

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 recourant 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

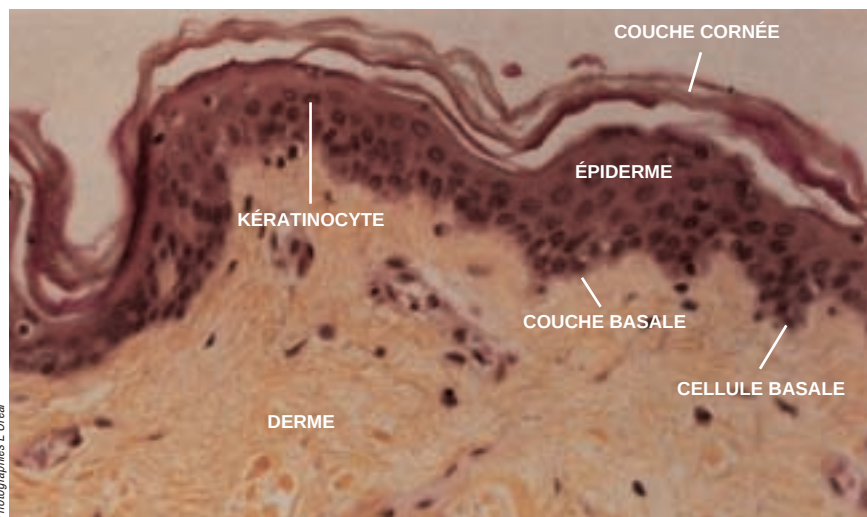
l'environnement. L'épiderme contient trois autres types de cellules : les mélanocytes produisent un pigment, la mélanine, qui détermine la couleur de la peau et protège contre les rayonnements du soleil ; les cellules de Langerhans, sentinelles immunitaires, capturent les substances étrangères et les 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



Photographies L'Oréal