

Les microcapsules pourraient à l'avenir permettre, entre autres, de renoncer aux injections d'insuline

Microcapsules à grand potentiel

par Liza Glesener

Si la mise en œuvre de microcapsules comme moyen thérapeutique reste relativement peu connue en dehors du monde spécialisé de la médecine, ce point de départ s'annonce d'ores et déjà comme une technique prometteuse et sur laquelle travaille activement le Centre de recherche public (CRP) Santé au Luxembourg.

Le Dr Simone Niclou et ses collaborateurs y fabriquent ce que l'on désigne aussi par le terme «mini-capsules». Dans le cadre d'un projet commun réunissant des partenaires de France et des Pays-Bas (*Application of Cell Micro-Encapsulation Technology to the Treatment of Brain Disorders*), le groupe de chercheurs poursuit un double objectif: d'une part affiner le procédé de fabrication des capsules et d'autre part tester leur possible application dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et du cancer.

Le terme «capsule» provient du latin *capsa* qui signifie boîte. L'œuf du Kinder Surprise en est un exemple bien connu et nous connaissons tous les gélules médicales, disponibles dans toutes les gammes de couleurs possibles. Elles se composent d'une enveloppe protectrice renfermant un principe actif médical qu'elles ne libèrent que dans le corps. Si l'on simplifie les choses, cela vaut aussi pour les microcapsules, mais les similitudes s'arrêtent là. Car contrairement aux capsules vendues en pharmacie, les microcapsules ne sont pas prises par voie orale mais

implantées, et les substances qu'elles contiennent ne consistent pas en poudre médicinale, mais en cellules vivantes. Ces cellules produisent des principes actifs spécifiques, préalablement déterminés, et les transmettent en continu dans le corps. Le CRP-Santé a déjà testé, par exemple, le *CNTF* (*Ciliary neurotrophic factor*), une petite protéine qui pourrait révéler un grand potentiel dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer.

Tant dans ce contexte que dans d'autres domaines de recherche, notamment le traitement de la maladie de Parkinson, les résultats sont encourageants. Mais ne tirons pas de conclusions hâtives: si les premières études cliniques sur l'Homme ont déjà été menées, la route est encore longue avant d'envisager une application généralisée de la technique en médecine humaine.

Elles pourraient remplacer les injections d'insuline

L'avantage manifeste des microcapsules est qu'elles dégagent la substance de façon régulière sur un long laps de temps. Leur mise en œuvre pourrait donc être aussi d'une grande importance pour les patients atteints de diabète: l'injection quotidienne d'insuline pratiquée jusqu'à présent est tout au plus un adjuvant pour réguler le taux de glycémie dans le sang, alors qu'une libération régulière de la substance directement dans le corps serait beaucoup plus efficace.

«La durée de vie des microcapsules fabriquées chez nous est d'environ dix mois actuellement. Pour pouvoir les mettre en œuvre en médecine humaine, il faut



La mise au point des microcapsules, implantées directement dans le corps du patient, devrait représenter un progrès des plus significatifs pour la médecine

(Sources: www.mikkakeinonen.com)

améliorer ce résultat», estime le Dr Niclou. C'est surtout la structure de la microcapsule qui joue le rôle prépondérant dans la durée de vie et le succès thérapeutique de l'implant: il s'agit de dupliquer le système immunitaire humain. En effet, si le corps identifie les cellules transmises comme étrangères, il les détruira. C'est aussi la raison pour laquelle les transplantations d'organes sont souvent si problématiques. Jusqu'à présent, la médecine surmonte cette difficulté en réprimant le système immunitaire, par des médicaments par exemple. Mais tout le corps en est affaibli et résiste beaucoup moins bien, même à des maladies *a priori* bénignes.

C'est précisément ce que les microcapsules doivent empêcher. Dans le procédé généralement utilisé au Luxembourg comme de par le monde, les cellules sont mélangées à l'alginate, une substance qui, comme son nom l'indique, s'obtient à partir d'algues. De minuscules gouttes de ce mélange liquide tombent à travers une aiguille dans un bain contenant des ions de calcium. L'alginate et le calcium ont une réaction chimique et génèrent une sorte de sphère gélifiée, qui contient plusieurs milliers de cellules et dont le diamètre est de 0,2 mm.

La taille peut en principe varier, mais elle est susceptible d'influencer le fonctionnement de la capsule. La couche d'alginate forme théoriquement une barrière mécanique infranchissable

par les cellules immunitaires. Les cellules étrangères incorporées sont ainsi protégées, même contre un système immunitaire sain. Ce qui signifie que non seulement plus aucun affaiblissement du système immunitaire n'est nécessaire, mais aussi que des cellules de toute origine peuvent intervenir.

L'élaboration de la paroi: un véritable casse-tête

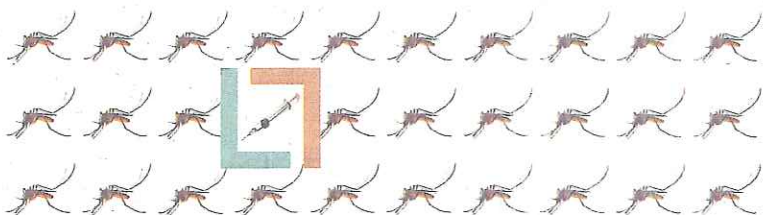
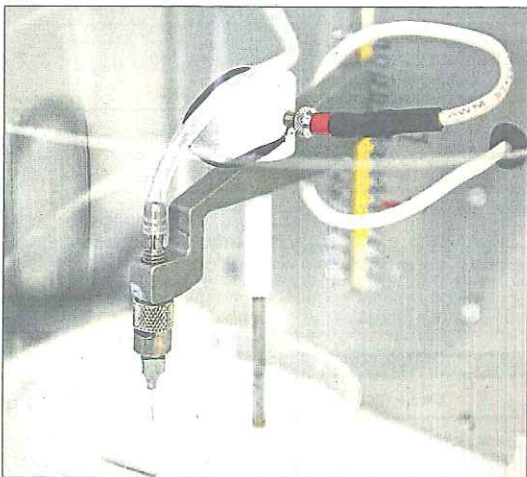
Un problème se pose néanmoins dans la pratique: dans le procédé de fabrication utilisé jusqu'ici, les cellules se répandent selon la loi du hasard et quelques-unes franchissent la couche protectrice de la sphère. Elles sont alors décelées par le système immunitaire et détruites, ce qui menace à nouveau la structure globale. L'équipe du CRP-Santé travaille actuellement à une possible solution.

Dans une seconde phase de production, les microcapsules doivent être pourvues d'une couche protectrice extérieure supplémentaire. Elle ne doit cependant pas se composer d'une enveloppe dure, car pour que les cellules puissent survivre à l'intérieur, tant la gelée que la deuxième couche protectrice doivent être perméables jusqu'à un certain degré. Dans le cas contraire, ni les substances nutritives ni l'oxygène du corps ne peuvent parvenir dans les microcapsules et les cellules captives meurent rapidement. Le même principe s'applique naturellement en sens inverse: les substances thé-

rapeutiques libérées par les cellules doivent pouvoir rejoindre le flux sanguin. Mais la prudence est de mise, car si les couches protectrices sont trop perméables, les cellules enfermées sont à nouveau en danger. Un numéro d'équilibre qui rend également la technique de la micro-encapsulation si compliquée.

«Le *CNTF* utilisé dans les études Alzheimer est une protéine relativement petite», explique le Dr Niclou. «Dans les études sur le cancer, nous travaillons par contre avec de grandes molécules.» La question de savoir si celles-ci sont capables de pénétrer les couches protectrices fait actuellement l'objet de tests. Des molécules fluorescentes spéciales sont ajoutées aux principes actifs et leur trajet dans et en dehors des cellules peut être suivi au microscope. Les premiers succès ont déjà pu être enregistrés dans le cadre d'études expérimentales sur le cancer du cerveau, mais l'équipe internationale a encore du pain sur la planche.

Dès qu'il aura été possible d'élaborer de manière ciblée la structure des microcapsules, une foule de possibilités s'ouvrira à la médecine moderne. Car en principe, la transposition sur l'être humain ne devrait pas poser de problème majeur. Et lorsque les principes actifs pertinents seront connus et la technique éprouvée, nous pourrions peut-être totalement renoncer à l'avenir aux injections d'insuline, à l'immunosuppression et à la radiothérapie.



La recherche au Luxembourg.
Pour vous. Pour votre vie quotidienne.

Fonds National de la
Recherche Luxembourg

www.fnrl.lu

INVESTIGATING FUTURE CHALLENGES