

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,

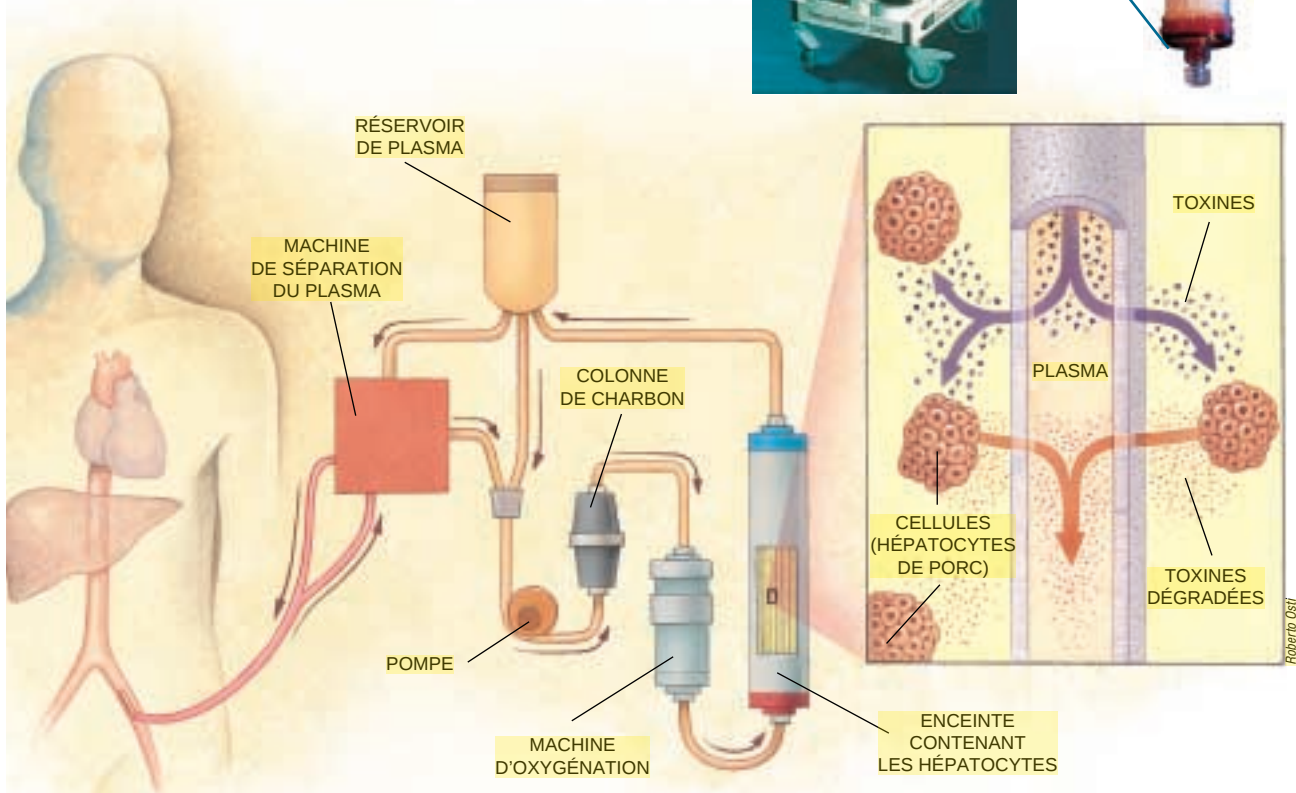
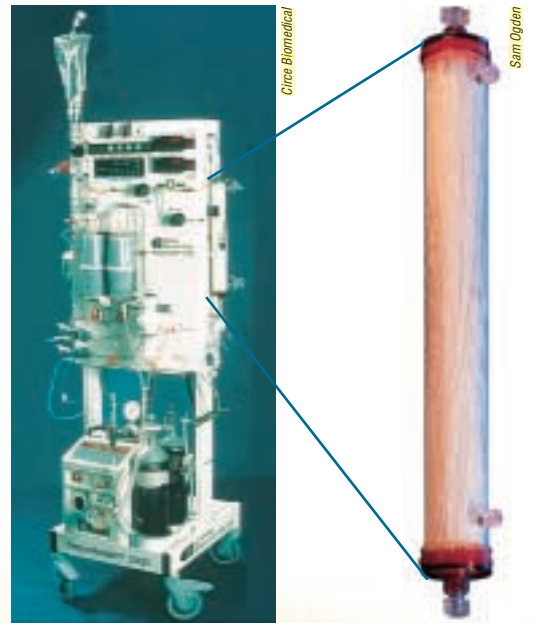
puis on favorise la multiplication des cellules ainsi modifiées, avant de les réintroduire dans l'organisme du patient. On espère alors que les protéines codées par les gènes introduits seront fabriquées en quantité suffisante, mais on n'a aucune certitude. Avec les capsules de cellules génétiquement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



détruites par le système immunitaire. En outre, on peut équiper des cellules animales de gènes humains codant des protéines thérapeutiques. Les lignées d'origine humaine ont d'autres avantages : leurs cellules s'adaptent mieux à l'intérieur des capsules que les cellules animales et l'on ne risque pas de transférer des virus pathogènes des animaux à l'homme. Quelle que soit l'origine des cellules, on pourrait les modifier, de sorte que l'apparition d'une reconnaissance immunitaire soit rapidement déclenchée si des cellules s'échappaient de leur implant.

Les cellules encapsulées, génétiquement modifiées ou non, servent souvent à sécréter des protéines thérapeutiques, mais si ces protéines sont injectables, pourquoi les implanter ? Parce que l'endroit où l'injection est nécessaire est parfois inaccessible, par exemple dans une tumeur ou dans le cerveau, protégé par une membrane qui bloque l'accès à certaines substances du sang. Certaines protéines sont trop instables pour être injectées en continu par des pompes. Enfin, les injections ne reproduisent pas le rythme naturel de sécrétion des protéines, ce qui est parfois gênant, comme pour le diabète.

Les essais cliniques

Alors que les premiers essais cliniques utilisent des cellules primaires, les dispositifs bio-hybrides du futur contiendront certainement des cellules génétiquement modifiées. Pour le traitement de la douleur chronique, par exemple, nous avons utilisé des cellules prélevées à des veaux qui avaient été élevés dans des conditions contrôlées. Après avoir extrait les cellules chromaffines des glandes surrénales (ces cellules sécrètent naturellement des antalgiques), nous avons purifié trois millions de cellules environ, nous les avons mises dans une capsule tubulaire scellée à chaque extrémité et reliée à une attache qui permettait la récupération en cas de besoin. Puis nous avons implanté les capsules dans la colonne vertébrale de patients, lors d'une intervention chirurgicale peu invasive. Au milieu des années 1990, nos collègues chirurgiens ont montré que ces implants fonctionnaient pendant plusieurs mois et ils ont noté



Patrick Aubischer

3. CE PETIT TUBE renferme des cellules de hamster. Il a été retiré de la colonne vertébrale d'un patient après 17 semaines : les cellules sécrétaient encore une protéine thérapeutique, et la surface du dispositif d'encapsulation était intacte. Ces résultats laissent espérer que les implants de cellules animales pourront fonctionner pendant plusieurs mois.

les indices d'un effet antalgique : plusieurs patients souffraient moins et avaient réduit leur consommation de morphine. Cependant, comme ces expériences ne comparaient pas le groupe traité à un groupe non traité, nous ne sommes pas sûrs que le traitement soit réellement efficace. Un essai clinique sur plus de 100 patients déterminera le degré d'atténuation de la douleur.

Les premiers résultats montrent que des cellules encapsulées d'origine animale survivent pendant plusieurs mois dans le système nerveux central de sujets qui ne prennent pas d'immunosuppresseur (alors qu'aucune cellule animale transplantée chez l'homme n'a survécu sans encapsulation, même lorsqu'on administrait massivement des immunosuppresseurs au patient).

Le dispositif d'assistance hépatique est une autre application bien testée des implants de cellules primaires animales encapsulées. Dans un foie sain, des cellules nommées hépatocytes dégradent les toxines. Lorsque le foie ne fonctionne pas correctement, ces toxines s'accumulent jusqu'à atteindre une concentration

létale. Les transplantations hépatiques sauvent des vies, mais beaucoup de patients meurent parce que l'on ne dispose pas d'organe compatible avec leur type tissulaire. Les systèmes hépatiques bio-hybrides pourraient assurer les fonctions de détoxification jusqu'à ce qu'une possibilité de greffe se présente. Cette thérapie «passe-elle» utilise un appareil vasculaire externe : on pompe le sang du patient vers une enceinte fermée, où une suspension d'hépatocytes de porc dégrade les toxines qu'il contient ; le sang régénéré retourne ensuite dans l'organisme (voir l'encadré de la page précédente). Contrairement à l'implant antalgique, qui ne délivre que quelques milligrammes d'antalgiques mais fonctionne pendant des mois ou des années, un dispositif hépatique extracorporel contient de 20 à 200 grammes d'hépatocytes et n'a pas besoin d'avoir une autonomie supérieure à 24 heures.

Lors d'une première étude de près de 40 patients, qui souffraient de problèmes hépatiques risquant d'entraîner leur mort, le dispositif a fonctionné comme on l'espérait. Ces résultats, publiés en 1998, sont à l'origine du développement de la technique aux États-Unis et en Europe. Les espoirs sont grands. Dans le cas de graves lésions hépatiques dues à une absorption excessive de paracétamol, le système pourrait assurer la détoxification jusqu'à la régénération du foie.

Les biologistes se préoccupent de l'état des cellules animales utilisées : ne contiennent-elles pas des gènes de virus inconnus, dangereux pour le receveur ? Des méthodes de dépistage rigoureuses garantissent l'absence de pathogènes déjà identifiés et, jusqu'ici, les membranes d'encapsulation semblent infranchissables pour les virus animaux. D'ailleurs, aucun patient n'a contracté d'infection, même bénigne, par l'intermédiaire des cellules d'un donneur. Cependant, la vigilance reste indispensable.

Les essais cliniques de thérapies géniques par cellules encapsulées ont également commencé, mais ils sont moins avancés. Deux petites études de traitements des maladies du système nerveux central ont été réalisées. Le premier essai clinique avec des cellules génétiquement modifiées portait sur le traitement de la sclérose amyotrophique