

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.

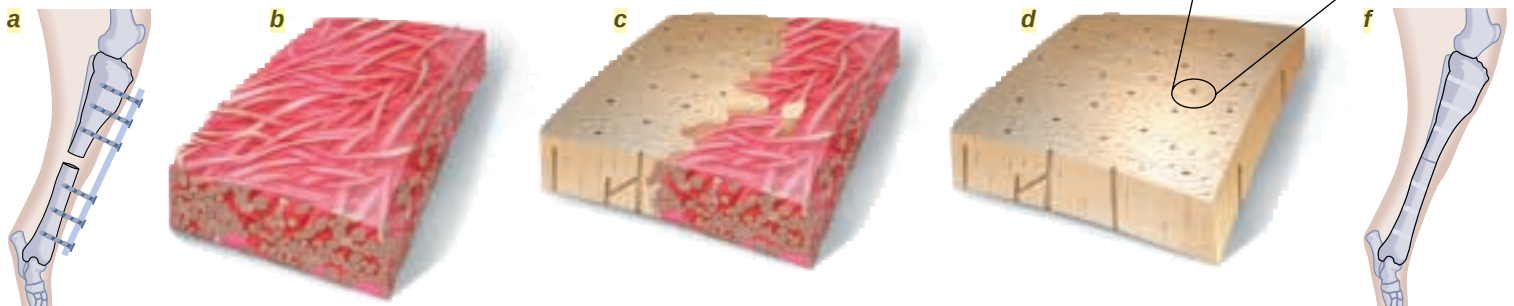
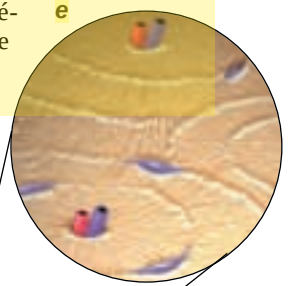
Une pincée de cellules

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.

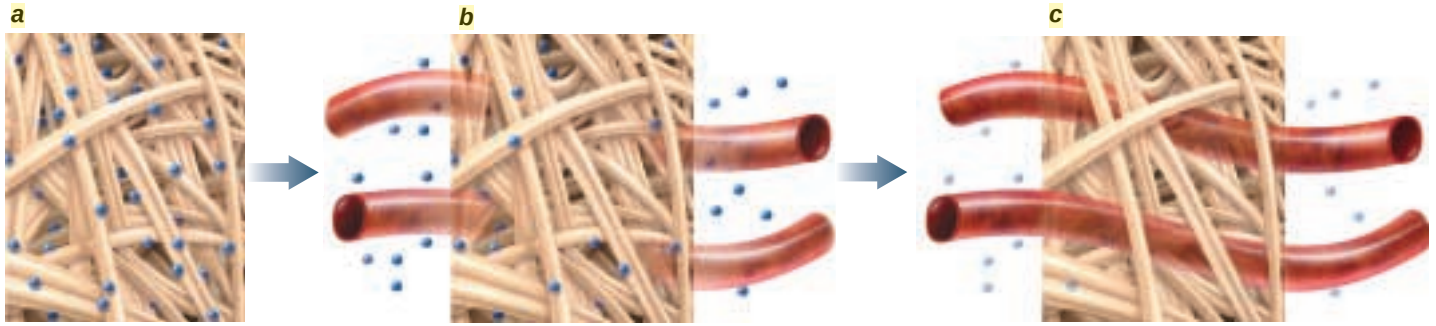
Le cartilage est le deuxième tissu le plus demandé ; on l'utilise pour des applications orthopédiques, craniofaciales



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).

VAISSEAUX FORMÉS GRÂCE À DES FACTEURS DE CROISSANCE



VAISSEAUX FORMÉS GRÂCE À DES IMPLANTS CELLULAIRES



5. LA VASCULARISATION D'UN NOUVEAU TISSU s'effectue de deux manières. D'une part, des facteurs de croissance (*points bleus*) inclus dans une matrice en polymère (*a*) diffusent dans l'environnement immédiat et favorisent la croissance des vaisseaux sanguins existants vers le polymère (*b*) ; les cellules qui se multiplient de chaque

côté se rejoignent et forment un seul vaisseau (*c*). D'autre part, des cellules endothéliales (*en mauve*) introduites dans le polymère (*d*) y prolifèrent, puis rejoignent le tissu naturel (*e*), où les nouveaux vaisseaux se combinent aux vaisseaux sanguins existants (*en rouge*) pour constituer un vaisseau continu (*f*).

et urologiques. Le cartilage disponible est insuffisant aux 130 000 opérations nécessaires annuellement en France pour réparer des articulations abîmées et pour effectuer 12 000 opérations de chirurgie réparatrice du visage et du crâne. Le cartilage a peu de besoins nutritifs et ne requiert pas la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins.

Certaines lésions traumatiques du cartilage du genou sont aujourd'hui traitées par du cartilage cultivé à partir des propres cellules du patient : on cultive d'abord des cellules prélevées au genou blessé, puis on les implante. Une régénération complète dure 12 à 18 mois. À l'Université de Worcester, Charles et Joseph Vacanti ont découvert comment fabriquer du cartilage en forme d'oreille, de nez ou de diverses autres formes.

À l'École de médecine de Harvard, Anthony Atala teste un traitement des désordres urologiques dus à un manque de tonicité musculaire, tels l'incontinence ou le reflux vésical, en prélevant des cellules qui synthétisent le cartilage du patient. Après multiplication *in vitro*, il les réimplante et augmente le volume de l'urètre ou des

uretères (aujourd'hui, ces pathologies sont traitées par une chirurgie complexe ou par des injections de collagène qui se dégrade rapidement).

L'un de nous (D. Mooney), avec Walter Holder et Craig Halberstadt, du Centre médical de Charlotte, a utilisé ces techniques pour résoudre le problème de la biocompatibilité des prothèses mammaires. Après culture des cellules prélevées dans la jambe ou dans la fesse, on remplace un sein cancéreux par une matrice de polymère biodégradable qui intègre les cellules. La croissance cellulaire, parallèlement à la dégradation de la matrice, forme un nouveau tissu. Ce dernier ne contient pas les divers types de cellules qui constituent un sein véritable, mais on évite ainsi les prothèses mammaires synthétiques.

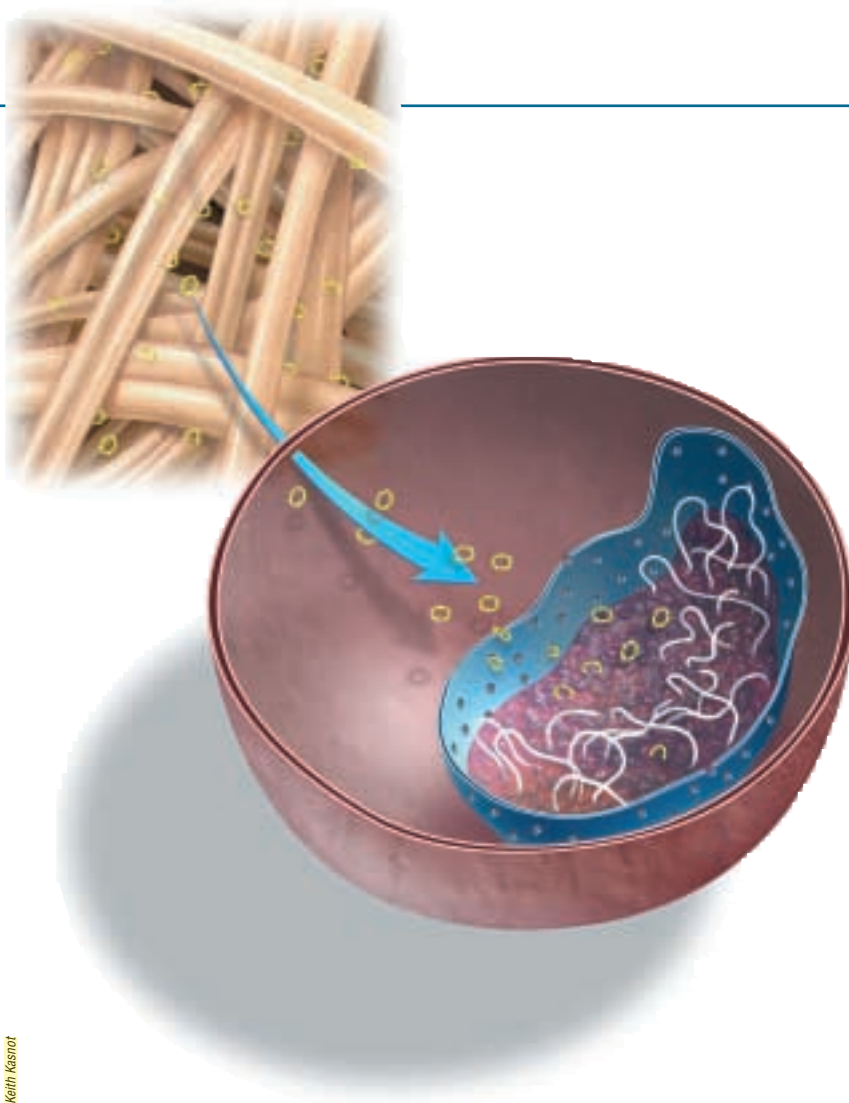
Les succès obtenus lors de tests avec des animaux font penser que l'on parviendra même à réaliser des néo-organes de grande taille, composés d'un ou de plusieurs types de cellules. L'un de nous (A. Mikos) a récemment fait croître du tissu osseux sur des polymères biodégradables en transplantant des cellules prélevées dans la moelle osseuse. De

plus, les cellules transplantées constituent un nouveau mode d'administration de facteurs de croissance, car elles en produisent localement.

Recettes à venir

Plus les néo-organes sont gros, plus leur réalisation est difficile. Nous l'avons vu, les tissus volumineux doivent être bien irrigués. On peut naturellement placer des cellules nécessaires et des composés qui stimulent l'angiogenèse dans les matrices de polymère, mais on peut aussi créer, avant la transplantation, un réseau de vaisseaux sanguins dans les néo-organes ; à cette fin, on incorpore dans la matrice des cellules initiateurs de vaisseaux sanguins qui se connecteront aux vaisseaux environnants.

Les essais ont confirmé que des vaisseaux sanguins «préfabriqués» se connectent effectivement. Ces nouveaux vaisseaux proviennent d'un mélange de cellules implantées et de cellules hôtes. Toutefois, cette technique est inefficace lorsque le nouveau tissu est transplanté sur un site où les vaisseaux sanguins ont été endommagés



Keith Kasirat

6. DES PLASMIDES, c'est-à-dire des boucles d'ADN (en jaune), sont libérés par une matrice de polymère ; ils s'intègrent à une cellule de l'organisme qui synthétisera les protéines codées par l'ADN. Ce procédé est plus durable, car les protéines sont dégradées plus rapidement que les plasmides.

par un traumatisme ou par une thérapie anticancéreuse. On doit alors cultiver le tissu en un autre endroit de l'organisme avant qu'il soit implanté où il est nécessaire. Par exemple, un os maxillaire peut croître en liaison avec un os de la hanche bien vascularisé chez un patient atteint d'un cancer buccal, qui, à la suite d'une radiothérapie, souffre d'un défaut de vascularisation de la mâchoire.

Par ailleurs, nous tentons d'améliorer les propriétés des polymères biodégradables qui détermineront exactement la taille et la forme du tissu construit, contrôleront avec précision la fonction des cellules à son contact et se dégraderont à une vitesse en synergie avec celle de la formation du tissu.

Le graal de notre discipline reste l'organe complet. Comment obtenir un foie fonctionnel, par exemple, assurant toutes ses réactions chimiques

essentielles pour la vie? Plus de 10 000 personnes mourant chaque année, en France, d'une insuffisance hépatique, l'étude des néo-foies est amplement justifiée. Les bio-ingénieurs ont d'abord étudié la capacité de régénération partielle du foie, bien connue de Prométhée.

Des médecins ont vérifié que l'on obtient du tissu hépatique quand on greffe des cellules hépatiques à des animaux. De notre côté, nous avons mis au point des biomatériaux adaptés à la croissance des tissus de type hépatique et nous avons identifié des composés qui favorisent la croissance des cellules hépatiques transplantées. Les tissus hépatiques régénérés assurent certaines fonctions chimiques du foie, mais jamais la fonction de l'organe entier.

De même, grâce à des cellules rénales, David Humes, de l'Université du Michigan et A. Atala ont fabriqué

des néo-organes capables de filtrer le sang, tandis que l'équipe de J. Vacanti a montré que l'on peut développer de l'intestin dans la cavité abdominale d'un animal, puis le raccorder au tissu intestinal préexistant. Ces néo-intestins soulagent les patients atteints d'un raccourcissement de l'intestin, conséquence d'un défaut congénital ou d'un traumatisme, et qui perturbe le développement des enfants. Aujourd'hui, le seul remède est la greffe d'intestin, mais la pénurie d'organes limite les possibilités thérapeutiques. A. Atala a également montré que l'on peut former de cette manière une vessie complète et l'utiliser pour remplacer la vessie d'origine.

Le cœur, enfin, est activement étudié. Michael Sefton et ses collègues de l'Université de Toronto espèrent faire croître des cœurs : 10 à 20 ans leur seront probablement nécessaires pour réussir, mais ils obtiendront certainement avant des tissus, tels les valves cardiaques et les vaisseaux sanguins.

Comment prévoir les progrès de ces études? L'exercice est difficile, mais la consultation des spécialistes donne des ordres de grandeur raisonnables. Il faudra probablement cinq ans pour obtenir des peaux reconstruites entièrement fonctionnelles. En revanche, nous ne croyons pas que cinq ans suffisent pour mettre au point des foies entiers prêts à être implantés ; comptons plutôt 30 ans.

Il y a 10 000 ans, l'agriculture a donné à l'humanité les moyens de se nourrir, même lors des années de pénurie. L'ingénierie des tissus nous affranchira peut-être des limites de notre propre corps.

David MOONEY est professeur de biologie à l'Université du Michigan. Antonios MIKOS est professeur de bio-ingénierie à l'Université Rice.

Carol EZZELL, *Tissue Engineering and the Human Body Shop : Designing «Bio-artificial Organs»*, in *Journal of NIH Research*, vol. 7, n° 7, pp. 49-53, juillet 1995.

Principles of Tissue Engineering, sous la direction de R.P. Lanza, R. Langer et W.L. Chick, R.G. Landes, 1997.

Frontiers in Tissue Engineering, sous la direction de Charles W. Patrick, Jr., Antonios G. Mikos et Larry V. McIntire, Pergamon Press, 1998.