

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 «micro-encapsulation» 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.

Le succès des études sur les lignées cellulaires ouvre des perspectives intéressantes en thérapie génique : on pourra utiliser des cellules génétiquement modifiées, car des cellules qui se divisent incorporent davantage les gènes étrangers ; elles ont donc plus de chances de fabriquer des protéines thérapeutiques que des cellules ordinaires. Suivant le protocole classique, on prélève des cellules au patient, on y insère les gènes choisis,

puis on favorise la multiplication des cellules ainsi modifiées, avant de les réintroduire dans l'organisme du patient. On espère alors que les protéines codées par les gènes introduits seront fabriquées en quantité suffisante, mais on n'a aucune certitude. Avec les capsules de cellules génétiquement modifiées, en revanche, on peut évaluer l'effet de la modification génétique avant de mettre les implants en place.

Les lignées de cellules destinées aux thérapies bio-hybrides doivent-elles provenir d'animaux ou d'hommes ? Pour les cellules primaires, prises à des donneurs, la question ne se pose pas : ce sont toujours des cellules animales, parce que les donneurs humains manquent. D'autre part, certains chercheurs préfèrent les lignées d'origine animale, parce que, si des cellules s'échappaient des capsules, elles seraient rapidement

L'assistance hépatique

Les systèmes à cellules encapsulées ne sont pas tous des implants : ceux qui sont testés pour l'assistance hépatique fonctionnent à l'extérieur de l'organisme. Ils permettent de maintenir les patients en vie jusqu'à ce qu'une greffe soit possible. Le dispositif présenté ici a été mis au point par l'équipe de Claudy Mullon, de la Société *Circe Biomedical* et celle d'Achille Demeatriou, du Centre médical Cedars-Sinai.

Cette machine pompe le sang du malade et fait passer sa partie liquide (le plasma) dans une colonne de charbon, qui élimine certaines toxines. Après oxygénation, le plasma passe dans une enceinte contenant les hépatocytes (cellules hépatiques de porcs). Dans l'enceinte, le plasma traverse plusieurs tubes poreux entourés par le milieu contenant les hépatocytes. Les toxines du plasma diffusent vers ces derniers, qui les transforment en substances inoffensives. Après purification, le plasma est remélangé aux cellules sanguines et réinjecté dans l'organisme du patient.

