

Biomatériaux : réparer le corps, et s'effacer

De la mise au point de matériaux « neutres » pour fabriquer des prothèses à la conception de tissus faits de cellules vivantes et capables d'interagir avec l'organisme, la bio-ingénierie tissulaire a fait des pas de géant en quelques décennies.

La bio-impression par extrusion

1 Le logiciel

Les caractéristiques du tissu ou de l'organe à imprimer (taille, forme, composition...) sont définies dans un logiciel dédié. Celui-ci transmet ses instructions à l'imprimante qui guide les buses d'impression pour la fabrication.

2 La bio-encre

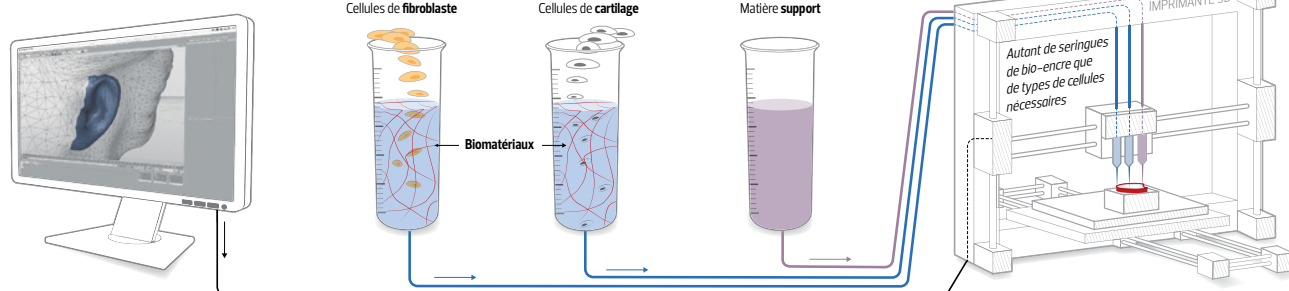
La bio-encre est composée de cellules vivantes, plus ou moins concentrées selon leur capacité future à se multiplier, et de biomatériaux (collagène, hydrogel...) qui servent de matrice destinée à structurer l'objet imprimé.

3 Matière support

Un matériau éphémère, destiné à se résorber, sert de support aux encres biologiques qui constitueront l'objet imprimé.

4 L'impression

L'impression consiste à apposer couche par couche (« extruder ») le matériau support et les bio-encres. Au bout d'un certain temps, le matériau support disparaît.



PAULINE LÉNA

BIO-INGÉNIERIE Des globules rouges artificiels, plus puissants que les vrais ! En juin, une équipe sino-américaine a annoncé avoir fabriqué, et testé sur des lapins, des super-hématies capables de remplir toutes les fonctions naturelles des globules rouges (laissant espérer la fin du risque de pénurie de sang), mais également de délivrer des molécules dans les moindres recoins de l'organisme. Il y a encore loin avant l'utilisation en routine de ces globules rouges d'un nouveau genre. Mais l'ingénierie cellulaire et les biomatériaux font ainsi naître tous les jours des innovations qui semblent relever de la science-fiction...

La médecine du futur sera-t-elle un garage hypertéchnologique où le corps humain se réparera comme une automobile à partir d'un catalogue de pièces détachées ? La recherche avance, mais le corps humain est bien plus qu'une simple mécanique : c'est un tout complexe, dont chaque partie est reliée

aux autres. Modifier un seul élément déclenche une alarme générale qui mobilise toutes les ressources disponibles pour neutraliser l'intrusion. Toute l'histoire des greffes et des prothèses le montre : insérer dans le corps humain un élément venant d'un autre, c'est toujours s'exposer au risque majeur du rejet, l'organisme s'efforçant de lutter contre ce qui n'est pas lui...

Régénération cellulaire

Les prothèses évitent en partie ce risque avec des matériaux doués d'« invisibilité », capables de s'insérer sans être repérés par le système immunitaire. Depuis les années 1980, les biomatériaux ont fait des progrès immenses : céramiques, alliages de métaux et polymères plastiques permettent aujourd'hui de réparer des os, des dents, des vaisseaux sanguins et même de remplacer des articulations complètes. Aujourd'hui, la mise en place d'une prothèse de hanche, stable parfois plus de vingt ans, est une opération de routine pratiquée sans risque majeur sur des sujets âgés !

Mais un matériau artificiel ne fera jamais mieux que le tissu d'origine. Or les chirurgiens ont observé que des cellules peuvent s'installer peu à peu autour des implants pour s'intégrer à ce tissu d'origine. À la fin des années 1990, l'ingénierie cellulaire leur ouvre de nouveaux horizons : elle permet de produire des greffons de peau, cultivée in vitro, d'abord à partir des cellules du patient et désormais à partir de banques de cellules compatibles avec chaque receveur. Les chirurgiens imaginent alors de nouvelles prothèses : poreuses, capables de guider la colonisation par de nouvelles cellules, elles sont encore plus facilement intégrées et peuvent prendre des formes plus complexes grâce à l'impression 3D. Ces simples échafaudages ont d'abord été utilisés pour favoriser la cicatrisation in situ de petites zones osseuses, les os étant particulièrement aptes à se régénérer, ou pour reconstituer des « tubes » dont la fonction reste simple, comme les vaisseaux sanguins, mais qui peuvent prendre des formes complexes. Ils sont par-

2019

L'an dernier, une équipe de l'université de Californie a annoncé avoir mis au point des « mini-cerveaux » en boîte de Pétri, dotés d'une activité électrique synchronisée. En 2020, une équipe brésilienne a « imprimé » un mini-foie en 90 jours. Ces organes ne se transformeront sans doute jamais en versions à taille réelle mais, dès maintenant, ils peuvent servir à tester l'efficacité et la sécurité des médicaments. Une bonne nouvelle pour les animaux de laboratoire, mais aussi pour les volontaires humains des premières phases de tests cliniques...

fois recouverts des propres cellules du patient avant d'être implantés ou encore « équipés » de vaisseaux sanguins pour permettre une reconquête cellulaire complète même lorsque l'implant est de grande taille, comme une trachée (lire ci-dessous). Les matériaux de ces matrices peuvent en outre être capables de se résorber une fois que le nouveau tissu est installé : l'intrusion est alors bel et bien effacée !

La régénération cellulaire a finalement remplacé l'idéal mécanique de la science-fiction, en tout cas pour des tissus ou des groupes cellulaires simples, comme l'os (lire ci-dessous). À tel point qu'il semble presque devenu ringard de promettre un biomatériau inerte pour une utilisation en médecine... « C'est même le contraire que nous cherchons », souligne Catherine Picart, directrice de recherche au CEA, à Grenoble. Il lui faut désormais concevoir des matériaux capables d'interagir, de façon contrôlée, avec le vivant puis de disparaître une fois la réparation effectuée. « Le matériau devient un simple tuteur,

idéalement temporaire, dont la surface est envahie de molécules ayant des propriétés spécifiques. » L'équipe de Catherine Picart met ainsi au point des assemblages de polymères naturels capables de déclencher certaines réponses cellulaires spécifiques, comme la repousse de l'os.

Effets immunologiques

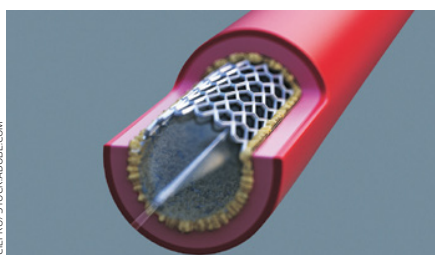
De nombreuses équipes promettent des effets immunologiques, antibiotiques ou encore la capacité pour les biomatériaux de ne s'attacher qu'à certains types cellulaires. « L'une des applications, qui me semble la plus intéressante, serait la mise au point de biomatériaux capables d'optimiser les immunothérapies en ciblant mieux pour réduire leurs effets secondaires », note Catherine Picart. Si la régénération complète d'un organe complexe comme le cœur ou le foie semble encore lointaine, de nouveaux types d'implants pourraient apparaître, capables de remplir des fonctions nouvelles, au-delà de la simple réparation. Les chercheurs comprennent de mieux en mieux



Greffes d'os : cellules-souches à la rescousse

« L'os est l'organe le plus transplanté, après les transfusions sanguines », rappelle Pierre Layrolle, directeur de l'unité Inserm Sarcomes osseux et remodelage des tissus calcifiés, à Nantes. Les greffes d'os servent à réparer la mâchoire lorsqu'elle est trop abîmée pour recevoir un implant dentaire, ou pour les fractures orthopédiques qui ne cicatrisent pas spontanément. « C'est la méthode standard et cela fonctionne très bien, mais il y a peu d'endroits où l'on peut prélever l'os à greffer, qui se résorbe souvent trop vite », souligne Pierre Layrolle. Son équipe a donc lancé plusieurs projets internationaux pour répondre à ces difficultés en utilisant des cellules-souches mésenchymateuses (CSM). Ces cellules-souches adultes se trouvent dans divers tissus du corps humain et ont la capacité de faciliter la régénération de l'os. Mélangées à un biomatériau compatible, « elles ont permis d'obtenir une consolidation de l'os chez 93 % des 30 patients de notre premier essai clinique, Rebone », rappelle Pierre Layrolle. Ces succès, publiés en 2018, ont conduit son équipe à étendre le concept. Premier objectif : utiliser des cellules issues de donneurs, pour éviter les deux semaines de culture des cellules et ainsi réduire le coût de 25 000 à 5 000 euros. L'équipe étudie aussi comment la régénération osseuse pourrait être facilitée par des molécules sécrétées par les cellules-souches. Elle cherche également à mettre au point des biomatériaux contenant les cellules imprimables en 3D, pour concevoir des « guides de greffe » personnalisés qui permettraient d'élargir la taille des greffons. Il serait alors possible de réparer des lésions osseuses supérieures à 4 cm, fréquentes lorsqu'il faut enlever des tumeurs osseuses, ce qui éviterait l'amputation à de nombreux patients jeunes. ■

P. L.



Une aorte qui devient bronche, trachée, larynx...

S'agit-il d'un miracle de la chirurgie française ou d'une nouvelle démonstration de la magie du corps humain ? Lorsque le Pr Emmanuel Martinod (hôpital Avicenne, Bobigny) décide, en 2009, d'utiliser une aorte en renfort sa paroi molle par un stent (petit ressort métallique) pour remplacer une bronche chez un patient promis à l'ablation totale d'un poulmon, il ne se doutait pas de l'importance du résultat qu'il obtiendrait. L'artère greffée a en effet si bien accepté de transporter de l'air plutôt que du sang qu'elle s'est couverte de cartilage (ce qui a permis au chirurgien de retirer le stent après quelques mois) et de cellules bronchiques ciliées nécessaires au transport du mucus protecteur des poulmons. L'aorte s'est, en somme, transformée en bronche... Cette première mondiale, désormais appliquée en routine, est rapidement suivie d'une autre : la même approche permet de réparer une trachée, avec le même succès qui inspire alors la prochaine avancée, une aorte-larynx. Pour le Pr Christian Debry, chef du service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du CHU de Strasbourg, les travaux du Pr Martinod sont en effet une illumination pour son larynx artificiel, alors encore fait de divers biomatériaux synthétiques, sans succès complet. La déglutition, qui permet d'orienter la nourriture du bon côté, s'était révélée la fonction du larynx la plus difficile à reproduire. « Les résultats étaient satisfaisants mais nous n'avions pas pu restituer une déglutition parfaite, souligne le Pr Debry. Les résultats incroyables obtenus avec les aortes m'ont orienté au contraire vers la piste de la simplification, pour passer du tout-matériau au tout-biologique. » Un essai sur quatre patients vient d'être autorisé pour remplacer le larynx par une allogreffe d'aorte et faire confiance, une fois de plus, au corps humain... ■

P. L.



Des biomatériaux à l'aide du genou ?

Le genou est l'une des premières cibles de la médecine régénérative, avec la promesse d'effacer la douleur et de reconstituer le cartilage abîmé. Ce marché juteux a attiré toutes les convoitises et de nombreuses propositions fumeuses apparaissent fréquemment, avec peu de résultats démontrés de manière scientifique et de vrais risques pour les patients. Quelques études sérieuses, qui prennent forcément du temps, sont en cours. « Certains essais d'injection de cellules-souches adultes ont ainsi montré un effet sur la douleur mais pas sur la régénération », explique Catherine Le Visage, directrice de l'unité Inserm médecine régénérative et squelette à Nantes. Sans doute parce que les cellules injectées sont éliminées rapidement de l'articulation alors que l'arthrose est un phénomène à très long terme. » L'objectif de son équipe est donc de trouver un matériau d'encapsulation des cellules qui permette de les maintenir en place sans les empêcher d'interagir avec le milieu où elles se trouvent. « Elles doivent être capables de détecter qu'elles sont dans une zone inflammatoire pour déclencher la production de signaux anti-arthrosiques qui doivent, eux aussi, parvenir au milieu environnant. » Les résultats sont encourageants : les premiers essais à court terme menés chez le lapin ont déjà montré que l'encapsulation n'empêche pas la protection du cartilage. « Un nouvel essai permettra d'en évaluer l'effet à long terme, y compris sur une éventuelle régénération. » La promesse, une fois de plus, serait d'encourager le genou à se réparer tout seul ! ■

P. L.

Facer...

le cellules vivantes
cennies.

5 L'organe

Les cellules imprimées vont s'organiser, migrer, se différencier et se multiplier pour former un organe fonctionnel.



Infographie LE FIGARO

comment les différents types de cellules interagissent les uns avec les autres et identifient les signaux qui orientent leurs activités.

À leurs côtés, les ingénieurs imaginent donc des matériaux capables de favoriser la multiplication d'une famille de cellules, de repousser les bactéries qui s'en approcheraient ou de déclencher la production de molécules antibiotiques, anti-inflammatoires par les cellules implantées. L'obstacle est devenu un atout : réparer une partie du corps pourrait permettre de soigner l'ensemble de l'organisme, de la zone d'intervention jusqu'à des régions plus distantes... ■

TROIS FAMILLES DE BIOMATÉRIAUX

« Les biomatériaux sont des matériaux, synthétiques ou vivants, utilisables à des fins médicales pour remplacer une partie ou une fonction d'un organe ou d'un tissu », indique l'Inserm dans un dossier consacré au sujet. Une définition très large, qui fluctue à mesure que les recherches avancent. On peut aujourd'hui classer les biomatériaux en trois grands types.

Les biomatériaux inertes.

Synthétiques (métaux, céramiques, polymères...) ou parfois d'origine naturelle (corail, cellulose...), ils sont les premiers à avoir été mis au point et interagissent pas ou peu avec l'organisme.

Les biomatériaux bioactifs.

Ils sont équipés de molécules actives, qui vont interagir avec l'organisme soit pour guider des cellules devant les coloniser, soit pour libérer et diffuser des médicaments dans l'organisme.

Les biomatériaux vivants.

Il s'agit de tissus ou d'organes vivants, modifiés avant leur implantation pour les rendre acceptables par l'organisme, ou transformer leurs propriétés (valves cardiaques de porc « humanisées », greffe de cellules-souches pour réparer la peau des grands brûlés...). Certains matériaux hybrides mêlent matériaux synthétiques et matériaux vivants.

SANTÉ

Tests génétiques en accès direct : attention, danger

BIOÉTHIQUE La possibilité de faire analyser notre ADN à partir d'un prélèvement de salive envoyé dans une simple enveloppe, et les capacités de séquençage (lecture) à très haut débit de tout ou partie de notre génome, ont conduit à l'émergence de multiples sociétés de tests génétiques en « Direct to consumer » (DTC), le plus souvent américaines, mais accessibles au monde entier. Ces sociétés fleurissent et proposent en accès direct des tests à prix cassés, leur modèle commercial reposant sur une automatisation maximale des analyses mais aussi sur la revente des données générées, souvent sous couvert de participation à la recherche.

Certains des tests réalisés sont sans grand intérêt, futiles mais sans danger (aimez-vous les aliments au goût amer?). D'autres contribuent à nous faire comprendre la multiplicité de nos origines, ce qui n'est pas inutile. Mais d'autres ont une portée médicale et exposent alors les utilisateurs à tous les dangers.

Prétendant avant tout la possibilité de prendre en main sa santé et la quête de bien-être, et au nom du principe d'autonomie, des tests identifiant des facteurs de risque de diabète, d'hypertension artérielle, de cancers sont ainsi réalisés en « Direct to consumer ». Pour quoi pas, si ces tests étaient de bonne qualité. Et si les personnes les réalisant étaient pleinement informées de leurs enjeux et de leurs limites. Rappelons qu'en France, le modèle voulu

par le Parlement et les lois de bioéthique successives n'ont fait que renforcer un modèle ne dissociant pas la personne de son ADN.

Les services de génétique commencent à voir arriver dans leurs consultations des personnes qui ont réalisé des tests en « Direct to consumer » et se trouvent désemparées face à des résultats inquiétants. Nous avons récemment rapporté la mésaventure d'un jeune homme « au pays du DTC », qui, quelques semaines après l'envoi d'un prélèvement de salive en Italie, a reçu un banal courrier lui indiquant qu'il était porteur de deux rares facteurs de risque majeur de cancers, qu'il devait désormais être surveillé annuellement par IRM corps entier et par coloscopie, voire subir l'ablation du côlon, et qu'enfin, s'il avait un projet parental, le risque de transmission était majeur! Seul « heureux » problème : ces résultats étaient totalement faux, de faux positifs, secondaires à l'utilisation inappropriée d'algorithmes bio-informatiques et à l'absence de validation par un biologiste compétent.

Besoin de contrôles

Au retentissement individuel de ces tests totalement erronés (anxiété, consultations répétées, examens aussi invasifs qu'inappropriés), s'associe le retentissement sur la collectivité et le système de soins : saturation des consultations, coûts des tests de contrôle et des éventuels examens médicaux complémentaires.

Les tests génétiques en accès direct réalisés sous couvert de tests de bien-être sont, de fait, de véritables analyses médicales et doivent passer sous les fourches caudines de l'autorisation du laboratoire, de l'agrément du praticien et de contrôles de qualité. Afin que les tests soient de qualité, aujourd'hui, le « Direct to consumer » est interdit en France par les lois de bioéthique. Une personne enfreignant la loi encourt une amende de 3750 euros. Mais ces lois forment un rempart bien fragile, internet se jouant des frontières. D'ailleurs, personne n'a été jusque-là condamné pour avoir réalisé un test génétique « par internet ». Il est indispensable d'avertir nos concitoyens de la faiblesse, voire du danger, de ces tests et de les informer des critères de qualité qui doivent les régir en intégrant l'information en amont et l'accompagnement en aval.

La volonté de certains d'avoir accès à leur génome n'implique pas que des sociétés commerciales aient la liberté de donner des informations fausses, voire dangereuses. La réalisation de tests génétiques pilotée par l'intérêt du marché et non par l'utilité clinique risque de discréditer la génétique médicale dans son ensemble. Sachons choisir entre les lois du marché et les lois de bioéthique. ■

* De Pauw, Schwartz et al., « Direct-to-consumer misleading information on cancer risks calls for an urgent clarification of health genetic testing performed by commercial companies ». Eur J Cancer, 2020.



PROFESSEUR DOMINIQUE STOPPA-LYONNET

• Professeur de génétique à l'Université de Paris, chef du service de génétique de l'Institut Curie. Inserm U830.



ANTOINE DE PAUW

• Conseiller en génétique, Institut Curie.



DOCTEUR MATHIAS SCHWARTZ

• Généticien, Institut Curie.

PEDRO LOMBARDI, ALEXANDRE LESCURE, MANON MATIAS/INSTITUT CURIE

NEVER STOP*

CONTINUONS D'INNOVER
POUR UN MONDE EN MEILLEURE SANTÉ



FUJIFILM
Value from Innovation **

* Allons toujours plus loin - ** L'innovation source de valeur. Ces équipements sont des dispositifs médicaux réglementés à destination des professionnels de santé.

Que pouvons-nous faire pour vous ?

L'amélioration de notre santé est une préoccupation contemporaine majeure, en particulier en matière de lutte contre la COVID-19. Pour apporter une réelle valeur ajoutée au monde de la santé, nous mettons à contribution nos ressources et notre savoir-faire.

Aujourd'hui nous fournissons aux professionnels de santé en première ligne nos dernières avancées en matière d'imagerie médicale et d'intelligence artificielle, pour contribuer à sauver des vies.

Nous nous demandons chaque jour ce que nous pouvons faire pour vous. Et, alors que nous travaillons tous ensemble pour faire face à cette pandémie mondiale, nous continuerons d'innover pour un monde en meilleure santé.

Découvrez
notre
savoir-faire

