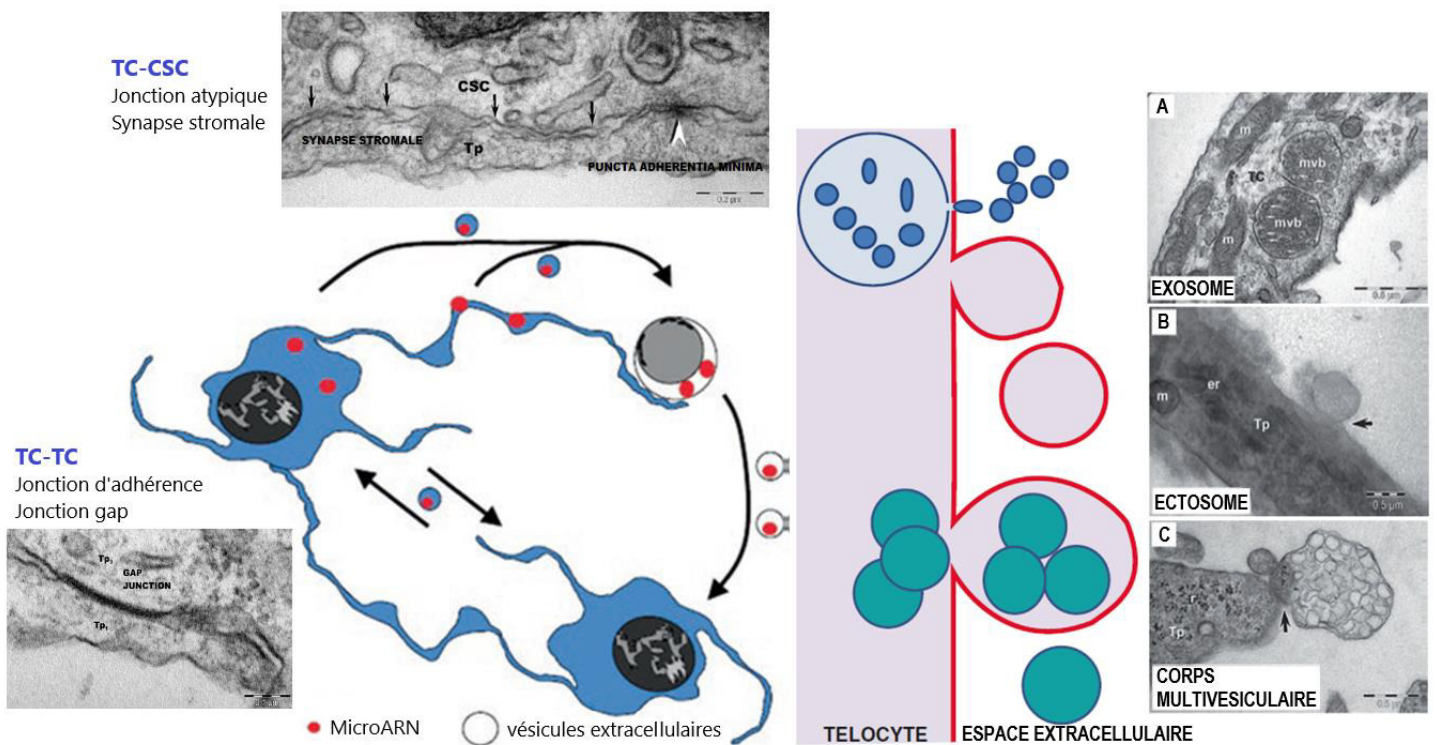


Figure 3 : Schéma représentant les différents types de communication cellulaire des TCs cardiaques. En bas à gauche, les contacts homocellulaires, illustrés par une image de MET d'une jonction gap entre deux TCs différents. En haut, les contacts hétérocellulaires illustrés par une image de MET d'une synapse stromale et par un point de contact entre un TC et une CSC. A droite, le système de relargage de vésicules extracellulaires contenant des microARN et des signaux moléculaires, A : les exosomes (45 ± 8 nm), B : les ectosomes (128 ± 28 nm) et C : les corps multivésiculaires ($1 \pm 0,4$ µm) (Schéma inspirés des articles : Popescu *et al.*, 2016 ; Marini *et al.*, 2017).

II) LES TELOCYTES DANS LA REGENERATION ET REPARATION CARDIAQUE

2.1 : Leurs distributions et rôles dans le développement et la sénescence cardiaque

Les TCs ont été récemment trouvés dans l'interstitium de toutes les couches cardiaques : endocarde, myocarde, épicarde, dans les ventricules comme dans les oreillettes ainsi que dans les valves cardiaques (valves mitrale, tricuspide et aortique) chez l'Homme (Zhou *et al.*, 2015, Bei *et al.*, 2016 ; Galrinho *et al.*, 2016 ; Kucybala *et al.*, 2017). Ils sont distribués à la fois longitudinalement et à l'intérieur du réseau transversal du myocarde (Zhao *et al.*, 2013). En revanche, ils ne sont pas distribués uniformément (Galrinho *et al.*, 2016, Kucybala *et al.*, 2017). En effet, la densité des TCs cardiaques dans l'épicarde est significativement plus élevée que dans l'endocarde (Manole *et al.*, 2011 ; Zhao *et al.*, 2013) et dans le myocarde (Kucybala *et al.*, 2017) mais aussi plus élevée dans les oreillettes que dans les ventricules (Manole *et al.*, 2011). Le déploiement des TCs dans les couches myocardiques n'est pas non plus identique. Ils forment un réseau régulier sous-endocardique et intramyocardique, mais ils sont plutôt accumulés de manière sous-épicaudique dans des amas de tissu conjonctif lâche (Kucybala *et al.*, 2017). Ils se retrouvent dans une plus grande proportion à la base du cœur, dans les oreillettes, que dans le milieu du myocarde (Zhao *et al.*, 2013 ; Kucybala *et al.*, 2017). En plus de leur répartition inégale dans les couches cardiaques, la MET a permis de mettre en évidence que la distribution des TCs dans le cœur varie avec plusieurs états normaux (Popescu *et al.*, 2015 ; Galrinho *et al.*, 2016 ; Xiao *et al.*, 2016) ou pathologiques (Manole *et al.*, 2011 ; Zhao *et al.*, 2013 et 2014 ; Richter et Kostin, 2015).

Dans leur étude de 2015, Popescu et collaborateurs ont examiné le nombre de cellules interstitielles dans le cœur humain vieillissant en mettant l'accent sur les TCs et les CSCs. Leurs résultats ont montré que le nombre de TCs diminuait significativement ($p < 0.05$) chez les adultes par rapport aux enfants dans des fragments de l'appendice auriculaire droit d'humains souffrant de maladie cardiaque. Les TCs présentant des caractéristiques ultrastructurales similaires en fonction des différents âges. Cette diminution avec l'âge est également observée pour les CSCs dont le nombre diminue de cinq fois entre le nouveau-né et l'adulte (de 0,5% à 0,1% respectivement). Cela démontre qu'un cœur humain vieillissant se caractérise par une diminution du nombre de TCs et de CSCs et leur réduction pourrait être une cause très importante de la diminution de la capacité régénératrice et/ou réparatrice du cœur avec l'âge. Les auteurs concluent à cet égard que l'augmentation des TCs cardiaques, ainsi que leur influence sur l'activité des CSCs, pourrait

constituer une nouvelle approche pour améliorer la régénération et la réparation cardiaques au cours du processus de vieillissement.

Certes, le nombre de TCs et le potentiel de régénération du cœur humain diminuent parallèlement au vieillissement, mais pas en toutes circonstances. En effet, la capacité de régénération du cœur humain adulte existe toujours (Kucybala *et al.*, 2017), notamment la croissance cardiaque induite par l'exercice a été confirmée comme un moyen important de promouvoir la régénération et la réparation cardiaques. Xiao et collaborateurs (2016) ont récemment voulu étudier la réponse des TCs cardiaques dans ce processus. En 2016, ils montrent qu'avec un entraînement à la nage de 4 semaines chez des souris, la croissance cardiaque observée s'est accompagnée d'une augmentation significative de la population de TCs ($p < 0.05$ ou $p < 0.01$ suivant trois immunomarquages doubles : CD34/Vimentin, CD34/PDGFR α et CD34/PDGFR- β). Ils observent de manière concomitante une augmentation de la taille des cardiomyocytes et la formation de nouveaux cardiomyocytes. Ils concluent en indiquant le rôle potentiel des TCs cardiaques dans la croissance cardiaque induite par l'exercice et que ceux-ci pourraient également contribuer à la régénération cardiaque dans des conditions pathologiques.

De même chez les poissons et les amphibiens, après avoir coupé une partie du cœur, les premières cellules impliquées dans sa régénération sont les TCs : leurs corps et leurs Tps forment le réseau qui guide la régénération de l'architecture cardiaque (Popescu *et al.*, 2015). Cela confirme le rôle attribué aux TCs dans la croissance et la régénération cardiaques (Galrinho *et al.*, 2016).

2.2 : Les télocytes dans les processus pathologiques cardiaques

Il est bien établi que les processus pathologiques au sein du cœur sont associés à une diminution du nombre de TCs. Parmi eux on peut citer l'insuffisance cardiaque due à une cardiomyopathie dilatée d'étiologies différentes, l'amyloïdose auriculaire isolée qui se développe après une longue fibrillation auriculaire, la sclérose systémique impliquant le myocarde et enfin, l'infarctus du myocarde (IM) (Mandache *et al.*, 2010 ; Manole *et al.*, 2011 ; Zhao *et al.*, 2013 et 2014 ; Richter et Kostin, 2015 ; Galrinho *et al.*, 2016).

Richter et Kostin (2015) ont étudié la quantité et l'ultrastructure des TCs dans les cœurs humains présentant une insuffisance cardiaque en phase terminale d'étiologies différentes (cardiomyopathie dilatée, ischémique ou inflammatoire) et ayant subi une transplantation cardiaque. Ils ont démontré pour la première fois que dans les cœurs humains malades et défaillants, les TCs et

les Tps sont significativement réduits et même absents dans les zones de fibrose sévère où les collagènes fibrillaires sont étroitement empaquetés. Cette réduction importante s'explique par un déséquilibre entre la prolifération des TCs et leur mort par apoptose. Ultrastructuralement, dans ces zones, ces cellules typiques sont caractérisées par des processus dégénératifs importants incluant des vacuolisations cytoplasmiques, l'absence des composants labyrinthiques, le rétrécissement et raccourcissement des Tps. Une autre découverte majeure de cette étude est que le nombre de TCs est fortement influencé par la composition de la MEC car ils répondent à tout changement quantitatif et qualitatif dans la composition de celle-ci, de sorte que le nombre de TCs et de Tps est corrélé négativement avec la quantité de collagènes fibrillaires matures et positivement avec les collagènes dégradés.

Le cœur humain peut être fréquemment affecté par une amyloïdose appelée Amyloïdose Auriculaire Isolée (AAI) (Mandache *et al.*, 2010). Le diagnostic d'AAI est un résultat histopathologique fréquent chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) de longue date. Dans une étude de 2010, Mandache et collaborateurs ont voulu étudier l'ultrastructure des cardiomyocytes et des TCs chez des patients atteints de FA et d'AAI. Des biopsies auriculaires humaines ont été obtenues chez 37 patients opérés d'une chirurgie cardiaque, dont 23 avec un diagnostic avéré de FA (62%). Les auteurs ont montré, en utilisant la MET, que parmi les patients atteints de FA, 61% avaient des dépôts d'AAI, et parmi les 14 patients sans FA, seuls 3 avaient une AAI (27%). Les dépôts fibrillaires amyloïdes étaient situés dans l'espace interstitiel, en contact étroit avec des cardiomyocytes auriculaires, ou des vaisseaux sanguins. Du côté interstitiel, les dépôts fibrillaires voisins des cellules cardiaques étaient étroitement liés aux Tps, qui semblaient envelopper partiellement ou totalement les fibrilles d'amyloïde. Cet enroulement serait probablement destiné à limiter la propagation des fibrilles d'amyloïde dans les zones environnantes de l'interstitium cardiaque. Sur la base de leurs résultats, les auteurs ont déclaré valider l'association présumée de la FA et de l'AAI et ont montré la localisation extracellulaire exclusive des fibrilles amyloïdes. La connexion particulière des Tps avec les dépôts amyloïdes suggère leur implication dans l'AAI et dans la pathogenèse de la FA (Mandache *et al.*, 2010).

L'IM est une cause fréquente d'insuffisance cardiaque due à une occlusion partielle ou complète d'une artère coronaire, qui diminue l'apport en oxygène et en nutriments dans la région du myocarde desservie par le vaisseau. Environ 25% des patients avec un IM souffrent d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche grave et courent un risque de remodelage cardiaque progressif (Varga *et al.*, 2017). Deux études indépendantes sur l'infarctus du myocarde induit par

l'occlusion de l'artère coronaire gauche chez le rat (voir Figure 3a) ont rapporté la réduction du nombre de TCs cardiaques dans le tissu lésionnel (Manole *et al.*, 2011 ; Zhao *et al.*, 2013).

La première étude fut menée en 2011 par Manole et collaborateurs pour étudier l'implication des TCs dans la réparation ultrastructurale, particulièrement dans le processus de néovascularisation dans la zone frontalière de l'infarctus. Ils expliquent que la lésion typique de l'IM comprend deux zones distinctes, respectivement la « zone centrale » et la « zone frontalière » (voir Figure 3b), chacune ayant une ultrastructure et une activité cellulaire différentes. La densité et la distribution des TCs varient tout au long des trois stades de l'IM : inflammation, formation de cicatrices par prolifération de fibroblastes et remodelage de la matrice. Les 4 rats de l'étude furent euthanasiés 30 jours après l'induction expérimentale de l'IM. Ils ont démontré que les premiers jours, dans la zone frontalière, les TCs et Tps n'étaient pas aussi fréquemment retrouvés que dans le myocarde sain (bien qu'ils n'aient pas fait de comparaison quantitative), mais leur nombre augmentait significativement après 30 jours. Leur relation spatiale étroite avec les vaisseaux sanguins (capillaires et / ou artérioles) nouvellement formés mais aussi avec ceux préexistants est évidente. Comme leurs données suggéraient que les TCs étaient intimement liés à la néovascularisation après un IM, ils ont cherché à savoir, dans la même étude, si les TCs exprimaient des microARN à fonctions angiogéniques. Les TCs cardiaques ont été isolés des cultures primaires et les expressions des microARN ont été déterminées par RT-qPCR. Leurs données montrent que plusieurs des microARN pro-angiogéniques sont présents dans les TCs. Manole et collaborateurs (2011) ont donc réussi grâce à un trio de méthode - l'immunocytochimie, la MET et l'analyse de microARN - à prouver l'implication des TCs dans le processus de néoangiogenèse après un IM. Le tableau I synthétise les possibles mécanismes de leur implication.

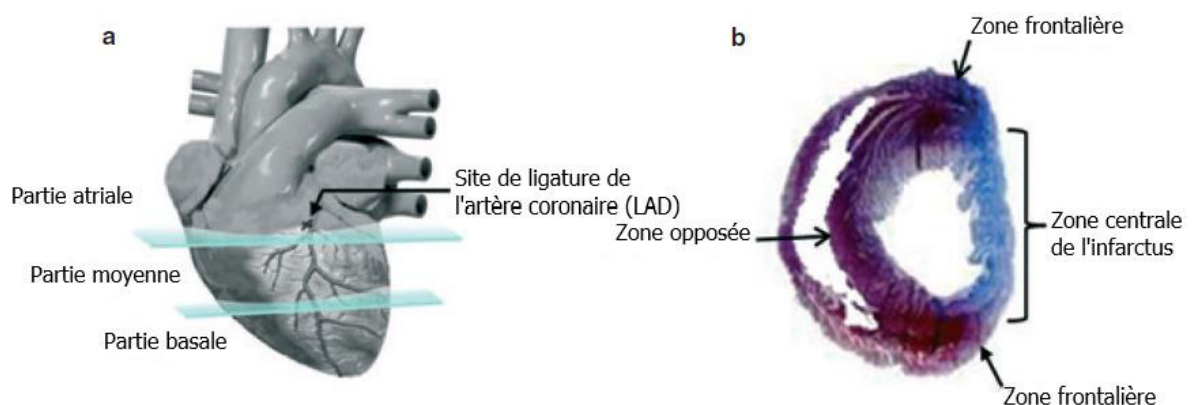



Figure 3 : a : Représentation schématique des parties auriculaire, médiale et basale du cœur. b : Représentation schématique de la zone d'infarctus, la zone frontalière et la zone opposée à la zone d'infarctus. LAD : Left Anterior

Descending = Branche Descendante Antérieure de l'artère coronaire gauche (Schéma modifié inspiré de Zhao et collaborateurs, 2013)

Tableau I : Mécanismes possibles d'implication des TCs dans la néoangiogenèse dans la zone frontalière d'un infarctus du myocarde. (modifié à partir du tableau de Manole et collaborateurs, 2011)

| | | | |
|--|---|--|-------------------------|
| DIRECT | Apposition simple (« synapse-like », espace intercellulaire oblitéré) | Linéaire (longue distance) | Longueur : 0.45-1.45 µm |
| | | Spot (courte distance) | Longueur : 0.36 µm |
| Contact physique (sans membrane basale) | Nano-contact | « pieds » (denses aux électrons) | Taille : 60 nm |
| INDIRECT | Paracrine |  | A travers la membrane |
| | | | Microcrine |
| Signal chimique (sécrétion) | | | |

Les échanges se font soit directement par des nano-contacts physiques avec les capillaires, soit indirectement par la sécrétion microcrine de microARN pro-angiogéniques ou par sécrétion de paracrine d'oxyde nitrique synthase 2 (NOS2) et de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF).

La seconde étude, menée par Zhao et collaborateurs en 2013, avait pour but d'étudier les probables changements dans la distribution des TCs cardiaques et leur rôle dans l'IM expérimental chez des rats. Leur expérience s'est étalée sur 2 semaines et ils ont procédé comme Manole et collaborateurs (2011) pour induire l'IM. Ils ont démontré que **dans la zone centrale de l'infarctus**, au niveau des sections de la partie moyenne et basale du cœur, la densité des TCs diminuait significativement dans le groupe ligaturé par rapport à la même région du groupe témoin non ligaturé ($p < 0.05$). La densité des TCs a diminué progressivement avant de devenir indétectable par coloration immunofluorescente de 4 jours à 4 semaines après l'occlusion de l'artère coronaire. Ce phénomène était attendu car les TCs cardiaques de cette région étaient en train de subir la mort cellulaire dans des conditions ischémiques. **Dans la zone frontalière à l'infarctus**, la densité des TCs a diminué considérablement par rapport à la même région du groupe témoin non ligaturé ($p < 0.05$). Cependant, la densité des TCs a légèrement augmenté après 2 semaines, puis s'est maintenue à un niveau similaire à celui observé 4 jours après la ligature de la Branche Descendante Antérieure de l'artère coronaire gauche (LAD = Left Anterior Descending). **Dans les zones non ischémiques**, (au niveau de la zone opposée à l'infarctus, et des oreillettes au-dessus du site ligaturé) les TCs ont aussi subi une diminution de leur densité ($p < 0.05$), mais celle-ci a progressivement augmenté après 5 jours pour se maintenir à un niveau similaire à celui mesuré un

ou deux jours après la ligature. Leurs résultats suggèrent que les TCs sont particulièrement sensibles à l'ischémie, leur réseau structurel étant presque complètement détruit dans la zone d'IM et que la régénération des TCs dans cette zone est rare. Le niveau de dommage est particulièrement élevé dans la zone d'infarctus puisque les TCs n'étaient détectables que 28 jours après l'occlusion de l'artère coronaire. Compte tenu du fait que la densité des TCs dans la zone frontalière et dans les zones non ischémiques diminue pendant environ 1 semaine, puis augmente 2 semaines après l'occlusion de l'artère coronaire, il est proposé que, dans des conditions d'ischémies permanentes du myocarde (ligature permanente), la capacité régénérative des TCs dans la zone non ischémique est, elle, intacte. Ces résultats révèlent qu'en plus de la mort des cardiomyocytes, la mort des TCs jusque-là non reconnue est un mécanisme important qui contribue aux dommages structurels du myocarde dans la zone infarctée et sa cicatrisation et régénération médiocres. Ce phénomène unique les a amenés à émettre une hypothèse supplémentaire selon laquelle la régénération et la reconstruction des TCs et de leur réseau dans la zone d'infarctus pourraient constituer une nouvelle stratégie pour améliorer et promouvoir une meilleure guérison et une meilleure régénération après un IM.

2.3 : Les effets de la transplantation des télocytes dans le myocarde défaillant

Après la description du potentiel régénératif et anti-remodelage des TCs cardiaques, il est devenu évident que la prochaine étape consistait à utiliser ces connaissances en pratique clinique. Zhao et collaborateurs (2013) ont été les précurseurs des études consacrées à cette question. En 2013, ils ont réalisé des cultures purifiées de TCs cardiaques et les ont greffés dans des cœurs de rats pour voir si ces cellules facilitaient la régénération suite à un IM. Ils proposent une méthode de transplantation de TCs cardiaques 30 minutes après l'induction d'un IM qui consiste en 5 injections (10 μ L / injection) simultanées : 3 injections à la frontière de la zone ischémique et 2 injections dans la zone centrale de l'infarctus. Un groupe (n=5 rats) a donc reçu 10^6 TCs dans une solution saline tamponnée au phosphate [phosphate buffered saline (PBS)] à des sites différents. Ils réalisent les mêmes injections dans 2 groupes différents mais avec soit 10^6 cellules c-kit négatives dans du PBS (n=9 rats), soit du PBS seul (groupe contrôle, n=8 rats). Ils ont analysé la taille de l'infarctus 14 jours plus tard. Les résultats de cette équipe sont positifs car ils montrent que la transplantation simultanée de TCs dans la zone centrale et frontalière de l'infarctus diminue la taille du tissu endommagé par rapport aux deux groupes témoins ($p < 0.05$). Par contre, la taille de l'infarctus dans le groupe qui a reçu les cellules c-kit négatives était similaire à celle du groupe contrôle traité au PBS seul ($p > 0.05$). De plus, la coloration au trichrome de Masson a révélé que dans les cœurs

ayant subi une transplantation de TCs, certains cardiomyocytes ont survécu dans la zone infarctée, alors que dans les deux groupes témoins, la zone infarctée était principalement composée de tissu fibreux. Leurs constatations leur permettent de supposer que les TCs cardiaques, leurs facteurs de sécrétion, leurs microvésicules et leur microenvironnement devraient être structurellement et fonctionnellement importants pour maintenir l'intégrité physiologique du myocarde.

Les découvertes espérées après 2 semaines d'expérience ont poussé les auteurs à approfondir leurs recherches pour découvrir les effets bénéfiques de la transplantation des TCs dans une autre étude. En effet, les effets à moyen terme après un IM et les mécanismes cellulaires sous-jacents de la transplantation de ces cellules restaient incompris. L'année d'après, la même équipe (Zhao *et al.*, 2014) décide d'induire un IM chez des rats de façon identique (voir figure 3a) et constitue 3 groupes transplantés différents avec : 10^6 TCs cardiaques (n=5 rats), 10^6 cellules c-kit négatives (n=4 rats), ou du PBS seul (n=5 rats, contrôle). Ils gardent la même procédure que leur précédente étude (même nombres et sites d'injections) et font le constat de leur expérience, cette fois-ci, 14 semaines plus tard. Les chercheurs ont mis en évidence une réduction significative de la taille de l'infarctus dans le groupe traité aux TCs par rapport aux deux autres groupes ($p < 0.05$). Cette découverte est en accord avec leurs précédents résultats obtenus après 2 semaines. En outre, la fonction myocardique des rats a été évaluée par échocardiographie à la fin de l'expérience. Les résultats ont montré que les fractions d'éjection du groupe traité avec les TCs étaient significativement plus élevées que celles du groupe contrôle traité au PBS ($p < 0.01$) et plus élevées que le groupe traité aux cellules c-kit -, sans que cette différence soit significative. Les diamètres en fin de diastole et en fin de systole du groupe traité aux TCs étaient significativement plus petits que ceux traités aux c-kit - ou PBS. Ceci démontre que la transplantation des TCs améliore la fonction myocardique après un infarctus du myocarde.

Le mécanisme à l'origine des effets bénéfiques des TCs sur le traitement de l'IM est un sujet intrigant. En comparant la présence des vaisseaux positifs pour le facteur de von Willebrand (vWF), Zhao et collaborateurs (2014) ont trouvé qu'au niveau de la zone infarctée du myocarde ainsi qu'en bordure, la densité de vaisseaux sanguins vWF + du groupe traité aux TCs augmentait significativement par rapport au groupe contrôle traité au PBS ($p < 0.05$). La densité des vaisseaux dans le groupe traité aux c-kit - était plus élevée que dans le groupe traité au PBS, mais la différence n'était pas significative ($p > 0.05$). Ces résultats leur permettent de conclure que la transplantation de TCs améliore l'angiogenèse dans l'infarctus du myocarde. Cela confirme les résultats d'autres études qui ont montré que les TCs étaient capables de sécréter du VEGF, du NOS2, d'exprimer des microARN associés à l'angiogenèse et d'établir des nano-contacts directs

avec des cellules endothéliales nouvellement dérivées dans la zone frontalière de l'IM (Manole *et al.*, 2011 ; Gherghiceanu et Popescu, 2012). Cela implique que les TCs sont potentiellement très importants pour soutenir l'angiogenèse dans le myocarde en réparation. Ce support pourrait prendre la forme d'une niche structurelle et fonctionnelle et d'un microenvironnement pour les cellules endothéliales. En effet, la double coloration immuofluorescente a révélé qu'après 14 semaines de transplantation, il y avait significativement plus de TCs c-kit + / CD34 + à proximité et autour des vaisseaux dans la zone lésée traitée avec les TCs par rapport aux deux autres groupes ($p < 0.001$). Cela démontre que la promotion de l'angiogenèse, améliore à son tour la survie des TCs transplantés et la migration des TCs de la zone frontalière vers la zone d'infarctus. Ce cercle vertueux est donc bénéfique pour la reconstruction du réseau de TCs dans la zone lésée (Zhao *et al.*, 2014).

La fibrose myocardique est l'un des principaux contributeurs au dysfonctionnement cardiaque après un IM. Elle joue un rôle secondaire dans le remodelage physiopathologique de l'IM (Zhao *et al.*, 2014). L'accumulation pathologique de matrices extracellulaires au niveau du site nécrosé pourrait constituer une barrière physique gênant la pénétration des cellules souches / progénitrices en réparation. D'après leur analyse (Zhao *et al.*, 2014), la transplantation de TCs était également capable de réduire de manière significative la taille de la fibrose dans les zones infarctées et non infarctées par rapport aux contrôles. En effet, différents paramètres impliqués dans la reconstruction du ventricule gauche (VG) ont été pris en compte. La comparaison de ces paramètres entre les groupes révèle une diminution significative du volume de la zone de collagène périvasculaire et des zones recouvertes de collagène de la zone infarctée chez les rats transplantés. De plus, l'épaisseur de la paroi du VG de la zone frontalière et l'épaisseur de la paroi du myocarde infarcté étaient significativement supérieures dans le groupe traité avec des TCs par rapport à celles des groupes témoins. Cela implique qu'un autre effet bénéfique de la transplantation de TCs est de limiter l'étendue de la fibrose et d'améliorer ainsi la reconstruction du VG. Cependant, dans cette étude, la voie moléculaire soulignant la réduction de la fibrose myocardique après la transplantation de TCs n'a pas été investiguée. En résumé, les résultats de Zhao et collaborateurs (2014) ont démontré que la transplantation de TCs dans l'IM chronique permettait de réduire la taille de l'IM et d'améliorer la fonction cardiaque. Les effets bénéfiques et protecteurs des TCs ont été maintenus pendant au moins 14 semaines après la transplantation. Le mécanisme cellulaire à l'origine des effets bénéfiques de la greffe de TCs sur l'IM a été attribué en partie à une augmentation de l'angiogenèse cardiaque, à une amélioration de la reconstruction du réseau de TCs et à une diminution de la fibrose du myocarde.

III) CONCLUSION ET OUVERTURE

Les TCs cardiaques constituent une population cellulaire interstitielle clé responsable du maintien de l'homéostasie du microenvironnement cardiaque, par le biais de l'interconnexion fonctionnelle et de l'intégration d'une grande variété de types cellulaires dans le cœur (cellules du système immunitaire, cellules endothéliales, cardiomyocytes, cellules souches, etc.). Par ailleurs, le rôle des TCs cardiaques en tant que cellules progénitrices et / ou «cellules nourricières» (cellules de soutien) dans les niches de cellules souches endocardiques humaines a été décrit dans de nombreuses études. Ces cellules particulières pourraient être essentielles pour que les cellules souches (résidentes ou exogènes) prolifèrent et se différencient en de nouveaux cardiomyocytes ou d'autres types de cellules cardiaques.

Il serait pertinent, dans le futur, de préconditionner des CSCs avec des TCs pour investiguer le pouvoir du tandem des TC-CSC avant ou durant la transplantation cellulaire. De plus, pour mieux percevoir l'utilité de cette coopération, il pourrait être intéressant de réaliser des transplantations myocardiques de TCs et CSCs après l'induction d'un IM en comparant différents groupes subissant : une injection de TCs seuls, une injection de CSCs seules, une injection d'une coculture de TC-CSC et un contrôle de PBS. Le résultat logique serait que le tandem TC-CSC représente une meilleure option pour les thérapies régénératives que les CSCs seules (Galrinho *et al.*, 2016) mais aucune étude n'a encore été menée dans cette direction.

Il est nécessaire de souligner qu'il existe actuellement un différend entre histologistes, pathologistes et biologistes cellulaires sur la nature des TCs en tant que population cellulaire distincte et unique. L'un des principaux arguments qui s'oppose à leur statut de type cellulaire propre est qu'ils ne représentaient «qu'une» population / sous-type hautement spécialisé de fibroblastes, de cellules endothéliales ou de cellules souches immunologiques (Varga *et al.*, 2017). Certains auteurs préfèrent même utiliser le terme de « morphologie de TCs » ou « TCs / fibroblastes / fibrocytes / cellules stromales CD34+ » pour qualifier cette population de cellules (Hostiuc *et al.*, 2018). En raison de tels arguments, un consensus ne peut être atteint. Hostiuc et collaborateurs (2018) expliquent que dans les études où seul le marqueur c-kit est utilisé pour la détection des TCs, le diagnostic différentiel avec les précurseurs endothéliaux est extrêmement difficile puisque la plupart des cellules c-kit positives sont en forme de fuseau avec de longs prolongements irréguliers. D'après eux, il existe un manque de preuves précises établissant une corrélation entre les TCs et la régénération du myocarde, ce qui implique que de telles corrélations devraient être effectuées à

l'aide de méthodologies scientifiques plus rigoureuses. Les principales questions à traiter dans les futures études sont une caractérisation correcte des TCs et une différenciation par rapport à d'autres types de cellules présentant une morphologie similaire (par MET) ou des immunophénotypes similaires, en mettant l'accent sur les progéniteurs endothéliaux, dont la morphologie est similaire et qui participent à la régénération cardiaque après un infarctus du myocarde.

En outre, l'application des résultats d'études expérimentales à la pratique clinique doit être très prudente et responsable. Les études récemment publiées sur les modifications de la distribution et de la fonction des TCs associées aux maladies cardiovasculaires montrent des résultats très encourageants mais la plupart d'entre elles sont basées sur des expériences menées sur des rats (Manole *et al.*, 2011 ; Xiao *et al.*, 2016 ; Zhao *et al.*, 2013 et 2014) et un seul article est consacré à l'investigation des cœurs défaillants en phase terminale chez l'Homme (Richter et Kostin, 2015).

En 2017, Varga et collaborateurs montent la première expérience de recherche portant sur l'étude de la distribution, encore inconnue, des cellules positives pour c-kit aux sites de l'infarctus du myocarde dans le cœur humain (ici encore l'unique marqueur c-kit a guidé leur identification). Les résultats de leur étude préliminaire ont montré que des cellules positives pour c-kit, probablement des TCs, n'ont pas été détectées sur le site de l'infarctus aigu du myocarde. Ils ont supposé qu'ils avaient disparu à la suite du développement de l'IM, puisque les TCs se trouvent généralement sur les sites du myocarde non affectés par la nécrose. Dans certains cas, ils ont réellement trouvé un nombre plus élevé de TCs dans le myocarde à proximité du tissu conjonctif cicatriciel, alors que dans d'autres, ils n'ont pu détecter presque aucune de ces cellules. Le nombre de TCs en forme de fuseau et positifs pour c-kit dans le myocarde humain provenant de patients victime d'une crise cardiaque varie considérablement, contrairement aux résultats d'expériences sur les rats. A ce stade de la recherche, il y a donc trop de controverses pour affirmer que les TCs cardiaques ont un potentiel thérapeutique chez l'Homme. D'autant plus que de nombreuses variables chez l'Homme peuvent influencer la morphologie du système cardiovasculaire (multiples comorbidités et diminution générale de la capacité de régénération des patients âgés, sites d'infarctus localisés dans diverses zones du cœur, traitements médicamenteux lors d'IM pas toujours identiques).

Si les TCs semblent jouer un rôle important dans la régénération, la réparation et la protection du myocarde ou dans la néoangiogenèse sur les sites affectés par un infarctus du myocarde sur des modèles animaux, la poursuite des recherches sur le rôle des TCs dans des mécanismes de réparation similaires au sein du myocarde humain reste nécessaire. Pour conclure ce

travail, les TCs pourraient bel et bien avoir un potentiel énorme pour la conception de futures thérapies régénératives à base cellulaire. Toutefois, le passage d'études expérimentales animales à des résultats cliniquement importants, susceptibles d'améliorer directement la qualité de vie des patients atteints de différentes maladies cardiaques aiguës ou chroniques, est extrêmement long et exigeant.

Références bibliographiques :

- Bei, Y., Zhou, Q., Sun, Q., 2016. Telocytes in cardiac regeneration and repair. *Semin Cell Dev Biol* 55, 14–21.
- Galrinho, R.D., Manole, C.G., Vinereanu, D., 2016. Telocytes – a hope for cardiac repair after myocardial infarction. *Maedica J. Cli. Med.* 11, 325-329.
- Gherghiceanu, M., Popescu, L.M., 2012. Cardiac telocytes, their junctions and functional implications. *Cell. Tissue Res.* 348, 265–279.
- Hostiuc, S., Marinescu, M., Costescu, M., 2018. Cardiac telocytes. From basic science to cardiac diseases. II. Acute myocardial infarction. *Annals of Anatomy* 218, 18–27.
- Kucybala, I., Janas, P., Ciuk, S., 2017. A comprehensive guide to telocytes and their great potential in cardiovascular system. *Bratisl. Med. J.*, 302-309.
- Mandache, E., Gherghiceanu, M., Macarie, C., 2010. Telocytes in human isolated atrial amyloidosis: ultrastructural remodelling. *J. Cell. Mol. Med.* 14, 2739-2747.
- Manole, C.G., Cismasiu, V., Gherghiceanu, M., 2011. Experimental acute myocardial infarction : telocytes involvement in neo-angiogenesis. *J. Cell. Mol. Med.* 15, 2284-2296.
- Popescu, L.M., Curici, A., Wang, E., 2015. Telocytes and putative stem cells in ageing human heart. *J. Cell. Mol. Med.* 19, 31-45.
- Popescu, L.M., Fertig, E.T., Gherghiceanu, M., 2016. Reaching out: junctions between cardiac telocytes and cardiac stem cells in culture. *J. Cell. Mol. Med.* 20, 370-380.
- Richter, M., Kostin, S., 2015. The failing human heart is characterized by decreased numbers of telocytes as result of apoptosis and altered extracellular matrix composition. *J. Cell. Mol. Med.* 19, 2597-2606.
- Varga, I., Kyselovic, J., Danihel, L., 2017. Cardiac telocytes as principal interstitial cells for myocardial reparation and regeneration after infarction – our hope. *Bratisl. Med. J.* 118, 721 – 723.
- Xiao, J., Chen, P., Qu, Y., 2016. Telocytes in exercise-induced cardiac growth. *J. Cell. Mol. Med.* 20, 973-979.
- Zhao, B., Chen, S., Liu, J., 2013. Cardiac telocytes were decreased during myocardial infarction and their therapeutic effects for ischaemic heart in rat. *J. Cell. Mol. Med.* 17, 123-133.
- Zhao, B., Liao, Z., Chen, S., 2014. Intramyocardial transplantation of cardiac telocytes decreases myocardial infarction and improves post-infarcted cardiac function in rats. *J. Cell. Mol. Med.* 18, 780-789.
- Zhou, Q., Wei, L., Zhong, C., 2015. Cardiac telocytes are double positive for CD34/PDGFR α . *J. Cell. Mol. Med.* 19, 2036-2042.

Marini, M., Ibba-Manneschi, L., Manetti, M., 2017. Cardiac telocyte-derived exosomes and their possible implications in cardiovascular pathophysiology. In : Xiao, J., Cretoiu, S. (Eds.), *Exosomes in Cardiovascular Diseases*, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 998, Springer pp 237-254.

Zhaofu, L., Dongqing, C., 2016. Cardiac Telocytes in Regeneration of myocardium After Myocardial Infarction. In : Wang, X.D., Cretoiu, D. (Eds), *Telocytes, connecting cells*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer pp. 229-239.