



**HAL**  
open science

# La médecine régénérative du futur : entre physique du xix<sup>e</sup> siècle et inspirations culinaires

Pierre Nassoy

► **To cite this version:**

Pierre Nassoy. La médecine régénérative du futur : entre physique du xix<sup>e</sup> siècle et inspirations culinaires. *Etonnante physique*, 2023, 2271148901. hal-04672256

**HAL Id: hal-04672256**

**<https://hal.science/hal-04672256v1>**

Submitted on 18 Aug 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# La médecine régénérative du futur : entre physique du XIX<sup>e</sup> siècle et inspirations culinaires.

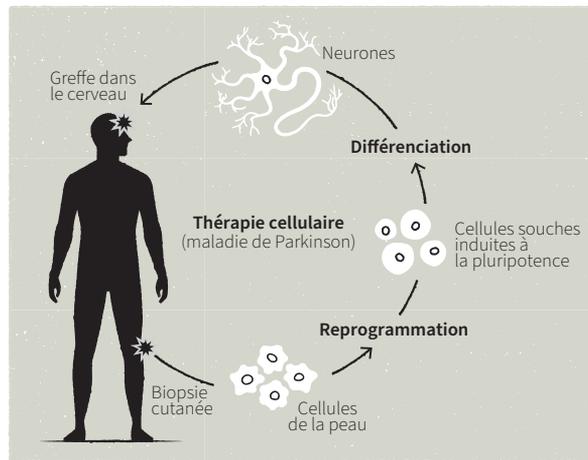
Pierre Nassoy

La médecine moderne continue à faire des progrès spectaculaires. Cependant, pour des pathologies comme la cirrhose, l'infarctus du myocarde ou la maladie de Parkinson, il n'existe pas encore de traitement médicamenteux efficace pour réparer les organes affectés. L'une des approches innovantes en cours d'exploration est la thérapie cellulaire. Le principe consiste à remplacer les cellules endommagées ou déficientes d'un organe en lui greffant de nouvelles cellules saines. Pour ce faire, il faut produire des cellules en laboratoire issues d'un donneur sain ou, mieux, du patient lui-même, pour minimiser les risques de rejet. Mais quelles cellules peut-on utiliser et où les trouver ?

## Les extraordinaires pouvoirs des cellules souches

Dans l'embryon, à un stade précoce du développement, les cellules dites « souches » embryonnaires sont pluripotentes : elles ont la capacité de s'auto-renouveler à l'infini et de se transformer en n'importe quel type de cellule de l'organisme. En 2007, Shinya Yamanaka, prix Nobel de médecine en 2012, et son équipe ont réussi la prouesse, à l'aide d'un cocktail de quelques gènes, de reprogrammer des cellules de peau humaine en cellules souches similaires aux cellules souches embryonnaires, dites « induites à la pluripotence » (iPS). Grâce à cette extraordinaire découverte, il est désormais possible de cultiver des cellules iPS en laboratoire et de les différencier dans le type de cellule souhaité (cellules cardiaques, hépatocytes, neurones...). Cependant, pour remplacer par exemple un seul foie humain, il faudrait presque

100 milliards de cellules hépatiques, ce qui pose le défi d'une production de masse. En effet, en utilisant une culture classique en boîte de Pétri à deux dimensions, il faudrait en remplir l'équivalent de 100m<sup>2</sup>. Passer à une culture tridimensionnelle permettrait de fabriquer plus de cellules en moins de place : les 100 milliards de cellules organisées en boules de 200 µm (0,2 mm) de rayon n'occuperaient qu'un volume de 3 litres. Mais comment produire ces assemblages cellulaires 3D ? Une partie de la réponse se trouve dans un endroit inattendu : en cuisine !



**Principe de la thérapie cellulaire appliquée à la maladie de Parkinson** et reposant sur l'utilisation de cellules souches induites à la pluripotence.

## Les perles de saveur: une inspiration culinaire

En 2003, Ferran Adrià, chef espagnol de renom, a mis au point la méthode de « sphérification » qui consiste à encapsuler de la nourriture dans une coque gélifiée. Les perles ainsi formées peuvent éclater entre la langue et le palais et diffuser la saveur en bouche. Le dispositif utilisé pour créer des perles gastronomiques de toutes couleurs et saveurs, de taille millimétrique, est une puce (*chip* en anglais) d'extrusion fluide. Elle est constituée de trois capillaires concentriques.

Dans le capillaire extérieur est injectée une solution visqueuse d'alginate de sodium, un polymère naturel extrait d'algues, qui a la propriété de former un gel en présence de cations divalents (qui portent deux charges positives). Dans le canal interne est envoyée la nourriture à encapsuler sous forme de suspension. Enfin, le canal intermédiaire, rempli d'eau, joue le rôle de barrière à une éventuelle diffusion de cations divalents qui boucheraient la puce. À la sortie du dispositif, des gouttes dites composites sont produites, tombent dans un bain de lactate de calcium qui fournit les ions divalents  $Ca^{++}$ , et gélifient instantanément. La taille des gouttes qui sortent de ce dispositif est fixée par ce que l'on appelle la longueur capillaire, propriété résultant d'un équilibre entre gravité et tension superficielle du liquide. Pour les solutions aqueuses, la longueur capillaire vaut environ 3 mm.



Huîtres aux perles de saveurs au pamplemousse Photo Sucré-Salé.

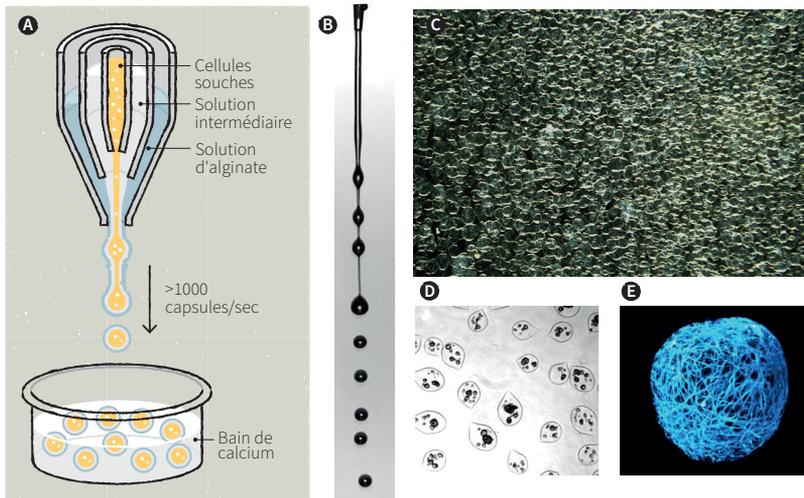
## Vers la médecine régénérative de demain grâce à un phénomène hydrodynamique découvert au XIX<sup>e</sup> siècle

Une idée fait son chemin : utiliser ce dispositif en remplaçant la suspension de nourriture par une suspension de cellules iPS qui se multiplieraient à l'intérieur des capsules. Cependant, un obstacle reste à lever : les cellules ont besoin de nutriments et d'oxygène pour survivre et proliférer. Dans le corps humain, toute cellule n'est pas distante de plus de 200  $\mu\text{m}$  en moyenne d'un capillaire sanguin qui lui fournit l'oxygène. Les cellules situées au centre d'une boule de plusieurs millimètres, que l'on obtiendrait avec la méthode classique de sphérification, manqueraient donc d'oxygène et mourraient. Comment faire pour réduire la taille des capsules obtenues ?

La stratégie de production de gouttes inférieures à 3 mm trouve son inspiration dans une expérience que l'on fait tous les jours dans sa salle de bain. Lorsque l'on ouvre en grand le robinet, il se forme un jet d'eau. Si notre lavabo était plus profond, on verrait qu'il n'est pas stable : il se fragmente en gouttelettes de rayon égal au diamètre du jet. Cette instabilité hydrodynamique a été observée par les physiciens Joseph Plateau en 1873, expliquée théoriquement par lord Rayleigh en 1880, et confirmé par Niels Bohr, avant qu'il ne se lance dans la physique quantique, en 1909. En augmentant le débit des fluides dans la puce, on peut donc obtenir des capsules submillimétriques, compatibles avec la survie des cellules, et en grand nombre. La *start-up* française Treefrog Therapeutics exploite cette technique brevetée par le CNRS. La production de capsules étant à très haut débit, de l'ordre de 300 000 par minute, l'objectif de trois litres de capsules visé pour reconstituer un foie humain est atteint avec un seul dispositif en moins d'une heure. Après quelques jours de culture, plusieurs milliards de cellules iPS sont donc obtenues.

Si l'on utilise des cellules cancéreuses à la place des cellules souches, ces boules cellulaires peuvent aussi servir à mieux comprendre la progression du cancer *in vitro* et à valider de nouvelles chimiothérapies. Dans le domaine de thérapies cellulaires dérivées de cellules iPS, les

efforts actuels portent notamment sur les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, les infarctus et les maladies auto-immunes. Ces boules de cellules pourraient donc être une clé pour la médecine régénérative du futur.



**Fabrication de capsules contenant les cellules induites à la pluripotence.**

(A) Schéma du dispositif microfluidique utilisé pour fabriquer des capsules cellulaires sub-millimétriques (crédit : Treefrog Therapeutics). (B) Lorsque le débit des fluides est plus élevé, on observe la formation d'un jet de liquide qui est instable et donne des gouttelettes de la taille du capillaire de sortie du dispositif (crédit : Amaury Badon). (C) Photographie du « tapis » de capsules de rayon 200  $\mu\text{m}$  produites en quelques secondes (crédit : Basile Gurchenkov). (D) Agrandissement sur les capsules permettant de voir les amas de cellules (crédit : Amaël Mombereau). (E) Agrandissement sur une capsule après différenciation en neurones (crédit : Kévin Alessandri).