

Impression 3D d'organes

Par Jean-Claude André

DR CNRS – INSIS – CNRS

MECAMAT 2016

Résumé

Le contexte

Le « morphing » ou matière programmable s'introduit en anticipation scientifique et technologique dans de nombreuses tendances de développement, mais plutôt au-delà des années 2030... Dans une logique créative où les contraintes scientifiques et techniques peuvent être exclues, pourquoi ne pas évoquer une transformation spatiale d'un objet par l'apport spécifique d'énergie, quelle que soit sa forme et sa nature..., par exemple une machine capable d'imprimer en 3D des créations comme si elles émergeaient d'un métal liquide, rappelant le redouté robot T-1000 de « Terminator 2 » (cf. figure 1) surgissant d'une flaque argentée ?



Figure 1 : Terminator...

Il peut s'agir de partir d'une forme donnée, facile à réaliser, pour qu'elle devienne, par apport énergétique et grâce à une composition adaptée (énergie chimique par exemple), une forme correspondant à une application (cf. figures 2 et 3, cette dernière rappelant avec l'humour des dessinateurs de Léonard, l'idée de matière informée). En jouant sur la répartition spatiale et en amplitude de cette énergie (de ces énergies), il y aurait également possibilité de disposer d'un système adaptatif comme un actionneur pour la robotique ou un bout d'organe vivant...

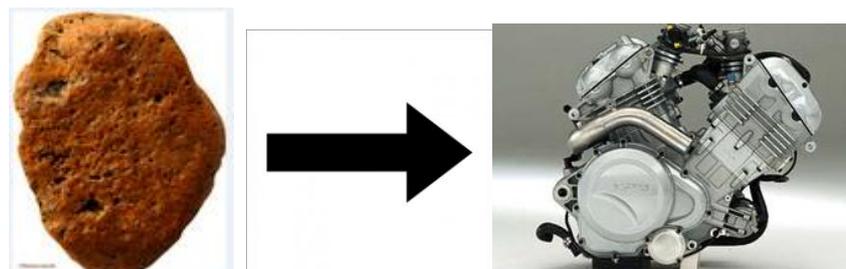


Figure 2 : principe optimiste de la « matière configurable » (la flèche représente la perturbation énergétique nécessaire pour la transformation)



Figure 3 : Vision de matière informée selon « Léonard » (Turk & Degroot (2015))

La composante originale de ce concept réside dans un principe de mise en place volontaire d'information de la matière pour en induire une fonctionnalité spatiale (et temporelle). A ce stade, si les « muscles photochimiques » ont déjà fait l'objet de travaux, à la connaissance de l'auteur, l'idée qui consisterait à partir d'une forme simple, facilement réalisable par des techniques classiques (moulage, usinage traditionnel) pour, après traitement par de la lumière ou par une énergie localisée dans le temps et dans l'espace, obtenir un objet complexe, n'a pas été (encore) émise pour des raisons d'impossibilité (provisoire ?). Elle pose la question de disposer de matériaux à forte expansibilité (rappelons que pour les alliages à mémoire de forme, l'écart entre les deux formes est généralement de l'ordre de quelques %) et à fort potentiel d'évolution, d'être capable de traiter un problème inverse (probablement avec des systèmes à dynamique spatio-temporelle non linéaire), etc. Partant d'une forme à atteindre, quelle pourrait/devrait-être la forme initiale ? Où devrait-on fournir de l'énergie et sous quelle forme pour atteindre une consigne affichée à l'avance ?

Sur ces bases, la vision initiale de l'ingénieur a été de faire « simple », avec les outils à sa disposition et de rejeter ces concepts révolutionnaires qui sortent trop de sa culture centrée sur l'efficacité. A partir de procédés encore « rustiques » et simplistes, il est capable de fabriquer des pièces en matière inerte, dans des domaines très variés. Ces réalisations d'objets sans machine-outil (celle qui enlève de la matière) se développent de plus en plus à partir de procédés dits de « fabrication additive ». Le procédé utilisant de la lumière développé dans les années 1980 à Nancy reposait sur la connaissance des coordonnées de l'objet à créer, mémorisées dans un ordinateur pilotant des miroirs galvanométriques et l'ordonnancement du déplacement de la lumière pour transformer un oligomère liquide (une résine) en un solide par polymérisation d'une couche, « voxel » après « voxel » (cf. figure 4).

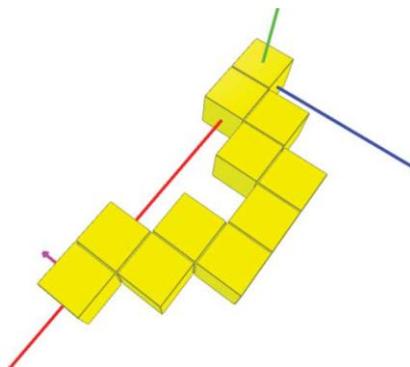


Figure 4 : Construction par voxels

L'ajout d'une deuxième couche, puis d'une troisième, etc. permettait de créer ainsi la pièce comme le fait la maçon pour construire un mur. Cette base sert toujours de concept fondateur des technologies de fabrication additive (cf. figure 5). Avec ces dispositifs besogneux, on est loin de la vision futuriste liée à l'exploitation divergente de la matière informée permettant des adaptations spatio-temporelles encore insoupçonnées.

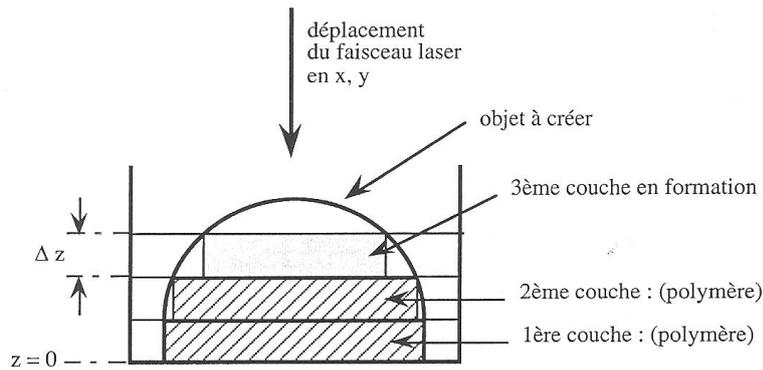


Figure 5 : Principe de la fabrication additive (exemple de la stéréolithographie laser)

La matière vivante peut être ordonnée, signifiant que sa forme peut être, au moins en première approximation, décrite géométriquement. On peut penser que les structures, plus ou moins auto-organisées, doivent être associées à certains types de conditions physiques ou physico-chimiques. Mais si nous nous plaçons dans une perspective évolutionnaire plus large, il est impossible de prédire l'évolution des formes en les déduisant de l'application des lois physiques simples que nous aurions pu identifier. Plus exactement, à l'expérience, si ces lois sont nécessaires, elles ne sont pas suffisantes. Elles forment l'arrière-plan incontournable d'une évolution qui se développe de façon non apparemment déterministe par interaction des systèmes naturels entre eux et avec leur environnement. Les sciences de la « morphogenèse » n'auraient donc de validité que dans les limites de la physique ordinaire ou macroscopique. Or, celle-ci n'est qu'une approximation imposant cependant de chasser le déterminisme linéaire...

Ainsi, dans le monde vivant (la « vraie vie »), la différenciation cellulaire, la formation d'organes, la forme, les motifs sur un pelage, la forme d'une coquille, sont caractéristiques d'un individu, d'une espèce, même si les détails varient d'un individu à l'autre. Comment et pourquoi ces formes particulières et pas d'autres sont-elles sélectionnées au cours des processus physico-chimiques qui sont à l'œuvre dans le monde vivant ou inanimé ? Ces questions constituent des enjeux scientifiques majeurs qui sortent de la présente réflexion sur le bio-printing. Scientifiquement, selon une approche à la « Descartes », il est possible d'examiner si ce que sait faire la Nature « naturellement », sur des systèmes globaux et intégratifs, peut-être réalisé *in vitro*, sur des bases artificielles... Ainsi, en préparant des éléments de formes par fabrication additive (incluant matière inerte et matière vivante) pour imposer une structure et une forme (réduction de la maille de travail), il a été possible de penser qu'on pourrait arriver (demain,...) à des réparations d'organes en introduisant là où il faut et quand il faut des cellules vivantes qui sauraient se développer pour une fin donnée (avec un environnement connu). Dans ce contexte « paradigmatique », le bio-printing se situerait entre la fabrication additive « classique », domaine d'excellence des ingénieurs (procédés et matériaux) et la biologie, voire les sciences de la vie « naturelle » (si l'on n'est pas à une tautologie près).

C'est une tentative d'une histoire qui se crée, avec ses fantasmes Frankensteiniens, ses balbutiements, ses espoirs et les premières réussites, qui fera l'objet de l'exposé...

Le Bio-printing : une histoire à construire

D'un point de vue technologique, si les principes de fabrication additive ont été brevetés en 1984 en France par l'auteur avec d'autres de ses collègues, force est de constater que le développement industriel du 3D printing est essentiellement américain. Un domaine émerge dans ce marché global de l'ordre de 10 milliards €/an (augmentation de 40%/an), celui qui a pour objectif « l'impression de la matière vivante ». Le bio-printing repose sur des notions issues des sciences de la complexité, de la biologie, de l'information, de la cybernétique. C'est en même temps une application de la « computer science », s'appuyant sur des réflexions sur la nature de l'information et de la communication avec ses notions associées comme l'auto-organisation, l'autoréplication, la rétroaction, la dynamique non

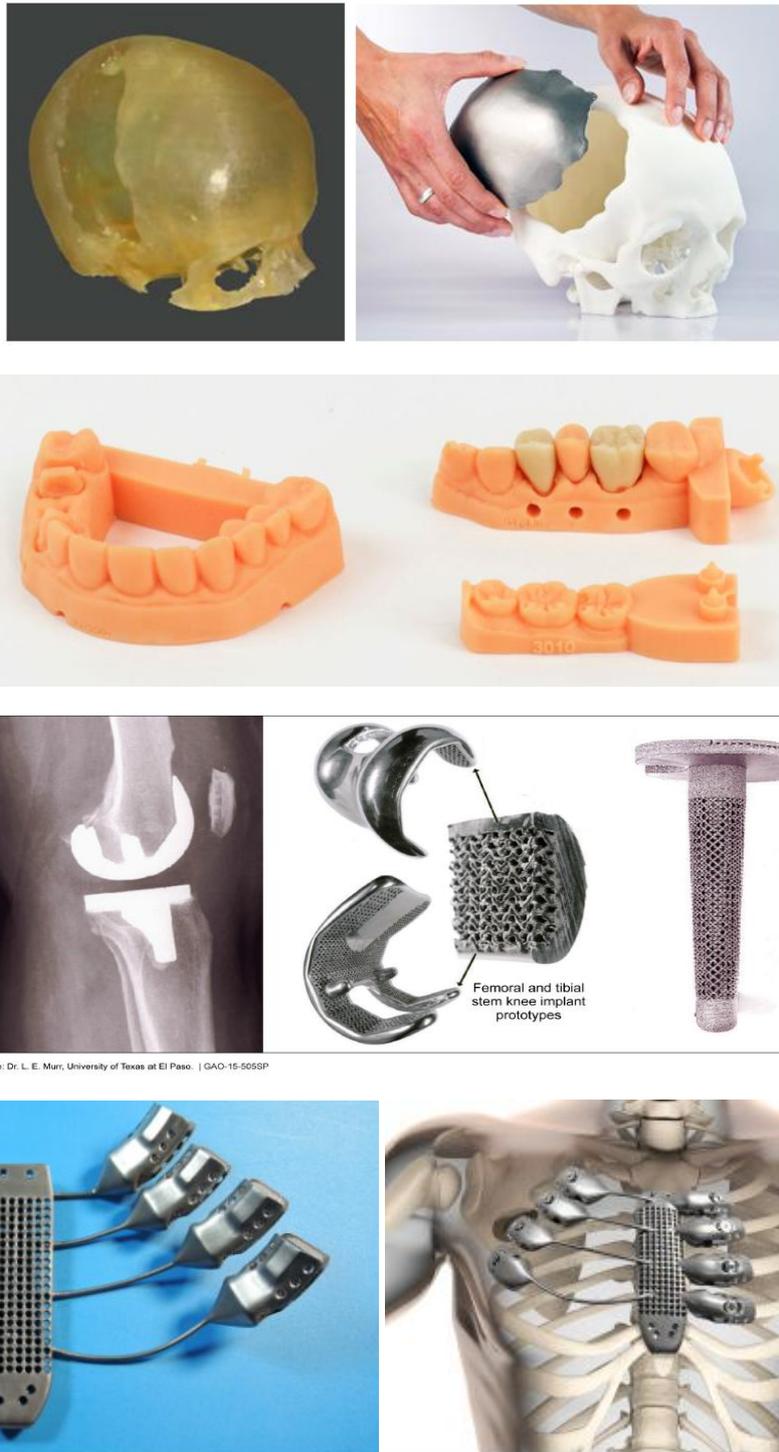
linéaire, le codage et la compression numérique... Agir dans le domaine du bio-printing permet, en principe, de faire interagir des « briques » directement, donc de coupler de nombreuses disciplines scientifiques (dont de manière évidente la biologie, hélas pour les auditeurs, domaine de médiocre compétence du présentateur). Quelques applications biomédicales « faiblement créatives », mais opérationnelles et rentables (prothèses pour l'essentiel) servent de pionnières pour convaincre la société de la réalité économique du bio-printing et surtout de la pertinence de son futur ; et, pour ce faire, elles s'appuient sur des sujets où les soins sont prioritaires, avec des succès spectaculaires en termes de coût, de spécificité et de démonstration.

Dans une guerre médiatique liée à l'attractivité d'un procédé intéressant le vivant, BioBots, une des startups du domaine, a présenté en 2015 au public son imprimante « capable de créer des tissus humains vivants », reproduisant pour l'occasion la célèbre oreille coupée de Van Gogh sous les yeux d'une audience médusée... Dan Cabrera, CEO de l'entreprise, a affirmé que sa méthode permettait à sa « création » de se différencier de ses concurrents, proposant également des imprimantes 3D capables de créer la vie... Pour ce chef d'entreprise, il serait possible d'utiliser ces tissus vivants pour tester des médicaments en laboratoire, s'affranchissant de la nécessité d'utiliser des cobayes animaux. Surtout, on pourrait ainsi réaliser des tests individuels, pour offrir à chaque patient un traitement personnalisé correspondant parfaitement à ses besoins. « Le patient se rendra à la clinique, nous effectuerons un prélèvement cellulaire et créerons des tissus en 3D spécifiquement pour lui, avant de tester différents traitements, différentes prescriptions de médicaments et une thérapie personnalisée pour la maladie dont il est affligé » a affirmé Dan Cabrera. Si pour l'heure, l'imprimante 3D de BioBots ne permet pas de réaliser des éléments complexes, comme des organes, il n'est pas impossible pour certains que la chose soit possible à l'avenir, ouvrant des perspectives « radieuses » pour les personnes en attente d'un foie ou d'un rein. Dans ce monde où tout semble possible, pourquoi ne pas rêver ou de tenter de faire rêver ?

Avant même les applications, les recherches fondamentales exploitant le thème des technologies convergentes, dont le 3D-bio-printing fait partie, espèrent faire aussi apparaître des propriétés nouvelles de la matière vivante, des phénomènes inconnus qui, c'est sûr, si elles se produisent, nous surprendront ; alors, comme pour Mary Shelley, le tout sera plus que ses parties, même construit à partir des éléments qui le constituent (c'est bien un des enjeux de l'intégration et des travaux sur la complexité) ; alors que la science traditionnellement réduit par nécessité le tout en ses composants pour pouvoir les étudier, car le tout est trop complexe, la convergence des technologies permettrait de se mesurer, pour la maîtriser, avec la complexité de la réalité, voire de tenter de la recréer ou d'en créer une nouvelle.

Et quoi de plus complexe que la vie ? Un des rêves ultimes de cette exploration de la complexité pourrait-être de voir apparaître la vie, voire plus aisément de l'augmenter (ou plus simplement de la prolonger) comme une propriété émergente, à partir de briques élémentaires (cellules souches par exemple), voire demain de constituants moléculaires (à ce stade, il n'est pas encore interdit d'espérer !). Ainsi, à l'époque des biotechnologies modernes et du bio-printing, des chercheurs se sentent capables non seulement de modifier le vivant, mais encore de le re-fabriquer par « morceaux » de vivant artificiel, voxel après voxel... avec ses interdépendances complexes...

Loin de ces problèmes qui toucheront à l'éthique et à la responsabilité de la science (rappelons que l'éthique n'est pas là pour freiner le développement des sciences et des techniques, mais pour aider à discerner ce qui va dans le (bon) sens de l'humain et à rendre ainsi plus « performantes » les technologies modernes...), l'objet de la présentation consistera en un rappel rapide de ce qui correspond aux principes de fabrication additive. Parmi les exemples, seront retenus ceux qui visent la réalisation d'objets « inertes » applicables en biologie, comme ceux présentés sur la figure 6. A partir d'une technologie mature de 30 ans, il a été possible de réaliser des éléments de réparations biocompatibles, en grand nombre.



Source: Dr. L. E. Murr, University of Texas at El Paso. | GAO-15-505SP

Figure 6 : Exemples d'applications « inertes » du 3D printing (crânes, dents, articulations, sternum,...)

Mais au fond, le grand enjeu scientifique et médical pour demain est de savoir ajouter un élément de complexité (majeur) à ces dispositifs, celui de la vie... Comment alors introduire des cellules vivantes ou des petits bouts d'organes pour atteindre l'objectif imposé par le titre « aguicheur » (« sexy » diraient les responsables de H2020) qui m'a été proposé ? Ainsi, dans une deuxième étape, il sera possible de montrer qu'on peut se rapprocher de la matière vivante en réalisant des assemblages biocompatibles originaux pour réparer des « tissus mous » comme l'indique la figure 7.

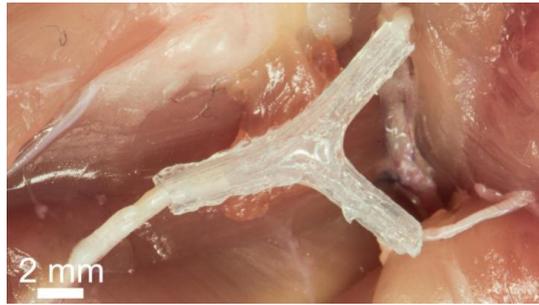


Figure 7 : Réparation par bio-printing pour régénération de nerfs (rat)

L'étape suivante se développe ; elle est représentée sur la courbe de Hype (cf. figure 8) qui rappelle que ce domaine reste encore en émergence côté scientifique (même si d'aucuns, dans la littérature grise, parlent déjà de réparations effectives par construction de tissus mous, peut-être même d'organes, cela permet de trouver des financements et plus de 10 PME américaines et quelques autres réparties sur le « reste du monde », qui proposent à des tarifs élevés des machines de bio-printing...). La mode se paie...

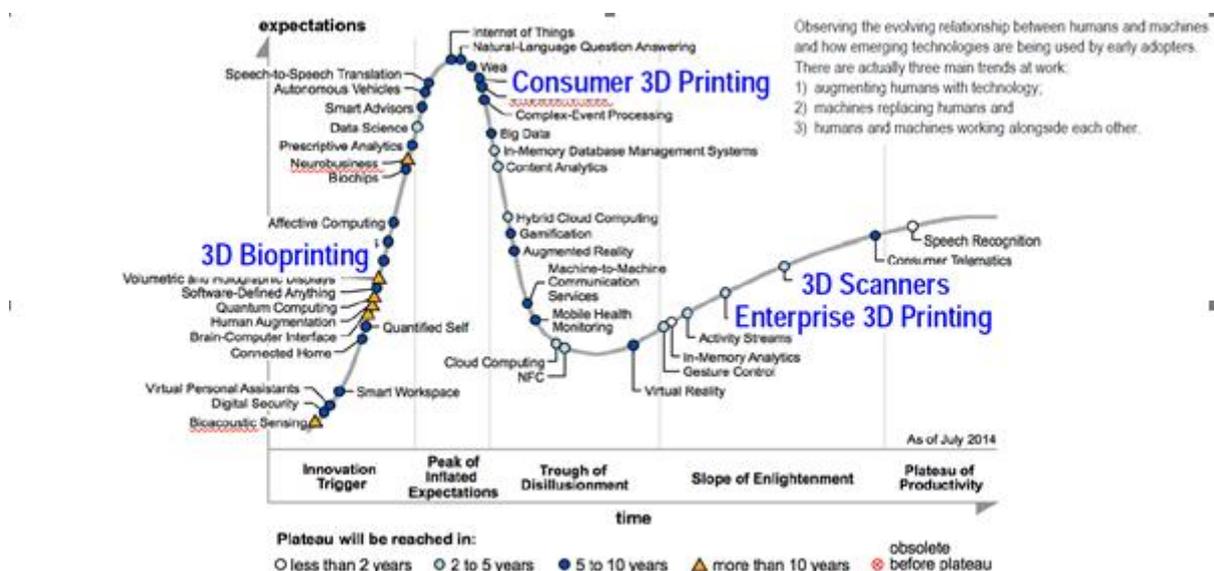


Figure 8 : Courbe de Hype appliquée au 3D printing

Le niveau ultime vise essentiellement, et pour l'instant, l'utilisation de cellules souches indifférenciées, les conditions dans lesquelles elles vont être placées conduisant à leur futur cellulaire. L'idée est donc « simple » dans son principe : implanter des cellules sur un support 3D (ou le fabriquer par bio-printing) qui se dissoudra (ou pas) dans le temps pendant que les cellules souches se développeront dans le but recherché, celui d'une reconstruction/reconstitution ou d'augmentation éventuelle des performances humaines. Une idée générique viserait à l'exploration de l'influence de mécanismes de différentes origines à programmer dans la matière utilisée pour la fabrication d'une structure 3D correspondant à une fonctionnalité désirée dans ou au voisinage de chaque voxel (avec le « risque » de ne pas tenir compte à leur juste niveau des interdépendances locales et externes sur l'objectif).

L'approche par échelles variées consiste à substituer à un système donné, en particulier vivant, un environnement différent présentant « juste ce qu'il faut » d'analogies avec le premier, pour pouvoir en inférer des conclusions crédibles et répétables, parce que plus réduit et donc, en principe, plus facile à étudier. Toutefois, il faut se souvenir que l'on travaille toujours sur un corpus de connaissances incomplètes dont le degré de généralisation à des échelles plus grandes ou plus petites peut être remis en cause. La réalisation de systèmes hétérogènes 3D « à façon » peut être effectivement un moyen d'approcher (un peu) la réalité en ce sens qu'elle autorise un certain jeu de complexité en principe

élevé (pour autant qu'on dispose d'une vision de la réalité et par suite, d'une base modélisante assez robuste) pour effectuer des expérimentations qui renforceront effectivement le concept (ou qui l'infirmeront). Il s'agit bien de disposer d'outils d'étude pour valider un cadre conceptuel permettant d'envisager une solution satisfaisante à une question biologique, surtout si elle doit un jour être appliquée à l'Homme...

Cette programmation d'un objet composite couvrant divers espaces devrait permettre ensuite, via l'utilisation d'un stimulus, la fonctionnalisation, voire éventuellement la croissance, d'un objet ou d'une structure aux propriétés et fonctions prédéfinies. Cette fonctionnalisation devrait être pensée comme devant apparaître, ou être générée, suite à un processus dynamique global, activé par le stimulus, et imposé par l'organisation locale en réseau interconnecté de cellules élémentaires, interagissant entre elles via un couplage défini à la conception et selon une loi dynamique définie par les propriétés physico-chimiques des matériaux utilisés. Toutefois, rappelons-le, si besoin est, il existe un certain nombre de limitations : scientifiques pour orienter la transformation en vue d'une telle fin, hétérogénéité des tissus (vaisseaux, nerfs, etc.), changements d'échelle (des compartiments de la cellule à l'humain), compatibilités diverses, réglementation, éthique, la formation du corps médical, etc. La messe n'est donc pas (encore) dite...

Néanmoins, pour l'essentiel, deux axes d'action principaux en bio-printing se dessinent :

- La réalisation de supports représentant des tissus humains pour permettre de tester des médicaments (à la place de travailler sur l'animal et sur l'Homme) ;
- La production de matériaux biologiques et des tissus humains pour « réparations ».

Pour ce qui concerne les aspects technologiques, le principe général du bio-printing consiste par exemple, en un système multi-bacs permettant de réaliser des objets qui vont autoriser une reculture cellulaire comme indiquée sur la figure 9 ou de plusieurs types cellulaires qui peuvent être introduites directement ou immobilisées dans une microcapsule (cf. figure 10).

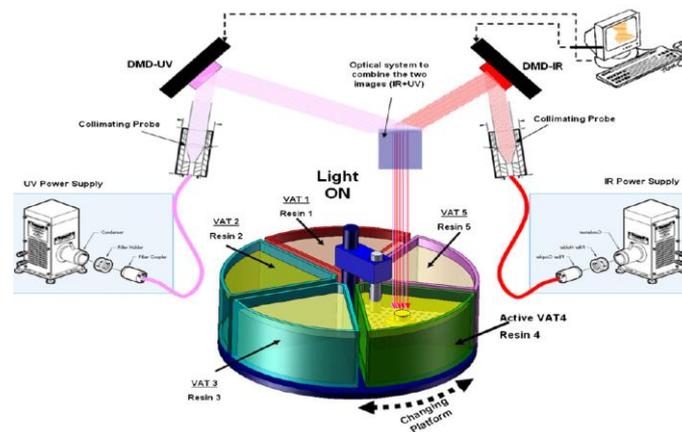


Figure 9 : Système multi-bac pour bio-printing

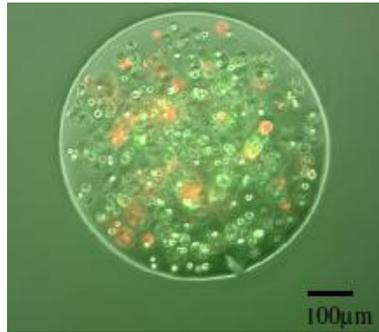


Figure 10 : Exemple d'immobilisation de cellules vivantes dans une microcapsule

Sur ces bases, avec des systèmes de ce type, il y a possibilité, en principe, de construire des environnements hétérogènes à base d'un dépôt issu de plusieurs têtes ou plusieurs bacs permettant de constituer une matrice extracellulaire à base d'hydrogels, de composés minéraux, de cellules et de matériaux sacrificiels pour produire par dissolution des structures creuses (micro-canaux). Concrètement, la fabrication d'un « tissu biologique » par bio-printing s'effectue de la manière suivante : une première étape consiste à conceptualiser par ordinateur l'architecture du tissu biologique ; il s'agit ensuite de programmer les paramètres d'impression des « encres » contenant des cellules bien identifiées. Les « tissus biologiques » sont ensuite imprimés couche-par-couche à l'aide d'automates qui reproduisent les motifs conçus par ordinateur en déposant par exemple des microgouttelettes d'encres biologiques. La dernière étape repose sur la maturation du tissu imprimé en bioréacteur. Il s'agit d'un appareil dans lequel on multiplie des micro-organismes avec des différenciations souhaitées. Ce stade doit permettre aux cellules de s'auto-organiser jusqu'à faire émerger des fonctions biologiques spécifiques. Plusieurs techniques classiquement publiées existent ; elles sont résumées sur la figure 11.

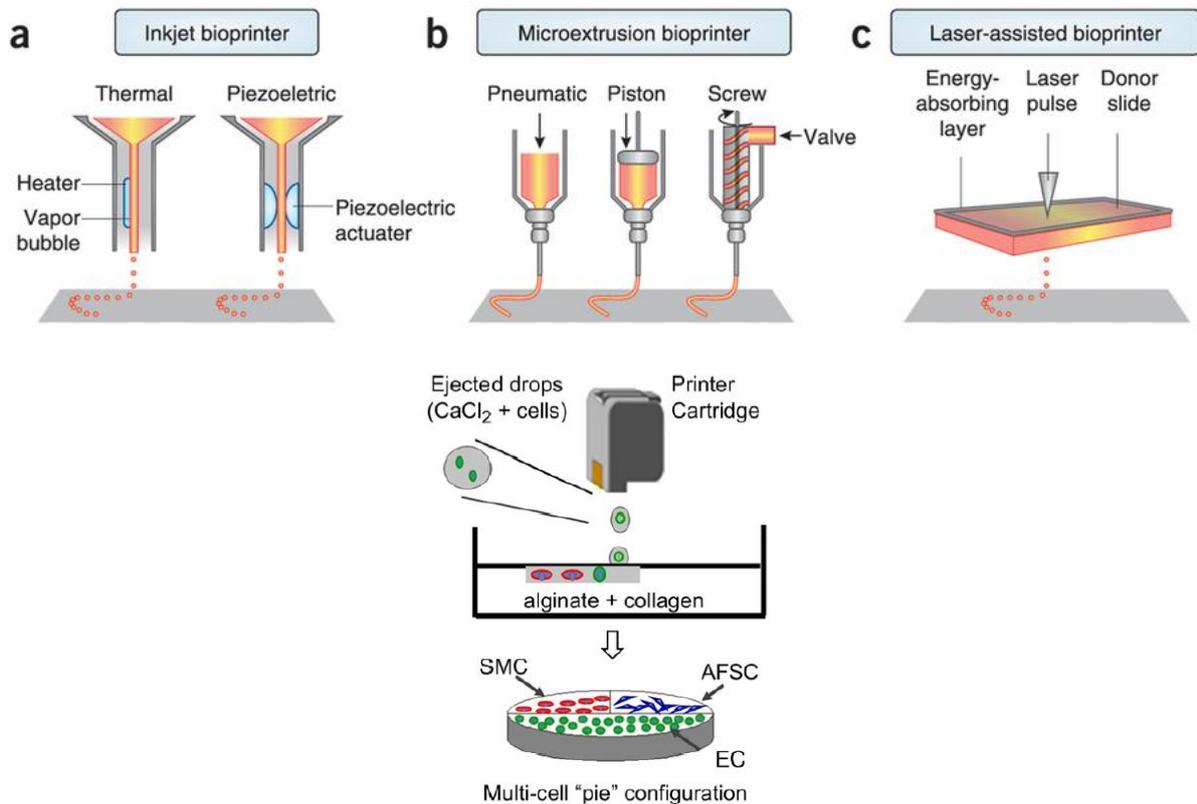


Figure 11 : Procédés publiés de bio-printing (dont ejection multiple de gouttelettes)

Relativement aux techniques de fabrication additive classiques, l'impression d'éléments biologiques ajoute un niveau de complexité très important aux procédés 3D « classiques », parce qu'il est nécessaire de structurer, stocker et éjecter des matériaux fragiles, vivants ou non, mimant la matrice extracellulaire et de contrôler dans chaque voxel, les distributions spatiales de différents types de cellules ou de biomolécules qui peuvent jouer un rôle sur la différenciation cellulaire, la croissance ou l'apoptose, etc. Il s'agit donc de mettre à disposition des biologistes des procédés « doux » permettant de déposer, sans les détruire, des suspensions cellulaires, des solutions aqueuses ou des hydrogels en limitant les différents stress (par exemple évitement de cisaillements critiques et d'élévation de température au-delà d'un seuil) que pourraient subir les cellules par les procédés de fabrication additive. Mais, en même temps, pour les sciences de l'ingénieur, associées à celles de la biologie, il s'agira bien à terme de sortir des séries d'expérimentations illustrant le potentiel probable du bio-printing ; il faudra alors tenter une maîtrise robuste des phénomènes en cause (à identifier préalablement et à quantifier) si l'on veut un jour pratiquer des travaux crédibles de type « problème inverse » répondant à la question posée dans le titre.

Les recherches s'inscrivent donc dans une stratégie exploratoire de science fondamentale à long terme de compréhension de systèmes complexes vivants, qui vise « tout simplement » pour demain, la réalisation effective d'organes. Certes, selon les spécialistes scientifiques, on n'en n'est pas là, mais l'objectif est clair (mais sans doute les (bons) chemins pour l'atteindre sont à trouver). Ce programme sera facilement soutenu par un public très intéressé par l'accès à des soins spécifiques, voire peut-être à des possibilités d'« augmentation » de ses performances humaines, en attendant la mise sur le marché de produits, services ou systèmes nouveaux qui satisfont un renforcement de leur demande de « bien-être ». Parmi les facteurs structurants et importants de ce domaine, il faut prendre en considération la demande des « baby-boomers » dans notre société égotique en pleine mutation. Ces derniers, en nombre élevé, disposent du temps, de l'argent et veulent « rester/paraître jeunes » tout en étant de plus en plus touchés par certaines maladies liées à leur âge... Or, il est maintenant reconnu que, en général, ce ne sont pas les exercices de marketing qui font que les individus s'intéressent à un produit, ce sont les besoins intrinsèques des gens qui en ont les moyens, qui créent une demande effective. Alors, le profil de la population a une importance cruciale sur les choix opérés, entraînant les autres composantes du corps social dans la dynamique de production ou de service créée. Cela signifie que l'arrivée opportune d'une nouvelle offre (procédé ou service) implique la présence d'une population prête à se l'approprier, à l'utiliser pour atteindre une partie au moins de ses objectifs. La figure 12 présente cette vision à long terme pour ce qui concerne le bio-printing.

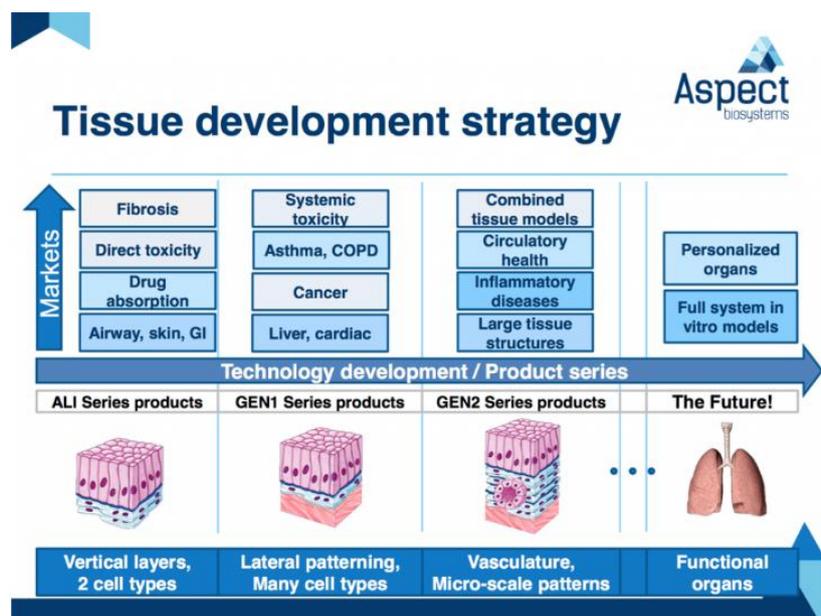


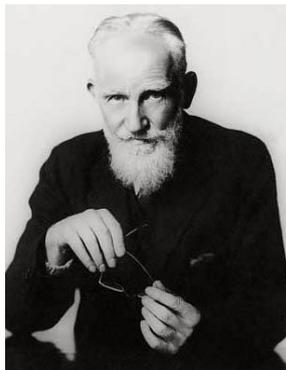
Figure 12 : Vision long terme du bio-printing

Mais, on l'aura compris, pour l'auteur, le thème du bio-printing est donc voué, au moins pour un temps (long ?), à un devenir scientifique interdisciplinaire et fondamental (et peut-être applicatif dans le long terme), utilisant des machines de bio-printing comme supports d'études (explorant sans doute des domaines spatiaux variables allant de la cellule à la taille d'un organe), avenir dans lequel il semble important que la recherche académique nationale prenne toute sa place... Si des travaux d'optimisation du fonctionnement de ces machines peuvent être envisagés dans une démarche incrémentale, la disruption attendue concernerait une (bonne) maîtrise du développement cellulaire, à une échelle donnée, en vue d'une fin en termes par exemple de reconstitution de tissus. Des réflexions sur des approches multi-échelles seront à entreprendre, indépendamment des choix judicieux des outils d'étude dont le bio-printing fait potentiellement partie, avec d'autres moyens d'étude...

Il ne s'agira plus de rêver, mais d'agir en explorant une complexité aujourd'hui bien obscure hors réductionnisme médiatisable trop simplificateur, dans laquelle il faudrait introduire/impulser des idées neuves, de la divergence, de l'approfondissement, donc du haut risque, du labeur et du temps (activité qui a peu de chances d'être fortement soutenue et qui ne rentre qu'imparfaitement dans les modes d'évaluation quantitative), en sachant faire travailler ensemble des disciplines aujourd'hui trop disjointes pour sortir d'un mythe de la caverne ordinaire qui, autrement, ne sera éclairé que par l'attente de l'arrivée opportune d'idées situées hors de notre Pays...

Il faut donc disposer de plus de proactivité si l'on veut éviter les trop nombreuses habitudes de suivisme actuelles (qui sortent du champ de la présentation) et donc, côté conceptuel et fondamental, un nouveau 1984 !

- : - : - : -



"Vous voyez des choses et vous dites : 'pourquoi?'
Mais moi je rêve de choses qui n'ont jamais existé
et je dis : 'pourquoi pas?'"

- George Bernard Shaw

« Le pouvoir est d'infliger des souffrances et des humiliations. Le pouvoir est de déchirer l'esprit humain en morceaux que l'on rassemble ensuite sous de nouvelles formes que l'on a choisies. Commencez-vous à voir quelle sorte de monde nous créons ? C'est exactement l'opposé des stupides utopies hédonistes qu'avaient imaginées les anciens réformateurs. Un monde de crainte, de trahison, de tourment. Un monde d'écraseurs et d'écrasés, un monde qui, au fur et à mesure qu'il s'affinera, deviendra plus impitoyable. Le progrès dans notre monde sera le progrès vers plus de souffrance » (Orwell (1984)).

« Il faut toujours viser la Lune, car même en cas d'échec, on atterrit dans les étoiles » (Wilde).

« Ce n'est pas la vie qu'il faut respecter en tant que telle, mais sa logique sourde, sa recherche de la maximalité et de l'ampleur ; elle y échoue parfois, on la redresse donc, on l'agrandit, aussi devra-t-on dépasser le biologique et le « manipuler » » (Dagognet (1988)).