

INGÉNIERIE TISSULAIRE

Reconstruire un œsophage biocompatible

➔ **Spécialistes de la thérapie cellulaire et de l'ingénierie tissulaire**, les équipes de Jérôme Larghero, Valérie Vanneaux et Pierre Cattan mènent à l'hôpital Saint-Louis, à Paris, un projet de médecine régénérative unique en France : reconstituer un *œsophage* susceptible d'être greffé, sans rejet. Une alternative prometteuse à la chirurgie reconstructrice.

Certaines atteintes de l'œsophage nécessitent une ablation partielle ou totale de l'organe, qu'elles soient le fait de lésions dues à l'ingestion de caustiques ou de tumeurs malignes, par exemple. La chirurgie reconstructrice actuelle consiste à remplacer l'œsophage par une partie de l'estomac ou du côlon. Ces solutions sont peu satisfaisantes car elles entraînent le sacrifice d'un organe intra-abdominal et ont des résultats fonctionnels imparfaits (les patients souffrent de troubles, en particulier de reflux gastro-œsophagien ou de difficultés d'absorption des aliments). Ces opérations entraînent surtout une mortalité élevée. C'est donc au développement d'une solution alternative innovante que s'est attelée l'équipe pluridisciplinaire menée par Jérôme Larghero. « L'idée est de fabriquer un substitut d'œsophage en combinant de manière optimale un biomatériau et des cellules souches grâce à l'ingénierie cellulaire et tissulaire », explique-t-il. Un domaine dans lequel l'équipe bénéficie d'une réelle expertise.

GREFFON : UNE MISE AU POINT DÉLICATE

Le biomatériau (encore appelé « matrice ») doit avoir des propriétés similaires à celles de l'œsophage. De nombreux paramètres sont à prendre en compte : élasticité, contractilité, compatibilité avec le tissu environnant, etc. Après différents essais, les chercheurs ont choisi un biomatériau issu de l'œsophage de cochon, animal modèle dans cette étude. Le tissu prélevé est débarrassé de toutes ses cellules pour ne conserver que l'architecture, constituée des fibres de soutien du tissu. Cette matrice est ensuiteensemencée avec des *cellules souches mésenchymateuses*. « Ces cellules présentent de multiples avantages, justifie le chercheur. Faciles à prélever (à partir de la moelle osseuse ou du tissu adipeux), à purifier, à cultiver, ce sont de véritables usines à sécréter des facteurs de croissance, qui stimulent la multiplication des cellules avoisinantes, mais aussi des molécules aux propriétés anti-inflammatoires locales, qui favorisent la prise de greffe. »

Le biomatériau colonisé par les cellules souches sera ensuite placé dans la cavité abdominale du cochon pendant 15 jours pour assurer sa vascularisation, c'est-à-dire le développement de vaisseaux sanguins, condition indispensable à la survie du greffon. Enfin, celui-ci sera implanté en lieu et place de l'œso-

GREFFON : UNE MISE AU POINT DÉLICATE



LE PR JÉRÔME LARGHERO dirige le département de Biothérapies cellulaires et tissulaires et est coordonnateur du Centre d'investigation clinique en Biothérapies (CIC-BT) à l'hôpital Saint-Louis, à Paris. Pour ce projet, son équipe, et notamment le Dr Valérie Vanneaux (au centre) et Lousineh Arakelian (à gauche), collabore étroitement avec le Pr Pierre Cattan (debout), chirurgien digestif à l'hôpital Saint-Louis.

phage chez le même animal. « Nous espérons que le greffon sera colonisé par les cellules œsophagiennes voisines, stimulées par les cellules souches mésenchymateuses. Notre but ultime, bien entendu : réaliser un essai clinique chez l'Homme ! »

Q **Œsophage** : partie haute du tube digestif, qui relie la gorge à l'estomac.
Cellules souches : cellules indifférenciées capables de s'autorenouveler et de donner naissance à des cellules spécialisées (peau, muscle, cœur...),
Cellules souches mésenchymateuses : cellules souches adultes présentes en petit nombre dans les tissus de l'organisme (tissu adipeux, moelle osseuse, cartilage, muscle...). Elles donnent notamment naissance aux cellules cartilagineuses, osseuses, graisseuses, musculaires.

GREFFON D'ŒSOPHAGE prêt à être implanté chez le cochon. Ce modèle animal présente l'avantage d'avoir une taille et une morphologie très proches de celles de l'Homme.



Vos dons en actions
170 880 €
C'est le financement attribué à Jérôme Larghero et son équipe pour cette recherche.

© Reportage: Nicolas Six



L'INCUBATION DE LA MATRICE avec les *cellules souches mésenchymateuses* en bioréacteur rotatif (pendant 72 heures à température ambiante) permet aux cellules de coloniser la matrice et d'obtenir un œsophage reconstitué en 3D.

EXTRACTION DES CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES à partir de la moelle osseuse.

