

# Les cellules encapsulées

**MICHAEL LYSAGHT • PATRICK AEBISCHER**

*Des implants contenant des cellules vivantes, protégées du système immunitaire par une membrane en plastique, pourraient libérer dans l'organisme des molécules thérapeutiques.*

**E**n 1994, un chirurgien place une petite capsule en matière plastique dans la colonne vertébrale d'un homme qui souffre de douleurs continues. Cette capsule de cinq centimètres de long, fine comme le fil de fer d'un trombone, contient des cellules de veau qui sécrètent des antalgiques.

Les bio-ingénieurs qui ont conçu la capsule ont prévu que les antalgiques traverseront des pores minuscules et diffuseront dans la moelle épinière ; inversement, les nutriments et l'oxygène du liquide céphalo-rachidien pénétreront dans la capsule, pour alimenter les cellules. La membrane de la capsule, en matière plastique, doit bloquer les structures plus grosses, tels les anticorps et les cellules immunitaires : ainsi le système immunitaire ne détectera pas la présence des cellules de veau et il ne les détruira pas.

Ce dispositif doit bloquer les signaux de la douleur, qui se propagent à travers la moelle épinière, jusqu'aux centres de détection du cerveau. Cependant, l'expérience de 1994 a seulement vérifié que les cellules implantées survivent et libèrent leurs antalgiques pendant plusieurs mois. Son succès et celui des expériences qui ont suivi ont ouvert la voie à une vaste étude, aujourd'hui en cours, de l'antalgie. Mieux encore, les expériences ont montré que des cellules encapsulées pourraient traiter des maladies variées.

Après cinq ans de travail, l'intérêt des thérapies par cellules encapsulées (encore nommées thérapies par immuno-isolement ou bio-hybrides) semble justifié. Après l'implant antalgique, un système bio-hybride hépatique a été testé dans plusieurs centres

médicaux. D'autres thérapies par cellules encapsulées sont testées sur l'homme et sur de grands animaux, contre divers troubles : les maladies neurodégénératives de Parkinson et de Huntington, l'hémophilie, l'anémie ou le retard de croissance.

Dans la plupart des cas, on implante des cellules encapsulées dans des sites appropriés de l'organisme, mais parfois, comme dans le cas de la thérapie hépatique, les cellules encapsulées peuvent remplir leur fonction dans un dispositif externe, analogue à un système de dialyse rénale.

La thérapie par cellules encapsulées est prometteuse, parce qu'elle évite les inconvénients de l'implantation de cellules libres. Les cellules encapsulées peuvent assurer les fonctions de cellules lésées ou perdues, ou apporter les molécules que les cellules de l'organisme ne produisent pas.

Ces cellules encapsulées ne sont pas attaquées par le système immunitaire, de sorte qu'elles évitent les traitements immunosuppresseurs : les personnes traitées ne sont alors plus prédisposées aux infections, à certains cancers (lymphomes) ou aux lésions rénales.

La protection immunitaire assurée par les membranes en plastique permet aussi l'emploi de cellules animales en médecine. Celles-ci ne peuvent pas être greffées sans capsule, car les immunosuppresseurs n'évitent pas totalement le rejet des implants provenant d'autres espèces (xéno-greffes). L'utilisation de cellules animales compenserait la pénurie de tissus humains. Enfin, contrairement aux cellules libres, des cellules encapsulées pourraient être récupérées et éliminées rapidement, si nécessaire.

Les recherches sur les cellules encapsulées sont fondées sur les travaux de William Chick, des Laboratoires de recherche Joslin. Dans les années 1970, Chick s'intéressait au traitement du diabète insulino-dépendant. Souvent, cette maladie frappe des personnes jeunes : le pancréas ne fabrique plus d'insuline, alors que, chez les individus sains, il en produit proportionnellement à la concentration en glucose dans le sang. Les injections quotidiennes d'insuline sauvent des vies, mais elles ne reproduisent pas le rythme naturel de sécrétion d'insuline : les tissus sont exposés à de trop fortes concentrations en glucose, de sorte que, progressivement, la cécité et des lésions rénales apparaissent.

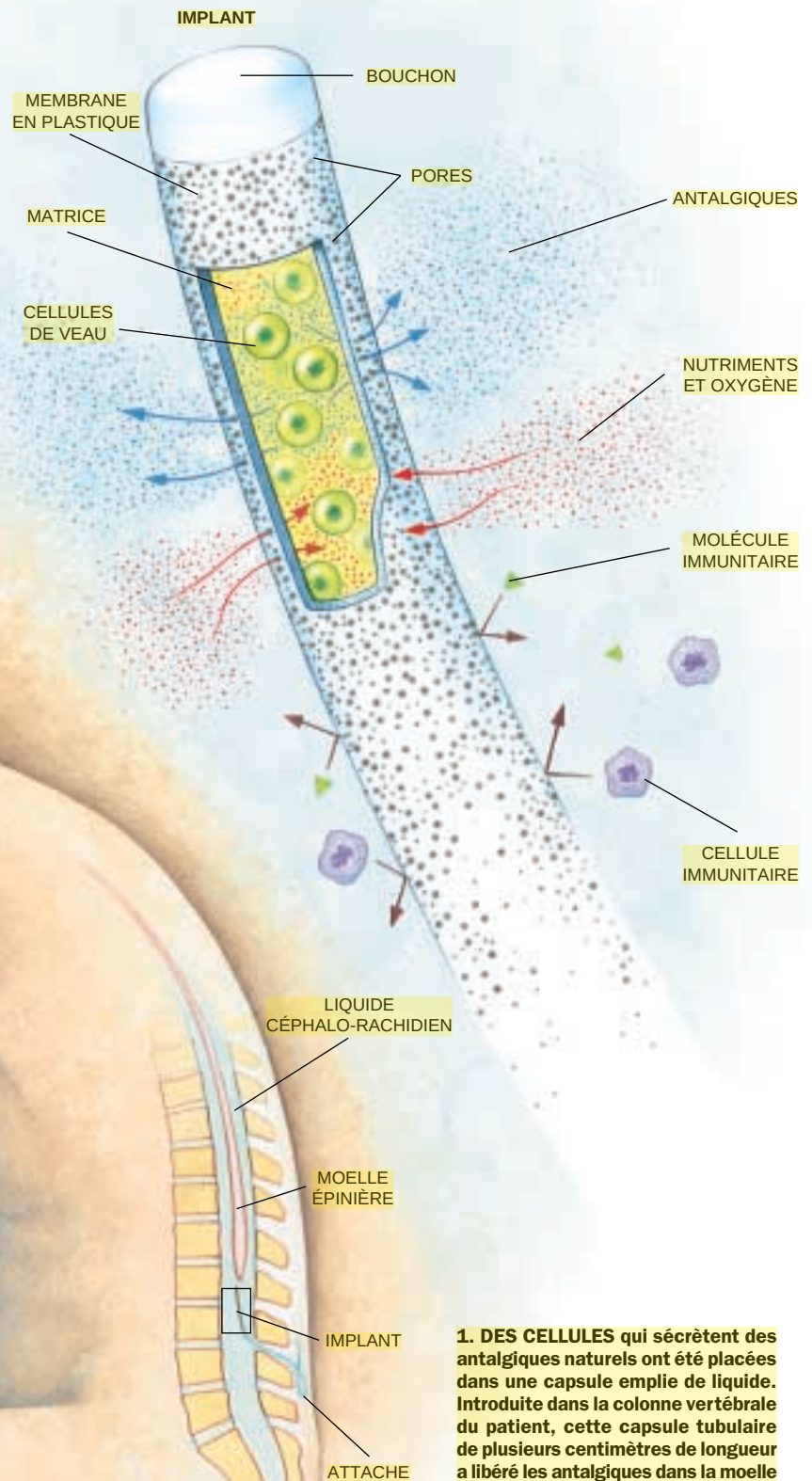
## Des capsules de toutes sortes

Chick pensait que des implants d'îlots (groupes de cellules) pancréatiques encapsulés auraient un triple avantage : ils produiraient de l'insuline en quantité adaptée aux besoins de l'organisme à chaque instant ; les capsules éviteraient l'administration d'immunosuppresseurs ; on pourrait implanter des cellules animales, notamment des cellules de porcs (à partir desquelles l'industrie pharmaceutique a produit de l'insuline).

Depuis le milieu des années 1970, les études sur des rongeurs ont confirmé l'intuition de Chick, mais divers obstacles techniques s'opposent encore au traitement du diabète par immuno-isolement. Décédé en 1998, Chick ne verra pas le fruit de ses efforts, mais de nombreux patients lui devront sans doute bientôt la santé.

Les divers types d'implants encapsulés ont tous les mêmes éléments de

base : des cellules capables de sécréter des substances utiles sont placées dans une matrice limitée par une membrane poreuse. On sait aujourd'hui que les implants doivent être placés à moins de 0,5 millimètre des vaisseaux sanguins ou d'autres sources de nutrition pour fonctionner correctement.



**1. DES CELLULES** qui sécrètent des antalgiques naturels ont été placées dans une capsule emplies de liquide. Introduite dans la colonne vertébrale du patient, cette capsule tubulaire de plusieurs centimètres de longueur a libéré les antalgiques dans la moelle épinière des patients traités. Les antalgiques traversent la capsule par les pores minuscules du plastique. Les nutriments (de petites molécules) et l'oxygène empruntent aussi ces pores pour entrer dans la capsule, mais les cellules immunitaires et les anticorps ont été bloqués.

Les premiers dispositifs à cellules encapsulées étaient extracorporels : on les a testés pour traiter le diabète chez des rats. La circulation sanguine est déviée vers un tube en plastique. L'enceinte contenant les cellules thérapeutiques entoure un segment poreux du tube. Lorsque le sang traverse le tube, il absorbe les substances sécrétées par les cellules thérapeutiques, tandis qu'il leur fournit des nutriments et de l'oxygène. Dans le cas des îlots pancréatiques, la concentration en glucose dans le sang détermine la quantité d'insuline libérée. Dans d'autres cas, les cellules sécrètent régulièrement un produit. Les dispositifs de dérivation sont surtout destinés à des applications externes, car leur greffe impose une opération chirurgicale, ainsi que l'administration à long terme d'anticoagulants pour empêcher la formation de caillots dans le tube ; en outre, une rupture du tube provoquerait une hémorragie interne.

À la fin des années 1970, un autre système, moins invasif, de «microencapsulation» a été mis au point. Pour fabriquer des microcapsules, on met un îlot pancréatique d'environ 1 000 cellules dans une goutte de solution aqueuse de polymères électriquement chargés ; puis on plonge la goutte dans une solution de polymères de charge opposée. En réagissant, les polymères forment une enveloppe autour de la goutte, de 0,5 millimètre de diamètre environ. Les microcapsules sont de fabrication rapide, mais leur utilisation chez l'homme présente des inconvénients : elles sont fragiles, difficiles à retrouver après implantation, et il en faut trop pour corriger une maladie.

Les macrocapsules préformées semblent préférables. Une fois fabriquées, elles sont remplies d'une matrice contenant toutes les cellules nécessaires au traitement. Par leur forme et leur taille, elles ressemblent à une pièce de un franc, à une baleine de col de chemise ou à un tube. Chez l'homme, on utilise le plus souvent des tubes scellés de plusieurs centimètres de longueur et dont le diamètre est compris entre 0,5 et 1 millimètre. Grâce à leur armature interne, les macrocapsules sont beaucoup plus résistantes et plus durables que les microcapsules. Elles sont aussi plus fiables, car on peut tester leur étanchéité avant l'implantation et les retrouver



**2. LES CAPSULES TUBULAIRES** où on loge des cellules (ici, en coupe, une capsule vide) ont une enveloppe qui a la structure d'une mousse.

en cas de problème. Certaines macrocapsules sont même conçues pour être remplies de nouveau une fois qu'elles sont dans l'organisme. En revanche, leur capacité est limitée à cinq millions de cellules environ pour les tubes et à 50 ou 100 millions pour les disques, ce qui n'est pas toujours suffisant. On ne peut les faire plus grosses sans risque de rupture, et leurs bords plus courbés sont parfois le siège d'une dégénérescence fibreuse, qui peut bloquer les pores de la capsule.

Les fabricants de systèmes bio-hybrides cherchent à créer des pores qui soient assez petits pour prévenir une invasion de cellules ou de molécules immunitaires, mais assez grands pour laisser passer les nutriments, l'oxygène et les protéines sécrétées par les cellules implantées. Aujourd'hui, les pores ont des tailles trop variées, de sorte que certaines molécules immunitaires traversent la capsule, mais ce phénomène est en général trop limité pour être gênant.

## Des cellules immortelles

Jusqu'à la fin des années 1980, la plupart des dispositifs bio-hybrides contenaient des cellules primaires, c'est-à-dire prélevées à un organisme donneur. Toutefois, la technique des cellules primaires ne permet pas des études sur de grands animaux et sur l'homme, car on s'en procure alors difficilement. De surcroît, on aurait dû vérifier, pour chaque donneur, que l'utilisation de ses cellules ne présentait aucun risque. Ainsi, au début des années 1990, certaines équipes ont

commencé à s'intéresser aux lignées cellulaires. Ces cellules sont immortelles, se divisent sans cesse et se multiplient rapidement en culture, sans perdre leur aptitude à produire des substances utiles, contrairement aux cellules primaires, qui se répliquent peu en culture. Pour fabriquer une lignée cellulaire, on doit modifier des cellules primaires, mais, ensuite, l'apport de cellules pour les transplantations est continu.

Depuis 1991, nos travaux montrent l'intérêt des lignées de cellules pour les thérapies par organes bio-hybrides. Nous nous sommes intéressés à la maladie de Parkinson, caractérisée par l'absence de dopamine dans une structure du cerveau appelée substance noire. Afin d'étudier la maladie chez des animaux, nous avons reproduit ce symptôme en détruisant leurs cellules productrices de dopamine. Puis nous avons greffé aux animaux malades des cellules qui sécrètent de la dopamine, issues de la lignée PC-12, créée à partir d'une tumeur surrénale de rongeur. Les symptômes ont disparu chez de nombreuses espèces, notamment chez les primates.

Les cellules n'ont pas proliféré de manière incontrôlée, puisque leur nombre total n'a pas dépassé la capacité de l'implant. En outre, les études ont montré que, si des cellules immortelles s'échappaient de leur capsule, elles n'engendreraient probablement pas de tumeur cancéreuse, comme on l'avait craint tout d'abord : l'immortalisation d'une cellule n'est qu'une étape vers le cancer. Pour être cancéreuses, des cellules doivent devenir capables d'envahir un tissu voisin, de mettre en place leur propre système de vascularisation et de se disséminer vers des sites éloignés. De plus, le risque d'apparition de tumeurs n'existe que lorsque les cellules immortelles greffées proviennent de l'espèce du receveur. Dans le cas des xénogreffes, des expériences avec des cellules de rat non encapsulées, de type PC-12, implantées dans le cerveau de primates, ont montré qu'aucune tumeur n'apparaît ; les cellules greffées ont été rapidement détruites par le système immunitaire du receveur. Les lignées de cellules semblent donc utilisables dans les traitements par immuno-isolement.