

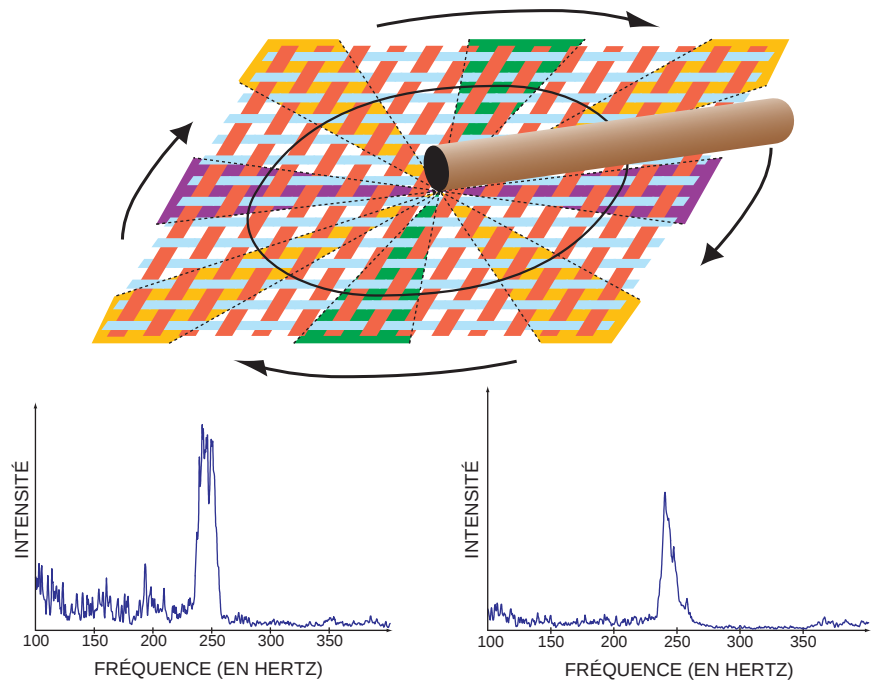
diamètre devient la hauteur des aspérités et détermine l'amplitude des vibrations). Il est inutile d'en obtenir plus ! Cette pilosité existe dans les étoffes de microfibres dont on a « usé » la surface avec un papier d'émeri.

Par ailleurs, à une fréquence de 300 hertz, la main perçoit des aspérités de moins d'un micromètre de hauteur. Une étoffe comptant 300 fibres superficielles par centimètre dont le diamètre est inférieur à un micromètre, nommées nanofibres, est donc également totalement douce au toucher. Notons que ces nanofibres n'existent pas encore à l'état de fil : on ne peut donc pas les tisser. Par exemple, les fibres de cellulose régénérées (la cellulose, qui est un polymère végétal, est dissoute, puis transformée en filament), commercialisées sous le nom Lyocell® par la Société autrichienne Lenzing, d'un diamètre courant d'environ dix micromètres, sont filées, puis tissées. Pendant l'ennoblissement, ces fibres sont fibrillées, c'est-à-dire qu'un traitement mécanique modifie certaines fibres de surface, qui deviennent des microfibres, dont certaines sont ensuite hydrolysées grâce à des enzymes (voir la figure 4). L'étoffe finale n'a que quelques centaines de fibrilles d'un diamètre proche du micromètre par centimètre ; pourtant, son toucher est très modifié. Nous sommes proches de la douceur idéale. Nous avons ensuite cherché à définir et à mesurer la douceur.

La douceur objective

Comme M. Taylor et S. Lederman, la plupart des physiologistes pensent que la main perçoit la rugosité sous la forme d'une énergie de vibration de la peau. Toutefois, la mesure de l'énergie de vibration à l'aide d'un capteur de frottement ou de rugosité n'est pas très sensible, car, à l'inverse du couple main-cerveau, le capteur n'est pas adapté à une grande gamme de surfaces et il n'est pas capable d'apprentissage.

Nous avons mis au point un tribomètre qui caractérise les étoffes : cet appareil de mesure du frottement est équipé d'un palpeur dont les signaux perçus sont traités par une analyse de Fourier qui décompose un signal périodique en une série de fonctions simples. Puisque la main évalue une



6. UN TRIBOMÈTRE MUNI D'UN PALPEUR CYLINDRIQUE mesure le frottement d'une étoffe et en caractérise l'armure. Pour une toile, dans les zones vertes, il rend compte des fils de chaîne (en rouge) et dans les zones violettes, des fils de trame (en bleu). Les mesures des diagonales sont également typiques de l'armure (zones orange). Avec un tel appareil, on mesure l'évolution de la douceur au toucher. Par exemple, dans le cas d'un satin de Lyocell® (seul le pic des diagonales est révélé), après fibrillation et défibrillation (à droite), le pic à 250 hertz est atténué (à gauche) : ce procédé augmente donc la douceur au toucher.

étoffe dans n'importe quelle direction de sa surface, l'échantillon en contact avec le palpeur tourne pendant la mesure. Comme un palpeur ponctuel ne détecte pas l'armure, nous avons donc utilisé un palpeur cylindrique d'axe horizontal, dont le diamètre est de l'ordre de celui des fils : ainsi, le contact est linéaire, et chaque direction fondamentale de l'étoffe (par exemple, pour une toile, parallèle aux fils de chaîne, parallèle aux fils de trame et en diagonale) est caractérisée par un pic dont la fréquence dépend de l'armure et de la densité des fils, tandis que son amplitude rend compte de la hauteur des aspérités (voir la figure 6).

Par exemple, l'analyse d'un tissu de fibres de Lyocell®, montre qu'après l'ennoblissement (fibrillation et défibrillation) le pic de fréquence est atténué : le tissu est donc plus doux. Ces résultats permettent d'aller au-delà des mesures classiques de frottement et de rugosité.

L'évolution des exigences du public en matière de sensation oblige les industriels du textile à innover constamment pour satisfaire et surprendre les

consommateurs qui recherchent l'étoffe parfaitement douce. L'innovation ne peut plus se satisfaire de connaissances empiriques : comprendre les mécanismes qui commandent la douceur est donc indispensable. Les microfibres et, peut-être à l'avenir, les nanofibres, qui permettent d'atteindre cet idéal, ont bouleversé notre paysage textile. Cependant, les nouvelles améliorations, notamment génétiques, des fibres naturelles, tel le coton ou les fibres animales, qui sont de plus en plus fines et se rapprochent des microfibres, augurent d'une forte concurrence entre les producteurs de matières textiles : naturel contre synthétique. Pour le consommateur, la douceur était l'apanage des fibres naturelles, mais, aujourd'hui, elle concerne également les fibres synthétiques.

Marie-Ange BIGUÉ-BUENO est maître de conférences à l'École nationale supérieure des industries textiles de Mulhouse, de l'Université de Haute-Alsace. Marc RENNER est directeur de l'École nationale supérieure des industries textiles de Mulhouse.

La confection de tissus vivants

ROBERT LANGER • JOSEPH VACANTI

La fabrication d'organes à partir de cellules et de polymères de synthèse est envisageable. Des recherches sont déjà en cours pour que ces organes soient transplantables chez l'homme.

De nombreuses équipes cherchent aujourd'hui à créer des tissus vivants. Les progrès ont été très rapides : il y a seulement quelques années, on croyait encore qu'il n'était possible de remplacer les tissus humains qu'en greffant des organes prélevés à des donneurs humains ou en implantant des éléments entièrement artificiels, composés de plastique, de métal et de puces informatiques. La fabrication d'organes artificiels par association de cellules vivantes et de polymères naturels ou artificiels semblait impossible. Pour pallier la pénurie d'organes humains destinés aux transplantations, on envisageait seulement l'utilisation d'organes animaux.

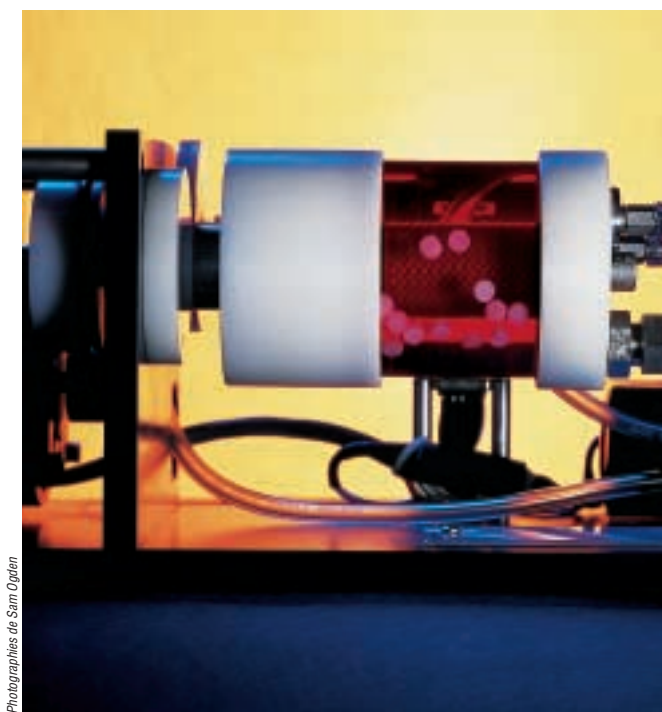
Aujourd'hui, des expériences variées ont démontré que l'on peut fabriquer des tissus artificiels, mais la recherche devra résoudre bien des problèmes avant que des chirurgiens ne greffent des organes artificiels fonctionnels à des patients.

Des cellules en stock

Le premier obstacle est celui de l'approvisionnement en cellules vivantes. On pourrait utiliser des cellules animales, mais on doute encore de leur parfaite innocuité et de leur acceptabilité par le système immunitaire du receveur. De ce fait, les biologistes préfèrent utiliser des cellules humaines.

On a récemment isolé les cellules souches embryonnaires humaines qui engendrent la quasi-totalité des tissus. Toutefois, on maîtrise mal la différenciation de ces cellules souches en culture, de sorte qu'on ne sait pas encore les utiliser pour créer ou pour réparer des organes spécifiques.

Il serait plus simple d'utiliser des cellules précurseurs des tissus : elles sont un peu différenciées, mais restent suffisamment généralistes pour engendrer quelques types cellulaires. Arnold Caplan et ses collègues de la clinique Cleveland, par exemple, ont isolé des cellules précurseurs de la moelle osseuse humaine. *In vitro*, on sait provoquer leur différenciation soit en ostéoblastes (des cellules de l'os),



Photographies de Sam Ogden



1. DES BIORÉACTEURS (à gauche) produisent déjà en série des tissus humains artificiels, composés de cellules cultivées sur des supports de polymère. Ce bioréacteur assure la croissance de morceaux de cartilage humain (à droite), utilisés pour la réparation des articulations.

soit en chondrocytes (qui composent le cartilage). De même, à l'Université de Chapel Hill, Lola Reid a identifié des cellules précurseurs dans des foies humains adultes. De forme ovale et de petite taille, ces cellules se différencient soit en hépatocytes (les cellules qui produisent la bile et dégradent les toxines), soit en cellules épithéliales (qui tapissent les voies biliaires).

Simultanément, quelques équipes recherchent des lignées de cellules de type «donneur universel» : à cette fin, elles essaient d'ôter ou de masquer les protéines situées à la surface des cellules, qui les font reconnaître comme étrangères quand elles sont greffées dans un organisme. La Société *Diacrin* cherche ainsi à rendre quelques types de cellules de porc transplantables chez l'homme. Elle utilise également la technique du «masquage», pour que les greffes de tissus humains non compatibles soient mieux tolérées. Les premiers essais cliniques porteront sur le traitement de lésions hépatiques avec des cellules hépatiques humaines masquées.

En principe, le receveur ne devrait pas rejeter ces cellules de type donneur universel ; on espère en produire à partir de divers types de cellules et les garder en culture jusqu'à leur emploi. Cependant, leur efficacité clinique n'a pas encore été testée.

Des usines de tissus vivants

La production de cellules et de tissus artificiels reste difficile : la biologie n'a identifié que quelques-uns des signaux biochimiques qui commandent la différenciation des cellules souches embryonnaires et des cellules précurseurs. Aujourd'hui, on ne sait pas isoler, à partir de la moelle osseuse, des cellules souches et des cellules précurseurs sans les associer à des cellules de tissu conjonctif, tels les fibroblastes ; or, ces derniers sont gênants, car ils

se divisent rapidement au détriment des cellules souches en culture.

De surcroît, les biologistes ont besoin de procédés mieux adaptés pour cultiver de grandes quantités de cellules dans des bioréacteurs. Ceux-ci se composent d'une enceinte de culture équipée d'agitateurs et d'instruments de mesure. Ils règlent les concentrations en substances nutritives, en gaz (oxygène et dioxyde de carbone) et en produits de dégradation. Les méthodes utilisées procurent souvent trop peu de cellules ou des lamelles de tissu beaucoup trop minces.

Quelques solutions apparaissent. Ainsi, depuis des années, on cherche à obtenir des masses de cartilage suffisamment épaisses pour remplacer, par exemple, un cartilage usé dans le genou. Naguère, lorsque le cartilage cultivé s'épaississait, les chondrocytes du centre étaient trop éloignés du milieu de culture pour prélever des nutriments et des gaz ; ils ne réagissaient plus aux signaux chimiques et physiques qui règlent la croissance et n'éliminaient plus les déchets. À l'Institut de technologie du

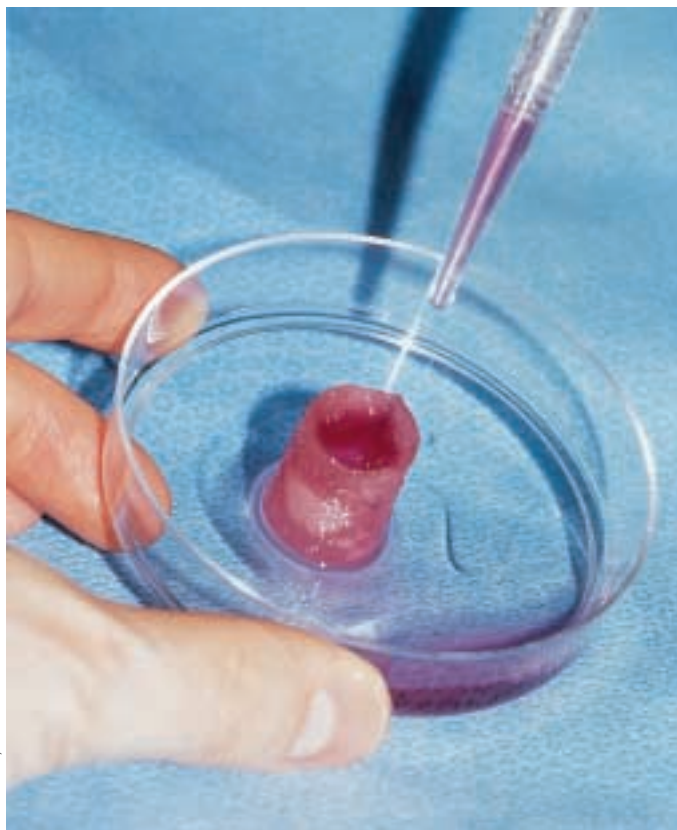
Massachusetts, Gordana Vunjak-Novakovic et Lisa Freed ont résolu le problème en cultivant des chondrocytes sur une matrice tridimensionnelle de polymère (voir la figure 1).

Les bioréacteurs semblent optimiser les propriétés mécaniques des tissus. Ainsi, de nombreux tissus se remodelent ou se réorganisent lorsqu'ils sont étirés ou comprimés : le cartilage s'allonge et s'enrichit en collagène et autres protéines qui forment une matrice extracellulaire, quand il est cultivé dans des flacons en rotation, qui soumettent le tissu à des cisaillements (la matrice extracellulaire est un réseau qui soutient les cellules et guide leur organisation en tissus). Du cartilage cultivé de cette façon contient des protéines de la matrice extracellulaire qui le rendent plus rigide et plus résistant aux contraintes extérieures.

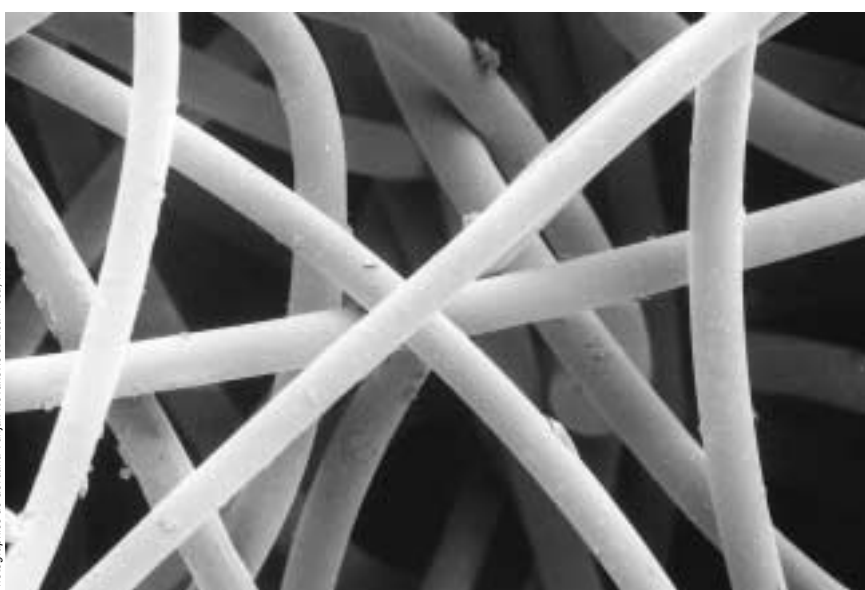
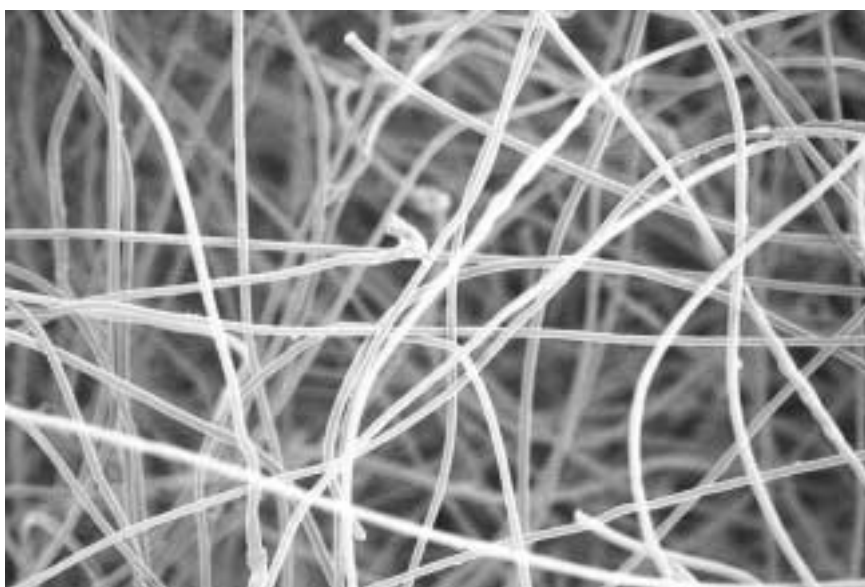
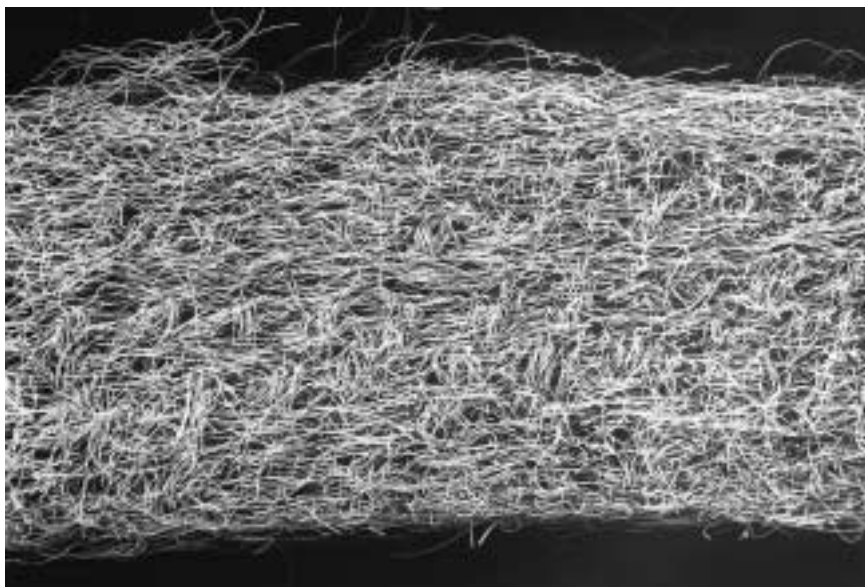
De même, des ostéoblastes fabriquent davantage de minéraux osseux quand ils sont cultivés sur des billes de collagène brassées dans un bioréacteur ; des artérioles artificielles, constituées de cellules endothéliales (qui tapissent les vaisseaux sanguins) et de cellules de muscles lisses, ont des propriétés mécaniques plus proches de celles des vaisseaux sanguins lorsqu'elles sont cultivées dans un milieu de croissance pulsé, qui exerce des contraintes analogues à celles qui sont engendrées par les battements cardiaques. Enfin, plusieurs équipes mettent au point des méthodes pour fabriquer des muscles striés et des muscles cardiaques, c'est-à-dire des tissus qui résistent aux stress physiques.

Tissus sur mesure

Comment régler le comportement de cellules cultivées ? La question est difficile, parce que les systèmes vivants sont complexes. Ainsi, le foie humain contient six types de cellules différents, organisés en réseaux microscopiques, les lobules. Dans chaque cellule, des centaines de réactions



2. CETTE VALVE CARDIAQUE ARTIFICIELLE, réalisée en plastique biodégradable, est «ensemencée» avec des cellules de parois de vaisseaux sanguins de mouton. Après implantation dans un mouton receveur, le plastique est dégradé et remplacé par des protéines naturelles, fabriquées par les propres cellules du receveur.



Photographies de Gordana Vunjak-Novakovic et Lisa Freed, MIT

biochimiques ont lieu simultanément, et l'activité biochimique d'une cellule dépend souvent de ses interactions avec d'autres cellules et avec le réseau de la matrice extracellulaire. Des hépatocytes produisent des quantités variables des diverses protéines selon l'adhérence du support sur lequel ils poussent. Pour obtenir un foie artificiel, on devra mieux maîtriser les conditions de culture des hépatocytes et des autres cellules du foie, afin d'optimiser leurs capacités à remplir leurs rôles physiologiques.

On devra aussi comprendre comment les organes et les tissus artificiels se réorganisent dans l'organisme où ils sont greffés. Les expériences ont montré que les tissus artificiels greffés stimulent parfois la croissance des cellules et des tissus du receveur ; parfois, ceux-ci remplacent même les polymères artificiels et les cellules transplantées. Ainsi, notre équipe a montré qu'une valve cardiaque, réalisée à partir de polymères de synthèse, de cellules épithéliales et de myofibroblastes d'agneau (les myofibroblastes sont des cellules qui participent à la cicatrisation) devenait plus résistante, plus élastique et plus mince après transplantation sur un mouton. Après 11 semaines, cette valve ne contenait plus de polymères ; elle s'était réorganisée et ne comportait plus qu'une matrice extracellulaire de mouton. Les signaux biochimiques et les facteurs de croissance qui commandent cette réorganisation demeurent en grande partie inconnus.

Ces observations font espérer que l'on parviendra à créer des matériaux biodégradables, qui ne forment pas de cicatrices. La plupart des matériaux utilisés comme support de tissus artificiels sont soit des matériaux synthétiques, tel le matériel de suture biodégradable, soit des matériaux naturels, tels le collagène et l'alginate (une substance dérivée d'algues qui forme des gels). Les matériaux de synthèse peuvent être construits sur mesure :

3. DES RÉSEAUX DE POLYMÈRE biodégradable (photographiés, de haut en bas, à des grossissements de plus en plus forts ; le grossissement est égal à 5 000 au milieu) sont utilisés comme supports de fabrication des organes et des tissus artificiels. Les biologistes cherchent de nouveaux matériaux afin de moduler les propriétés biologiques et physiques des produits fabriqués.

lors de leur fabrication, on peut régler leur résistance, leur vitesse de dégradation, leur microstructure ou leur perméabilité. En revanche, les cellules adhèrent en général mieux aux matériaux naturels.

Aujourd'hui, on cherche à combiner les avantages des deux types de matériaux. Certaines équipes fabriquent des polymères biodégradables aux activités biologiques proches de celles de matrices extracellulaires naturelles. L'un de ces polymères contient la séquence RGD, c'est-à-dire une partie d'une protéine de la matrice extracellulaire : la fibronectine. L'abréviation RGD décrit la composition en acides aminés de la séquence : arginine (R), glycine (G) et asparagine (D). De nombreux types de cellules adhèrent à la fibronectine en s'associant à la séquence RGD : les polymères qui contiennent cette séquence pourraient donc constituer un environnement plus naturel pour la croissance des cellules.

D'autres équipes tentent de créer des polymères conducteurs d'électricité, pour faire croître des nerfs artificiels. D'autres encore explorent des polymères qui gélifieraient rapidement : on constituerait ainsi des produits bioartificiels injectables qui serviraient, par exemple, à combler un os brisé.

De nombreux organes artificiels – en particulier les pancréas, les foies et les reins – ne subsisteront après greffage que s'ils sont bien irrigués par les vaisseaux sanguins. Aussi doit-on se préoccuper de stimuler la croissance de vaisseaux sanguins, ou angiogenèse, dans ces organes. Des biologistes ont déjà réussi à stimuler l'angiogenèse de tissus artificiels en recouvrant de facteurs de croissance le réseau de polymères qui porte ces tissus. On cherche aujourd'hui à mieux régler la libération et l'activité de ces facteurs de croissance, afin de former des vaisseaux sanguins aux endroits et aux moments appropriés.

Comment, enfin, conserver les tissus artificiels lors de leur transfert, du lieu de fabrication à la salle d'opération, puis pendant la transplantation ? Les chirurgiens savent que les lésions des organes transplantés apparaissent surtout pendant la reperfusion, lorsque le sang du receveur emplit l'organe greffé. La reperfusion provoque la formation de molécules

très réactives – les radicaux libres – qui endommagent les membranes cellulaires et détruisent les cellules. Pour éviter ces dégâts, les chirurgiens ajoutent au liquide de conservation des substances qui piègent les radicaux libres. On doit donc chercher des molécules protectrices adaptées aux tissus artificiels : elles éviteraient les lésions provoquées par la reperfusion ou par l'ischémie (le manque d'oxygène) qui se produit quand le débit sanguin est insuffisant. On étudie aussi les techniques de cryoconservation, afin de garder les organes et les tissus artificiels sous forme congelée, aussi longtemps que nécessaire ; on cherche à adapter les méthodes utilisées pour les cellules aux tissus et aux organes.

Évidemment, l'usage des tissus et des organes artificiels doit être réglementé. Les tissus et les organes artificiels comportent des cellules vivantes et, de ce fait, produisent des substances biologiques qui agissent comme des médicaments. L'administration américaine considère que les produits obtenus par ingénierie des tissus doivent subir la longue série des tests d'homologation appliqués aux médicaments ; la législation sur ces tissus artificiels devra être uniformisée au plan international quels que soient les obstacles à surmonter. Un jour viendra où l'on greffera des tissus et des organes artificiels, tout comme on réalise aujourd'hui des pontages coronariens.

Robert LANGER est professeur d'ingénierie chimique et biomédicale à l'Institut de technologie du Massachusetts. Joseph VACANTI est professeur de chirurgie à la faculté de médecine de l'Université Harvard et directeur du Laboratoire d'ingénierie des tissus et de fabrication d'organes de l'Hôpital général du Massachusetts.

Robert LANGER et Joseph P. VACANTI, *Tissue Engineering*, in *Science*, vol. 260, pp. 920-926, 14 mai 1993.

Robert LANGER et Joseph P. VACANTI, *Les organes artificiels*, in *Pour la Science*, novembre 1995.

M.J. LYSAGHT, N.A.P. NGUY et K. SUL-LIVAN, *An Economic Survey of the Emerging Tissue Engineering Industry*, in *Tissue Engineering*, vol. 4, n° 3, pp. 231-238, automne 1998.

La peau reconstruite

MARCELLE RÉGNIER • MARIE-JEANNE STAQUET

Aujourd'hui, on sait préparer des peaux de substitution qui contiennent tous les types de cellules de la peau. De plus en plus, on teste les substances cosmétiques et pharmacologiques sur ces modèles de peau.

La peau est un organe vital. Les lésions de la peau, tels les ulcères ou les escarres, sont invalidantes, et l'absence de peau sur de larges surfaces, notamment à la suite de brûlures graves, est mortelle. Pour éviter les risques de déshydratation et d'infection, tout autant que la douleur qui suivent une brûlure, on a mis au point des épidermes de culture que l'on greffe aux personnes brûlées. En laboratoire, on utilise des substituts qui ressemblent de plus en plus à la peau pour évaluer l'activité des nouvelles substances pharmaceutiques et cosmétiques. Nous avons mis au point des modèles qui ont un avantage notable : ils évitent de faire une partie des évaluations indispensables sur des modèles animaux ou sur des volontaires. Sur ces modèles, on peut suivre les cellules quasiment une à une et décrypter les mécanismes de différenciation cellulaire et de migration sous l'effet d'agents tels que le soleil ou des substances allergisantes.

Le revêtement cutané est constitué de l'épiderme, en contact avec le monde extérieur, et du derme, dont il est séparé par la membrane basale. En profondeur se trouve l'hypoderme, un tissu graisseux sous-cutané qui contient les adipocytes (les cellules qui stockent les graisses). L'épiderme est constitué de 90 pour cent de kératinocytes, cellules qui assurent le renouvellement cutané et la cicatrisation. Il contient aussi des structures spécialisées, tels les glandes sudoripares et sébacées, et les phanères (poils et ongles).

La couche cornée, superficielle, composée de kératinocytes vieillissants, dépourvus de noyaux et nommés cornéocytes, recouvre l'épiderme : elle constitue une barrière contre les agressions de

l'environnement. L'épiderme contient trois autres types de cellules : les mélanocytes produisent un pigment, la mélanine, qui détermine la couleur de la peau et protège contre les rayonnements du soleil ; les cellules de Langerhans, sentinelles immunitaires, capturent les substances étrangères et les transportent jusqu'aux lymphocytes *T* présents dans les ganglions ; les cellules de Merkel, minoritaires, sont généralement en contact avec les terminaisons nerveuses. Le derme est composé d'une matrice faite de fibres de collagène et d'élastine, synthétisées par les fibroblastes, les principales cellules de cette couche cutanée. Les vaisseaux sanguins, les glandes, les fibres nerveuses assurent à la peau ses fonctions tactiles et sensorielles.

Depuis une vingtaine d'années, on sait cultiver les kératinocytes en grande quantité : en 1975, une équipe américaine a réussi à faire survivre ces cellules en les plaçant en présence d'une couche de cellules dermiques nourricières prélevées sur des souris

et placées dans un milieu enrichi en facteurs de croissance. Elle a obtenu un épiderme stratifié, constitué de plusieurs couches de kératinocytes humains en culture. Ce substitut de l'épiderme se présente sous forme de lambeaux épidermiques (voir la figure 2).

Une patiente reconstruction

Aujourd'hui, on utilise de telles cultures de kératinocytes pour accélérer la cicatrisation des plaies des grands brûlés et des ulcères. Comme de nombreuses greffes, celles de l'épiderme sont rejetées quand les kératinocytes ne proviennent pas de la personne à traiter. Ainsi, en cas de brûlures graves, on prélève un lambeau de peau saine sur la personne brûlée, et l'on en fait la culture dans des conditions bien contrôlées pour obtenir des lambeaux d'épiderme suffisamment étendus pour recouvrir les plaies : à partir d'une biopsie de peau de deux centimètres

