

Les organes artificiels

DAVID MOONEY • ANTONIOS MIKOS

Faute d'organes que l'on peut greffer, on construit des organes vivants, en partie synthétiques.

Chaque jour, des milliers d'individus sont hospitalisés en raison d'une défaillance d'un de leurs organes vitaux. La majorité d'entre eux meurent, faute d'organes à transplanter. En France, seuls 50 pour cent des patients qui avaient besoin d'une greffe cardiaque en ont bénéficié en 1998. Les foies, les reins et la peau sont également en quantités insuffisantes. Aujourd'hui on répare plus facilement les véhicules accidentés que leur conducteur, parce qu'on ne dispose pas, pour les êtres vivants, de pièces de rechange. La création de tissus ou d'organes d'origine humaine, nommés néo-organes, devrait bouleverser la chirurgie des prochaines décennies.

On envisage ainsi d'injecter des molécules, par exemple des facteurs de croissance, à l'intérieur d'une blessure afin de provoquer la migration des cellules du patient vers la zone lésée, leur spécialisation, et ainsi la régénération du tissu. On envisage aussi de greffer des structures en polymère biodégradable comprenant des cellules,

celles du patient ou celles d'un donneur. Après la transplantation, les cellules se diviseraient, envahiraient la structure, tandis que les polymères artificiels se dégraderaient ; on obtiendrait ainsi un néo-organe.

La fabrication de ces néo-organes se fonde sur les progrès fondamentaux de la biologie et de la physique des matériaux.

On est encore loin des prouesses techniques dépeintes dans les œuvres de science-fiction, mais l'ingénierie des tissus est déjà en œuvre dans certains hôpitaux : on fabrique de la peau, du cartilage, de l'os, des ligaments et des tendons ; on progresse vers la confection d'organes complexes composés de plusieurs types de cellules, tels que les foies, les reins, les seins, les vessies et les intestins. Les études d'embryologie démontrent la faisabilité de l'entreprise et révéleront comment commander l'organogenèse et la différenciation cellulaire.

L'utilisation de composés qui déclenchent la réparation des tissus est la première voie explorée. On sait que le

comportement des cellules est guidé par des composés biochimiques lors des cicatrisations et des régénérations.

Une pincée de protéine

En 1965, à l'Université de Californie, Marshall Urist a observé la formation d'un nouveau tissu osseux chez des animaux à qui il avait injecté de l'os pulvérisé. Cette observation conduisit à l'identification des protéines morphogénétiques osseuses (BMP) responsables de cette activité ; puis les biochimistes ont identifié les séquences d'ADN qui codent ces protéines. Aujourd'hui, plusieurs sociétés produisent les protéines morphogénétiques osseuses humaines en cultivant des cellules de mammifères qui ont reçu les séquences isolées.

Les produits commercialisés sont testés dans plusieurs hôpitaux : on étudie leur faculté de régénération du tissu osseux pour la cicatrization des fractures aiguës traumatiques et pour l'accélération de la régénération des tissus périodontaux qui entourent l'os et qui sont responsables de sa croissance. La Société *Creative BioMolecules* a montré que la protéine morphogénétique osseuse BMP-7 est aussi efficace qu'une greffe osseuse à partir d'un os prélevé sur une autre partie du corps pour consolider des fractures de la jambes toujours ouvertes après neuf mois.

La régénération des tissus ne donne de bons résultats que si les nouveaux tissus sont bien irrigués par le sang qui les nourrit et qui les oxygène. Judah Folkman, de l'École de médecine de Harvard, a identifié des composés qui assurent la vascularisation des tissus alors qu'il cherchait à bloquer la croissance cellulaire des tumeurs cancéreuses.

En 1972, il a ainsi proposé d'asphyxier les tumeurs grâce à des inhibiteurs de la croissance des vaisseaux



1. UNE MATRICE EN FORME DE NEZ, en polymère synthétique (à gauche), est «ensemencée» avec des cellules nommées chondrocytes. Progressivement, ces cellules remplacent le polymère par du cartilage (à droite) et forment un implant que l'on peut greffer.

sanguins qu'elles fabriquent normalement pour se développer. Avec d'autres chercheurs, il a ensuite identifié des facteurs qui favorisent l'angiogenèse.

L'industrie pharmaceutique fabrique aujourd'hui ces molécules angiogénétiques. Des tests sur des animaux ont montré que ces composés provoquent la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins qui contournent les zones de blocage, par exemple dans les artères coronaires. Chez l'être humain, les essais cliniques à petite échelle sont en cours.

Cependant, des difficultés subsistent. Seuls les facteurs responsables de la croissance des os et des vaisseaux sanguins ont été caractérisés. Pour régénérer d'autres organes, tel le foie, on devra identifier les molécules nécessaires à leur développement et apprendre à les produire.

On devra également apprendre à utiliser ces molécules. Quelles concentrations conduisent à l'effet souhaité? Combien de temps faut-il exposer les cellules? Combien de temps les facteurs restent-ils actifs dans l'organisme? Pour des organes complexes, comment orchestrer l'administration des divers facteurs nécessaires? Les techniques de libération contrôlée de substances, par exemple avec des timbres transdermiques, contribueront certainement à résoudre ces questions.

Les polymères injectables sont des systèmes qui délivreront ainsi des molécules biologiquement actives. L'un d'entre nous (A. Mikos), avec Michael Yaszemski, de la clinique Mayo, et Alan Yasko, du centre Anderson de Houston, met au point de nouveaux polymères injectables et biodégradables pour des applications orthopédiques. Ces polymères, à l'état liquide quand ils sont injectés, comblent des anfractuosités irrégulières et durcissent en 10 à 15 minutes, conférant à la zone du squelette reconstituée des propriétés mécaniques semblables à celles de l'os qu'ils remplacent. Ils se dégradent ensuite en quelques semaines, de sorte que le tissu osseux vient se reconstituer à leur place.

Nous avons également étudié le traitement des déchaussements des dents

2. LE CORPS HUMAIN est davantage que la somme de ses parties, mais le remplacement des parties défaillantes allongera et améliorera l'existence.



Grant Jording

de l'os maxillaire par des hydrogels biodégradables et injectables. Les hydrogels sont des gels que l'on obtient à partir de polymères proches de la gélatine, mais qui présentent une quantité d'eau considérable. On leur incorpore des molécules qui contrôlent la fonction cellulaire et induisent la formation osseuse : ils forment une trame sur laquelle croît le nouvel os et évitent les cicatrices.

À l'Université du Michigan, Jeffrey Bonadio, Steven Goldstein et leurs collègues associent les concepts de thérapie génique et d'ingénierie des tissus : ils n'administrent pas directement les facteurs de croissance, mais insèrent les gènes qui les codent dans les cellules environnantes, à l'aide de plasmides (des boucles d'ADN). Les cellules de l'organisme traitent les plasmides comme leurs chromosomes et fabriquent les facteurs de croissance (voir la figure 6). Cependant, l'ADN plasmidique n'est pas inclus dans l'ADN des cellules, de sorte qu'il finit par être dégradé, et la synthèse du produit s'arrête. Chez l'animal, des plasmides ont induit avec succès la reconstitution osseuse, mais la durée de ces effets reste à l'étude.

Lonnie Shea et l'un d'entre nous (D. Mooney) ont récemment montré chez des animaux que des polymères tridimensionnels biodégradables garnis de plasmides libèrent ceux-ci lentement et servent de cadres à la formation du nouveau tissu. L'ADN pénètre dans les cellules adjacentes lorsqu'elles migrent vers le réseau de polymères. Les cellules expriment alors les protéines sélectionnées : la formation d'un tissu est mieux contrôlée. Les médecins



3. CETTE OREILLE ARTIFICIELLE EN CARTILAGE attend d'être implantée. Les bio-ingénieurs ont créé cette structure semi-artificielle à partir d'un polymère moulé.

devront maintenant apprendre à programmer l'intensité et la durée de production de molécules actives par les cellules qui captent les plasmides, afin de régler la formation de tissu.

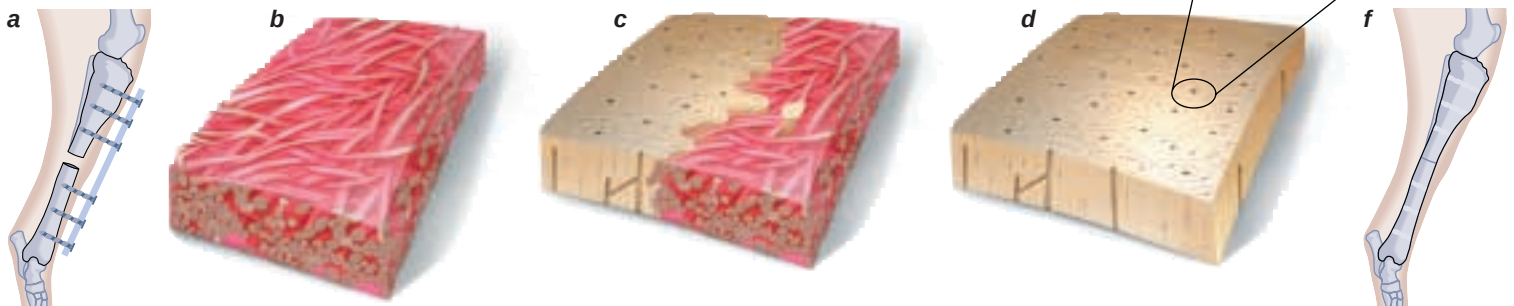
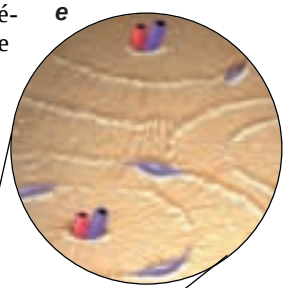
Une pincée de cellules

Le véritable objectif de l'ingénierie des tissus est encore plus ambitieux : on cherche à créer des néo-organes complets. La meilleure façon de faire croître des tissus et des organes est de faire confiance aux propriétés biochimiques de l'organisme. Dans les années 1970 et 1980, Ioannis Yannas, Eugene Bell et Robert Langer, de l'Institut de technologie du Massachusetts, ainsi que Joseph Vacanti, de l'École de médecine de Harvard, ont proposé de placer les cellules dans une matrice en trois dimensions et d'intégrer cette matrice dans l'organisme afin que la croissance se déroule dans cet environnement approprié plutôt que dans un environnement artificiel extérieur. Ce procédé est aujourd'hui testé sur quelques patients, notamment ceux atteints de plaies cutanées ou de lésions articulaires.

On commence par cultiver des cellules afin d'en obtenir un grand nombre, puis on les utilise pour ensemer une matrice constituée de polymères synthétiques ou de collagène, la protéine qui forme l'armature naturelle de la plupart des tissus. Cette matrice assure l'introduction des cellules dans l'organisme, et elle assure un environnement propice à la formation du tissu, dont elle guide le développement. On cherche aujourd'hui la méthodologie qui permettra de fabriquer n'importe quel organe. On espère identifier les règles du développement des organes afin de cultiver des organes *in vitro*. En cas d'urgence, les chirurgiens utiliseront ainsi les organes préalablement réalisés au lieu d'attendre pendant des semaines, voire des mois, le développement d'un nouvel organe *in vitro* ou *in vivo*, à l'aide de facteurs de croissance.

Une peau vivante est déjà utilisée, et d'autres produits sont en cours d'agrément. Les besoins en peau sont urgents : chaque année, 7 000 Français souffrent d'ulcères diabétiques, dont la cicatrisation est particulièrement difficile ; 15 000 autres subissent des prélèvements cutanés pour traiter des cancers de la peau ; et 3 000 bénéficient de greffes de peau pour brûlures graves.

Le cartilage est le deuxième tissu le plus demandé ; on l'utilise pour des applications orthopédiques, craniofaciales



4. ON FAIT CROÎTRE DU TISSU OSSEUX pour combler l'espace entre deux segments osseux. L'os fracturé d'un chien est maintenu par des broches (a). On place, entre les segments osseux, une matrice en polymère où l'on a placé des protéines qui stimulent la crois-

sance osseuse (b). Progressivement, cette matrice est envahie par du tissu osseux (c), à mesure qu'elle se dégrade (d). Les cellules (e) possèdent leur propre système d'irrigation (vaisseaux en rouge et bleu). L'os de la patte est cicatrisé (f).