

latérale : cette maladie dégénérative se caractérise par l'altération des cellules nerveuses qui contrôlent les muscles. En 1996, six patients ont reçu des implants qui comprenaient des cellules d'une lignée dérivée de reins de hamsters nouveau-nés. On avait ajouté à ces cellules un gène qui code le facteur neurotrophique ciliaire, afin de retarder la détérioration des neurones. Le protocole d'implantation de la capsule tubulaire dans la colonne vertébrale était voisin de celui que nous avons décrit pour le traitement des douleurs chroniques. Les cellules ont survécu et libéré pendant trois mois assez de facteur neurotrophique ciliaire pour que celui-ci soit détecté dans le liquide céphalo-rachidien. La progression de celle-ci n'a pas été retardée, mais le test était trop court et portait sur trop peu de sujets pour fournir un résultat fiable. Si l'on trouvait le ou les gènes permettant de traiter la sclérose amyotrophique latérale, l'encapsulation des cellules serait un bon moyen de les amener jusqu'au système nerveux.

L'équipe de Marc Peschanski teste aujourd'hui des implants où l'on a placé la même lignée cellulaire sur des patients atteints de la maladie de Huntington, qui tue certaines cellules cérébrales. Cette fois, les capsules ont été implantées dans les ventricles cérébraux (des espaces remplis de fluide céphalo-rachidien, à l'intérieur du cerveau). Ce protocole de thérapie génique vient juste de commencer. Avec d'autres expériences sur l'animal, il révélera les performances de l'immuno-isollement comme technique d'administration de la thérapie génique (voir l'encadré de la page suivante).

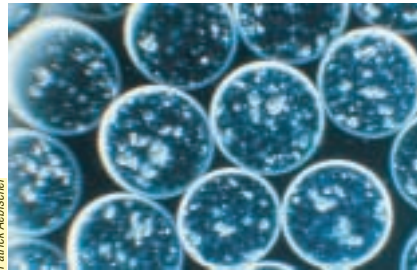
Le défi du diabète

Puisque les recherches sur l'immuno-isollement sont prometteuses dans de nombreux domaines, pourquoi le traitement du diabète ne progresse-t-il pas également ?

Après les succès de Chick et de ses collègues, qui ont réussi à traiter le diabète chez les rongeurs en 1977, une dizaine de laboratoires ont reproduit leurs résultats avec différents types d'implants. Néanmoins, la thérapie bio-hybride, fondée sur les îlots pancréatiques, a donné des résultats médiocres chez les espèces plus

MICROCAPSULES

Capacité : 1 000 à 5 000 cellules



Patrick Aebischer

MACROCAPSULES

Capacité : 1 000 000 à 100 000 000 cellules



Theracofit



Cytotherapeutics

DISPOSITIFS EXTRACORPORELS

Capacité : plus de 1 000 000 000 cellules

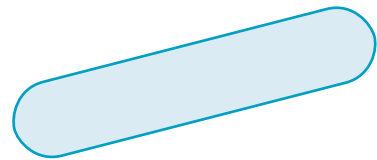


Circa Biomedical



TAILLE RÉELLE :

500 micromètres de diamètre



TAILLE RÉELLE :

5 cm × 1 cm × 500 micromètres



TAILLE RÉELLE :

5 à 7 cm × 800 micromètres

TAILLE RÉELLE :

Capsule : environ 7 cm de large
Tube : environ 6 mm de diamètre

4. LES SYSTÈMES D'ENCAPSULATION ont des tailles et des formes variées.

Les microcapsules (*en haut*) sont de minuscules sphères en plastique qui enferment du liquide et des cellules. Les macrocapsules, de quelques centimètres de long, sont préformées avant d'être remplies par un petit tube, visible sur l'implant du haut, qu'on enlève avant l'implantation. Le fil bleu, sur la photographie inférieure, est une partie de l'attache. Des dispositifs de dérivation plus grands font passer le sang par un tube en plastique entouré par une enceinte en forme d'anneau, remplie de cellules thérapeutiques. Celui qui est photographié ici peut être implanté. Sur la droite, les silhouettes indiquent les tailles réelles.

Dessins de Laurie Grace

Les thérapies géniques en cours

Les maladies énumérées ici pourraient être soignées par des implants de cellules encapsulées génétiquement modifiées. Ces cellules

seraient dotées d'un gène qui leur permettrait de libérer la protéine thérapeutique correspondante sur le site biologique où elle est utile.

MALADIES	GÈNES	IMPLANTS
Sclérose latérale amyotrophique (ALS)	Facteur neurotrophique ciliaire (CNTF) : protège les neurones de la mort	Dans la moelle épinière : la phase I des essais sur l'homme, vérifiant l'innocuité sur un petit nombre de sujets, est terminée.
Maladie de Huntington	CNTF	Dans un ventricule cérébral : en phase I des essais sur l'homme.
Maladie de Parkinson	Facteur neurotrophique glial : protège les neurones sécrétant de la dopamine.	Dans un ventricule cérébral : étudié chez les primates.
Anémie	Érythropoïétine (EPO) : glycoprotéine plasmique qui stimule la production des globules rouges.	Sous-cutané : étudié chez des primates et des rongeurs.
Hémophilie	Facteur VIII ou facteur IX de la coagulation	Sous-cutanés : étudiés chez des chiens et des rongeurs.
Nanisme	Hormone de croissance humaine (HGH) : stimule la croissance de l'organisme.	Sous-cutané : étudié chez des porcs et des rongeurs.
Diabète non insulino-dépendants	Peptide 1 de type glucagon (GLP-1) : stimule la libération d'insuline.	Sous-cutané : étudié chez des rongeurs.
Dégénérescence maculaire	CNTF	Oculaire : étudié chez les rongeurs.

grandes, tels les chiens, les singes et les hommes.

Pour traiter des individus diabétiques, on devrait leur implanter environ 700 000 îlots, soit deux milliards de cellules bêta productrices d'insuline. C'est 1 000 fois plus que ce que l'on a déjà encapsulé. Pour traiter des souris, 500 îlots suffisent ; on les extrait manuellement du pancréas de souris saines. Cependant, le prélèvement de 700 000 îlots à la main, ou même par des techniques semi-automatiques, est difficile. Le grand nombre d'îlots nécessaires pose un autre obstacle : dans les pancréas naturels, chaque îlot a son propre système vasculaire, alors que, dans les capsules, les îlots supportent mal leur environnement. L'implantation de pancréas artificiels fondés sur des îlots encapsulés serait probablement un échec.

Les lignées de cellules résoudre-elles le problème ? Plusieurs équipes modifient des cellules pour leur faire sécréter de l'insuline en réaction aux signaux complexes qui activent les pancréas sains. On vise la création de cellules qui produiraient plus d'insuline

que les cellules normales et qui pourraient donc être implantées en nombre inférieur. Elles seraient adaptées à la survie dans l'environnement pauvre en nutriments et en oxygène des capsules. Il y a cinq ans, on croyait impossible la fabrication de telles cellules, mais les progrès réalisés en biologie cellulaire et moléculaire ont redonné de l'espoir.

Il faudra environ cinq ans pour que des lignées de cellules sensibles au glucose soient testées sur de grands animaux. Ensuite, les progrès jusqu'aux

essais cliniques devraient être rapides. Certains collègues sont plus optimistes que nous, d'autres restent prudents, mais tous considèrent que la mise au point d'un pancréas artificiel ou bio-hybride est une priorité. D'autres applications de la thérapie bio-hybride apparaîtront également. Pendant les 20 prochaines années, elle dépassera le stade de la recherche pour jouer un rôle clé dans le traitement de certaines maladies humaines parmi les plus réfractaires et les plus invalidantes.

Michael LYSAGHT est professeur à l'Université Brown et président du Centre de médecine cellulaire de Rhode Island. Patrick AEBISCHER est directeur du Centre de thérapie génique de l'Université de Lausanne.

P. AEBISCHER et M.J. LYSAGHT, *Immunoisolation and Cellular Xenotransplantation*, in *Xeno*, vol. 3, n° 3, pp. 43-48, juin 1995.

Robert P. LANZA, David K.C. COOPER et William L. CHICK, *Les xénotrans-*

plantations, in *Pour la Science*, septembre 1997.

Robert P. LANZA, Robert LANGER et William L. CHICK, *Principles of Tissue Engineering*, R.G. Landes Company, 1997.

D.F. EMERICH et al., *Treatment of Central Nervous System Diseases with Polymer-Encapsulated Xenogeneic Cells*, in *Cell Transplantation for Neurological Disorders*, sous la direction de Thomas B. Freeman et Hakan Widner, Humana Press, 1998.