

Fondation Recherche cardio-vasculaire

Le lundi 27 novembre 2006
à l'Institut de France

**Remise du Prix Danièle Hermann
de la Fondation
Recherche Cardio-vasculaire
d'un montant de 15 000 euros**
au Pr. Philippe Menasché

*pour ses recherches sur
une nouvelle technique de traitement
de l'insuffisance cardiaque
fondée sur la transplantation cellulaire*



La Fondation Recherche cardio-vasculaire – Institut de France a été créée en 2001 par M^{me} Danièle Hermann dans le but d'aider et de favoriser le **développement de la recherche médicale et biologique sous toutes ses formes, dans le domaine cardio-vasculaire** et plus particulièrement en ce qui concerne la chirurgie, le traitement des enfants, la recherche sur le vieillissement, le cœur artificiel, la nutrition.

Pour sa **quatrième édition**, le Prix Danièle Hermann de la Fondation est remis au professeur Philippe Menasché, chirurgien cardiaque à l'hôpital européen Georges Pompidou, directeur de l'unité Inserm 633 « Thérapie cellulaire en pathologie cardiaque », hôpital Broussais, après délibération d'un jury scientifique composé de M. Pierre Corvol, de l'Académie des sciences, président du jury, M. Jean-François Bach, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, M. François Gros, secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences, M^{me} Dominique Meyer, de l'Académie des sciences, M. Jean Rosa, de l'Académie des sciences, et M^{me} Danièle Hermann, fondatrice.

Pour toute information :

Marie-France Vallette Viillard – Bureau des Fondations de l'Institut de France

Tél. : 01 44 41 43 35 – Télécopie : 01 44 41 45 11 – Courriel : vallette.viillard@institut-de-france.fr

Nathalie Darzac – Bureau de la communication de l'Institut de France

Tél. : 01 44 41 43 40 – Télécopie : 01 44 41 44 50 – Courriel : com@institut-de-france.fr

Institut de France – 23, quai Conti – 75270 Paris cedex 6 – <http://www.institut-de-france.fr>



Fondation
Recherche
Cardio-Vasculaire
Institut de France

Prix Danièle Hermann
Créée en 2001

Donner à la recherche les moyens de vaincre

Pour faire face aux pathologies meurtrières, un seul combat est à mener : faire avancer la recherche.

De nombreux patients qui, il y a seulement quinze ans, auraient été condamnés, peuvent aujourd'hui être sauvés grâce à de nouvelles techniques.

Les interventions chirurgicales cardiaques bénéficient des progrès de la robotisation, les vaisseaux peuvent être dilatés et remodelés.

La greffe cardiaque et demain les cellules souches changent le pronostic d'affections autrefois mortelles à tout coup. La prévention des maladies cardio-vasculaires a été profondément améliorée grâce à la découverte de médicaments très actifs et bien tolérés. « L'explosion des connaissances dans le domaine du vivant bénéficie à l'ensemble de la recherche médicale : développement, génome et post-génome, génétique moléculaire, greffes, cellules souches... » souligne le professeur Pierre Corvol.

La recherche, dont dépendent étroitement les progrès de la médecine et de la chirurgie cardiaque, est bien notre seule chance de faire reculer l'issue fatale de ces maladies...

La Fondation pour la Recherche Cardio-Vasculaire - Institut de France a vu le jour en juillet 2001, au terme d'une convention passée entre l'Institut de France et l'Association Recherche Cardio-Vasculaire, créée en 1979, par Danièle Hermann.

La Fondation a pour but de renforcer les moyens mis à la disposition de la recherche et de permettre au secteur privé d'agir efficacement aux côtés de grands scientifiques, prêts à avancer dans leurs travaux, mais freinés par leur manque de moyens financiers.

Prix déjà remis

En 2002 : au docteur **Alan Nurden**, directeur de l'UMR CNRS, pour son travail sur la « Pathologie cellulaire de l'hémostase » au sein de l'hôpital de cardiologie de Pessac (Gironde)

En 2003 : à M. **Jean-Baptiste Michel**, directeur de recherche, qui dirige l'Unité 460 de l'INSERM et anime le pôle de recherche cardio-vasculaire au centre hospitalier universitaire Xavier Bichat à Paris.

En 2004 : à M. **Emmanuel Van Obberghen**, professeur de biochimie à la faculté de médecine de Nice, directeur de l'Unité INSERM 145, pour ses recherches sur la signalisation du récepteur de l'insuline.

En 2005 : au professeur **Philippe Menasché**, chirurgien cardiaque à l'hôpital européen Georges Pompidou, professeur des universités, directeur de l'Unité INSERM 633 « Thérapie cellulaire en pathologie cardiaque » de l'hôpital Broussais, pour l'importance de ses recherches dans le domaine du développement et de la régénération du cœur et des vaisseaux. Ce prix récompense en particulier ses travaux pionniers sur le traitement de l'insuffisance cardiaque par thérapie cellulaire et ses recherches actuelles sur la greffe de cellules embryonnaires dans le cœur, dans l'infarctus du myocarde expérimental.

Fondation Recherche Cardio-Vasculaire - Institut de France
96, boulevard Maurice Barrès - 92 200 Neuilly-sur-Seine - France
Tél. : 33 (0) 1 46 37 51 19 • Fax : 33 (0) 1 46 37 25 66
www.fondationcardio-vasculaire.org
mail@fondationcardio-vasculaire.org

Le docteur Philippe Menasché

Né le 10 Août 1950

TITRES UNIVERSITAIRES :

- Docteur en Médecine de la Faculté de Médecine de Paris (1979)
- Docteur en-Sciences de la Faculté des Sciences de Paris-Orsay (1987)
- Assistant en Anatomie (1973-1974)
- Assistant en Physiologie (1974-1975)
- Chef de Clinique à la Faculté (1980)
- Professeur de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (1988)

TITRES HOSPITALIERS :

- Interne des Hôpitaux de Paris (1973)
- Médaille d'Or de l'Internat (1978)
- Assistant des Hôpitaux (1980)
- Chirurgien des Hôpitaux (1988)

ACTIVITÉS DE RECHERCHE :

- Directeur de la Recherche à l'Ecole de Chirurgie de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (1995)
- Secrétaire Général du Fonds d'Etudes et de Recherche du Corps Médical des Hôpitaux de Paris (1995)
- Directeur de l'Unité INSERM 633 « Thérapie cellulaire en pathologie cardio-vasculaire » (2004)

PRIX SCIENTIFIQUES :

- Grand Prix Claude Bernard de la Ville de Paris pour la Recherche Médicale (2001)
- Grand Prix AGF Athéna-Institut de France (2003)

SOCIÉTÉS SAVANTES :

- Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (1981)
- The Society of Thoracic Surgeons (1982)
- Société Française de Cardiologie (1985)
- The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (1993)
- The Cardiac Surgery Biology Club (1993)
- The American Association for Thoracic Surgery (1994)
- The International Society for Heart and Lung Transplantation (1996)
- Membre du Council of Cardio-thoracic and Vascular Surgery de l'American Heart Association (2001)

ACTIVITÉS ÉDITORIALES :

- Membre du Comité de Rédaction des Annals of Thoracic Surgery (1990 - 2001)
- Membre du Comité de Rédaction de l'European Journal of Cardio-thoracic Surgery (1994)
- Membre du Comité de Rédaction du Journal of Cardiac Surgery (1995)
- Rédacteur-en-Chef du Journal de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (1996 - 2001)
- Membre du Comité de Rédaction des Archives des Maladies du Cœur (1998)
- Membre du Comité de Rédaction du Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (2005)
- Membre du Comité de Rédaction du Journal of the American College of Cardiology (2005)

TRAVAUX DE RECHERCHE ET RÉSULTATS OBTENUS

Depuis un peu plus de dix ans, nous avons développé une nouvelle technique de traitement de l'insuffisance cardiaque fondée sur la transplantation cellulaire. L'enjeu est d'importance compte tenu de la place prédominante prise par l'insuffisance cardiaque en cardiologie (300 à 500.000 nouveaux cas par an aux États-Unis, 120 000 en France où cette pathologie représente 1 à 2% du budget de la santé), place qui ne peut qu'augmenter du fait du vieillissement progressif de la population. Il est par ailleurs évident que la pénurie de greffons et les limites des dispositifs actuels d'assistance circulatoire rendent nécessaire le développement de nouvelles solutions thérapeutiques.

Le concept sur lequel est fondé la thérapie cellulaire est le remplacement de la masse de cellules cardiaques qui ont été irréversiblement détruites, le plus souvent par un processus ischémique, par des cellules contractiles viables, afin de restaurer une fonctionnalité dans des zones devenues complètement akinétiques. Pour des raisons de pertinence clinique (origine autologue, fort potentiel d'expansion, risque tumoral quasi-nul, résistance à l'ischémie), nous avons d'abord privilégié l'utilisation des cellules souches musculaires (myoblastes).

Grâce à la constitution d'un groupe pluri-disciplinaire associant des chercheurs fondamentalistes (biologistes et électro-physiologistes) et des cliniciens (chirurgiens cardiaques, cardiologues et anatomo-pathologistes), les travaux expérimentaux menés sur des modèles d'infarctus du myocarde chez le petit (rat) et le gros (mouton) animal ont permis d'établir que des myoblastes greffés dans des zones nécrosées s'y différenciaient en myotubes et malgré l'absence de toute transformation vers un phénotype cardiaque, entraînaient une amélioration durable de la fonction ventriculaire gauche (évaluée par échocardiographie). Ce bénéfice a pu secondairement être reproduit dans un modèle de cardiopathie dilatée non ischémique apportant ainsi une preuve supplémentaire de la validité du concept. En revanche, les résultats plutôt décevants que nous avons obtenus avec les cellules de la moelle sanguine (qu'il s'agisse de moelle non fractionnée ou de populations spécifiques de progéniteurs hématopoïétiques ou de cellules souches mésenchymateuses) ne nous ont pas incités à explorer plus avant cette piste, sans doute plus prometteuse dans le cadre du traitement de l'infarctus aigu que dans celui de l'insuffisance cardiaque chronique.

La cohérence des données pré-cliniques en matière de cellules musculaires nous a conduits à initier, le 15 juin 2000, la première étude clinique de la greffe intra-myocardique de myoblastes. Les résultats encourageants de cet essai de faisabilité mené chez dix patients présentant une insuffisance cardiaque ischémique sévère ont alors justifié la mise en place d'une étude prospective multi-centrique randomisée, contrôlée et en double aveugle avec l'efficacité de la technique comme critère principal de jugement. Cet essai baptisé MAGIC (Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy) auquel contribuent 36 centres en Europe et au Canada et dont nous assurons la coordination au sein du pôle cardio-vasculaire de l'hôpital Européen Georges Pompidou, a inclus 97 patients (sur 120 randomisés) et ses résultats seront connus en novembre 2006.

Parallèlement à cette activité clinique, nos travaux se sont poursuivis et continuent de se poursuivre dans 3 directions principales :

1- OPTIMISATION DE LA SURVIE DES CELLULES GREFFÉES

La mort des myoblastes squelettiques greffés dans une zone infarctée du myocarde est désormais bien identifiée comme un phénomène majeur, que la mise au point d'un système de double marquage nous a permis de quantifier plus précisément et qui obère les bénéfices fonctionnels de la transplantation cellulaire. Les causes en sont multiples et intriquées et nous avons donc plus particulièrement privilégié 3 axes :

✓ *l'ischémie du greffon* : Pour tenter d'améliorer la vascularisation des cellules implantées, nous avons testé les effets d'une co-injection de HIF-1 α , gène qui contrôle l'expression de nombreux facteurs angiogéniques. Les résultats ont effectivement montré que par rapport à une greffe isolée de myoblastes, l'addition de HIF-1 α augmentait l'angiogenèse, la survie des cellules et la récupération fonctionnelle. Les travaux se poursuivent actuellement pour comparer les effets de ces co-injections avec ceux d'une transfection préalable des cellules par le gène codant pour HIF-1 α . Sont parallèlement testés, toujours dans le but d'optimiser la vascularisation du greffon, les effets de l'érythropoïétine en complément d'une transplantation de myoblastes.

✓ *la perte des rapports normaux des cellules avec la matrice extra-cellulaire* : Pour tenter de reconstituer un environnement tri-dimensionnel susceptible de protéger le greffon de l'envahissement précoce des zones de greffe par les cellules inflammatoires tout en rétablissant un support matriciel physiologique, nous avons commencé à évaluer les effets d'une incorporation de myoblastes squelettiques dans des matrices injectables, biocompatibles et résorbables (principalement, matrice peptidique formant un réseau nanofibrillaire préalablement chargé de facteurs de croissance libérés progressivement dans le microenvironnement du greffon cellulaire).

✓ *le traumatisme lié aux multiples injections chirurgicales* : Dans la perspective d'une approche moins invasive, nous avons testé l'injection de myoblastes par un cathéter introduit dans le sinus coronaire et muni d'une micro-aiguille rétractable qui donne un accès direct aux zones infarctées. Mené sur un modèle d'infarctus chez le mouton, ce travail a permis d'établir la bonne tolérance de cette technique ainsi que son efficacité en termes de recolonisation des régions nécrosées et d'amélioration fonctionnelle consécutive. L'évaluation clinique préliminaire de cette approche percutanée est prévue dans les 18 mois qui viennent.

2- MÉCANISMES D'ACTION DES MYOBLASTES GREFFÉS

L'absence de couplage synchrone entre les cellules greffées et les cardiomyocytes, mis en évidence par les études électro-physiologiques, s'inscrivent, *à priori*, contre l'hypothèse d'une contribution directe des myotubes à la contractilité du myocarde receveur. Deux mécanismes alternatifs ont donc été plus particulièrement investigués :

✓ *la limitation du remodelage* : Nous avons développé, à cet effet, un modèle d'insuffisance mitrale ischémique chez le mouton. La greffe de myoblastes dans la zone nécrosée, 2 mois après création de l'infarctus, a permis de constater une limitation significative de la fuite mitrale par comparaison avec des animaux contrôles ; cette amélioration est associée à une réduction du déplacement apical du pilier mitral postérieur, ce qui permet une meilleure coaptation valvulaire et suggère fortement que l'un des mécanismes du bénéfice de la transplantation de myoblastes est un effet stabilisateur sur la dilatation ventriculaire qui peut être d'origine mécanique (effet de contention des cellules) ou paracrine (voir ci-dessous).

✓ *les effets paracrines* : Il existe un nombre croissant d'arguments en faveur d'un effet paracrine des myoblastes greffés. Pour tenter de mieux le caractériser, nous avons entrepris, en collaboration avec le laboratoire du Pr Felipe Prosper (Université de Navarre, Pampelune), un criblage génétique des myoblastes, myotubes et fibroblastes humains centré sur les gènes impliqués dans l'angiogenèse, l'apoptose, le remodelage de la matrice extra-cellulaire et la prolifération cellulaire. Les premiers résultats font apparaître une expression différentielle de certains gènes dans les cellules myogéniques qu'il convient maintenant de valider par Western blots et analyse protéomique.

3- ÉVALUATION DES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES

Quels que soient les avantages des myoblastes squelettiques (et des cellules médullaires) et les résultats des essais cliniques en cours, ces cellules adultes ont en commun une limite majeure : le caractère très limité de leur plasticité interdisant une transformation en cardiomyocytes. En particulier, les cellules greffées n'expriment pas les protéines de jonction nécessaires à leur connexion avec les cardiomyocytes du receveur ; de ce fait, elles ne forment pas avec ces derniers un véritable syncytium qui leur permettrait de se contracter de façon synchrone avec les cellules de l'hôte et d'améliorer ainsi la fonction systolique. On peut déduire de ces observations que les deux conditions principales pour que les cellules greffées atteignent l'objectif de « régénération » myocardique qui est le fondement-même de la thérapie cellulaire sont (1) une capacité d'intégration électro-mécanique dans le myocarde receveur, et (2) des propriétés contractiles leur permettant de générer une force active en réponse à un stimulus électrique approprié. C'est dans la perspective de disposer d'un greffon qui satisfasse à ces deux conditions que nous avons initié une évaluation des cellules souches embryonnaires en collaboration avec Michel Pucéat (I-Stem, Généthon, Evry).

Après des études pilotes chez le rat, nous avons testé les effets de cellules souches embryonnaires murines pré-commises vers un phénotype cardiaque sur un modèle ovin d'infarctus du myocarde. Les résultats montrent que ces cellules (identifiées grâce à leur transfection par deux gènes rapporteurs sous contrôle de deux promoteurs cardio-spécifiques) se différencient effectivement en cardiomyocytes dans les zones infarctées

dont elles recolonisent une large étendue et qu'elles améliorent la fonction ventriculaire gauche sans provoquer de tératome ni entraîner de rejet malgré l'absence de traitement immunosuppresseur. Ces résultats, les premiers à être rapportés avec les cellules souches embryonnaires chez le gros animal, apportent une preuve du principe supplémentaire quant à la capacité régénératrice de ces cellules et suggèrent par ailleurs des propriétés immunologiques particulières qu'il convient désormais de mieux caractériser. Dans la foulée de ce travail et pour en renforcer la pertinence clinique, nous avons développé un modèle d'infarctus par occlusion endocoronaire chez le primate (collaboration avec l'Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées) puis testé les cellules souches embryonnaires murines et, plus récemment, leurs équivalents humains, importés en juillet 2005 à la faveur des récentes dispositions législatives. Nos travaux se poursuivent actuellement pour tenter de résoudre les principaux obstacles à une éventuelle utilisation thérapeutique de ces cellules, à savoir, l'expansion dans des conditions GMP, la pré-orientation vers un lignage cardiomyogénique, la sélection des cellules ainsi pré-commises et l'incompatibilité immunologique dès lors qu'il s'agit de cellules allogéniques. Nos résultats les plus récents valident le concept d'une différenciation *in vivo* des cellules souches embryonnaires humaines préalablement spécifiées vers un lignage cardiaque et secondairement greffées dans une zone infarctée.

Tout au long de ces années, l'esprit qui a présidé à nos travaux a été caractérisé par trois préoccupations majeures : (1) Etablir une étroite collaboration avec les chercheurs pour tenter de mieux comprendre la biologie des cellules greffées et leur(s) mécanisme(s) d'action, (2) Développer des modèles expérimentaux dont les protocoles se sont progressivement calqués sur ceux des essais cliniques (randomisation, interprétation des résultats en aveugle, analyse statistique indépendante), et (3) Inscire, de façon résolument pragmatique, les travaux expérimentaux dans le cadre d'une recherche translationnelle au travers d'un dialogue quasi-permanent entre chercheurs, cliniciens, représentants des autorités réglementaires et sociétés de biotechnologie dans le but de concilier, autant que faire se peut, solidité du rationnel, robustesse des données pré-cliniques et possibilité réaliste d'une application en thérapeutique humaine qui reste l'objectif constant.

PRINCIPALES PUBLICATIONS DES CINQ DERNIÈRES ANNÉES

Menasché Ph, Hagège AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, Schwartz K, Vilquin JT, Marolleau JP. Clinical myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;367:279-80.

Ghostine S, Carrion C, Guarita Souza LC, Richard P, Bruneval P, Vilquin JT, Pouzet B, Schwartz K, **Menasché Ph**, Hagège AA. Long-term efficacy of myoblast transplantation on regional structure and function after myocardial infarction. *Circulation* 2002;106 [suppl I]: I-131-6.

Agbulut O, Menot ML, Li Z, Marotte F, Paulin D, Hagège A, Chomienne C, Rappaport L, Samuel JL, **Menasché Ph**. Temporal patterns of bone marrow cell differentiation following transplantation in nonischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2003;58:451-9.

Al Attar N, Carrion C, Ghostine S, Garcin I, Vilquin JT, Hagège AA, **Menasché Ph**. Long-term (1 year) functional and histological results of autologous skeletal muscle cells transplantation in rat. *Cardiovasc Res* 2003;58:142-8.

Menasché Ph, Hagège AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, Bel A, Sarateanu S, Scorsin M, Schwartz K, Bruneval P, Benbunan M, Marolleau JP, Duboc D. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1078-83.

Agbulut O, Vandervelde S, Al Attar N, Larghero J, Ghostine S, Léobon B, Robidel E, Borsani P, Le Lor'ch M, Bissery A, Chomienne C, Bruneval P, Marolleau JP, Vilquin JT, Hagège A, Samuel JL, **Menasché Ph**. Comparison of human skeletal myoblasts and bone marrow-derived CD133+ progenitors for repair of infarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:458-63.

Pouly J, Hagège AA, Vilquin JT, Bissery A, Rouche A, Bruneval P, Duboc D, Desnos M, Fiszman M, Fromes Y, **Menasché Ph**. Does the functional efficacy of skeletal myoblast transplantation extend to nonischemic cardiomyopathy? *Circulation* 2004;110:1626-31.

Azarnoush K, Maurel A, Sebbah L, Carrion C, Bissery A, Mandet C, Pouly P, Bruneval P, Hagège AA, **Menasché Ph**. Enhancement of the functional benefits of skeletal myoblast transplantation by co-administration of hypoxia-inducible factor 1 α . *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:173-9.

Brasselet C, Morichetti MC, Messas E, Carrion C, Bissery A, Bruneval P, Vilquin JT, Lafont A, Hagège AA, **Menasché Ph**, Desnos M. Skeletal myoblast transplantation through a catheter-based coronary sinus approach: an effective means of improving function of infarcted myocardium. *Eur Heart J* 2005; 26:1551-6.

Maurel M, Azarnoush K, Sabbah L, Vignier N, Le Lor'ch M, Mandet C, Bissery A, Garcin I, Carrion C, Fiszman M, Bruneval P, Hagège AA, Carpentier A, Vilquin JT, **Menasché Ph**. Patterns of cell death and proliferation after skeletal myoblast transplantation in infarcted rat myocardium. *Transplantation* 2005;80: 660-65.

Ménard C, Hagège AA, Agbulut A, Barro M, Morichetti MC, Brasselet C, Bel A, Messas E, Bissery A, Bruneval P, Desnos M, Pucéat M, **Menasché Ph**. Xenograft of cardiac-committed embryonic stem cells in infarcted sheep myocardium improve left ventricular function. *The Lancet* 2005;366 :1005-12.

Agbulut O, Coirault C, Nierderländer N, Huet A, Vicart P, Hagège AA, Pucéat M, **Menasché Ph**. GFP expression in muscle cells impairs actin-myosin interactions: implications for cell therapy. *Nature Methods* 2006;3:331.

Siepe M, Giraud MN, Pavlovic M, Recepto C, Beyersdorf F, **Menasché P**, Carrel T, Tevæearai HT. Myoblast-seeded biodegradable scaffolds to prevent post-myocardial

infarction evolution toward heart failure.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;132:124-31.

Hagège AA, Marolleau JP, Vilquin JT, Alheritiere A, Peyrard S, Duboc D, Abergel A, Messas E, Mousseaux E, Schwartz K, Desnos M, **Menasché P**.
Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first Phase I cohort of patients.
Circulation 2006;114 (suppl I):I-108-I-113.

Agbulut O, Mazo M, Bressolle C, Gutierrez M, Azarnoush K, Sabbah L, Niederlander N, Abizanda G, Andreu EJ, Pelacho B, Gavira JJ, Perez-Illarbe M, Peyrard P, Bruneval P, Samuel JL, Soriano-Navarro M, García-Verdugo JM, Hagège AA, Prósper F, **Menasché P**.
Can bone marrow-derived multipotent adult progenitor cells regenerate infarcted myocardium?
Cardiovasc Res 2006;72:175-83.

Bonnevie L, Bel A, Sabbah L, Al Attar N, Pradeau P, Weill B, LeDeist F, Bellamy V, Peyrard S, Ménard C, Desnos M, Bruneval P, Binder P, Hagège AA, Pucéat M, **Menasché Ph**.
Is xenotransplantation of embryonic stem cells a realistic option ?
Transplantation (accepté pour publication)