

LA BIO-IMPRESSSION POUR UNE MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE



DELPHINE FAYOL
(2005)
Chief Products Officer
chez Poietis



**FABIEN
GUILLEMOT**
fondateur & CEO Chief
Scientific Officer chez Poietis

La bio-impression est une branche tout à fait originale de l'impression 3D. Poietis, qui est une start-up installée dans la région de Bordeaux, fait partie des pionniers en la matière. Les apports de cette technique à la médecine sont très prometteurs.

L'impression 3D fait partie des méthodes de fabrication dites additives: elle se distingue des autres techniques industrielles de mise en forme des matériaux telles que l'usinage ou l'injection en ce que les objets 3D sont créés selon une logique *bottom up*, par ajout de matière couche après couche. La bio-impression désigne quant à elle les technologies adaptées à l'impression 3D de matière vivante, comme des cellules humaines, parfois combinée avec des matériaux inertes. Ces cellules vivantes confèrent aux structures 3D des propriétés uniques, comme leur capacité à changer de forme et de composition au cours du temps ou à répondre à des stimuli chimiques et physiques. Les technologies disponibles en bio-impression présentent une résolution allant de ~20 µm à ~500 µm et sont compatibles avec des matériaux de viscosité de 1 à 10⁵ m Pa.s. Certaines bio-imprimantes intègrent plusieurs technologies afin d'offrir une gamme de travail élargie. On parle alors de systèmes multimodaux.

Un secteur industriel en pleine émergence

Issue de la recherche académique, la bio-impression est maintenant un secteur industriel en pleine émergence, caractérisé par une explosion du nombre de création d'entreprises depuis les années 2010 et l'entrée en Bourse de trois d'entre elles (Organovo en 2013, Cellink en 2017 et T&R Biofab en 2018) pour une capitalisation actuelle totale de l'ordre de 600 millions de dollars. Ces entreprises se répartissent majoritairement entre l'Europe et l'Amérique du Nord, l'Asie possédant toutefois des acteurs majeurs au Japon et en Corée.

Les innovations technologiques apportées par ces toutes jeunes sociétés sont regardées avec beaucoup d'intérêt par les acteurs établis, en témoignent les nombreuses collaborations industrielles signées avec des grands groupes de l'industrie pharmaceutique (ex. : Organovo →

REPÈRES

La bio-impression est née du détournement de systèmes d'impression existants : dans une publication datée de 1988, Robert Klebe combine une imprimante jet d'encre à un programme informatique pour déposer une protéine selon un motif prédéterminé. Il conclut que cette approche fondée sur la maîtrise de l'organisation spatiale offre des perspectives particulièrement intéressantes pour fabriquer des tissus artificiels. Aujourd'hui, quatre technologies principales de bio-impression existent : l'extrusion, le jet d'encre, la microvanne et la bio-impression assistée par laser.

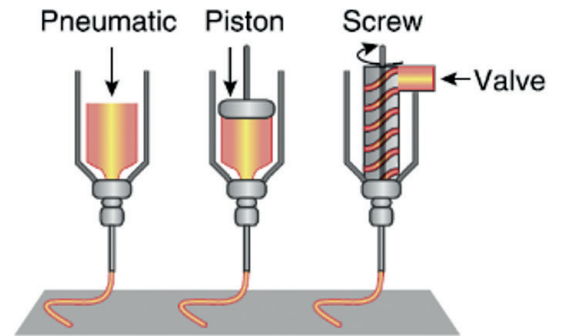
→ et Roche, Organovo et Merck, Poietis et Servier, Aspect Biosystems et Johnson & Johnson, Advanced Solutions et GE Healthcare) ou de l'industrie cosmétique (ex. : Poietis et BASF, Poietis et L'Oréal). Aujourd'hui, les produits et services vendus ciblent des activités de recherche en laboratoire avec la coexistence de plusieurs modèles économiques : la vente de bio-imprimantes, associée éventuellement à de la vente de bioencres ; la vente de services de développement de modèles tissulaires auprès d'industriels des secteurs cosmétiques et pharmaceutiques (ex. : modèles de peau ou de foie pour des études d'efficacité ou de toxicité) ; la vente de ces modèles tissulaires pour des études de recherche (ex. : modèles de peau).

Des applications thérapeutiques

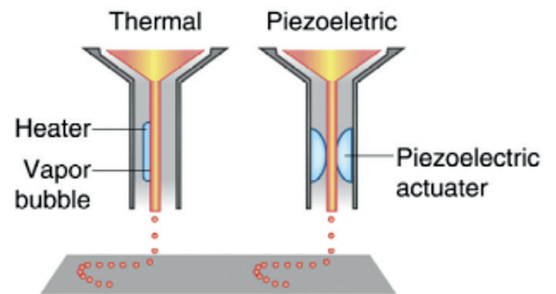
Si les bio-imprimantes commerciales actuelles sont limitées à un usage de recherche, plusieurs acteurs travaillent à une version clinique de ces machines avec pour objectif de les rendre compatibles avec les exigences des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique et permettre leur utilisation pour la production des greffons tissulaires implantables dans le cadre de thérapies de médecine régénérative. La médecine régénérative se caractérise par des approches thérapeutiques qui s'appuient sur l'essence même du vivant – des cellules humaines – pour orchestrer des mécanismes de réparation chez l'homme et définitivement guérir de certaines pathologies. Cette nouvelle discipline a émergé au tournant des années 1980-1990 et s'est depuis lors nourrie des avancées scientifiques majeures dans les domaines des cellules souches et du génie génétique. Toutefois ces nouvelles thérapies, désignées par les agences réglementaires par le terme MTI (médicaments de thérapies innovantes), restent éminemment complexes, à la fois du point de vue de la compréhension scientifique de leur mécanisme d'action et de celui de la maîtrise de leurs procédés de production. L'équation économique de la commercialisation et du remboursement de ces thérapies est également loin d'être évidente. Ainsi, malgré de très belles réussites au stade de la preuve de concept clinique, peu de produits sont actuellement sur le marché en Europe. On compte aujourd'hui cinq thérapies géniques, une thérapie cellulaire et deux produits d'ingénierie tissulaire, cinq autres thérapies ayant été retirées du marché.

L'industrialisation des procédés de production de ces médicaments innovants constitue un des obstacles majeurs à lever pour permettre la diffusion de ces thérapies elles-mêmes innovantes. Et les approches de bio-impression de tissus possèdent plusieurs atouts pour

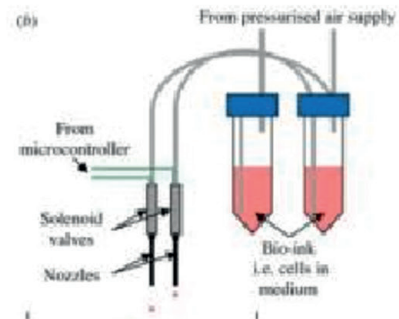
BIOEXTRUSION



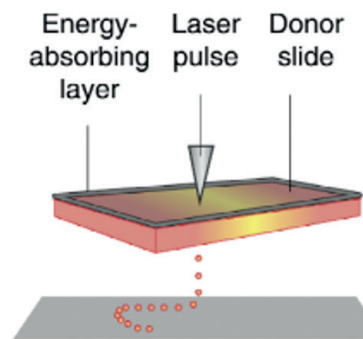
JET D'ENCRE



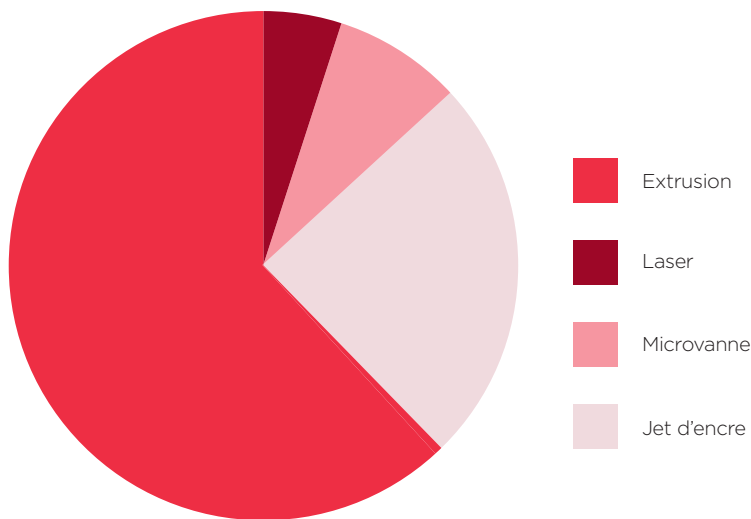
MICROVANNE



LASER



PRÉVALENCE DES TECHNOLOGIES



atteindre cet objectif. D'un point de vue scientifique, les caractéristiques intrinsèques de la fabrication par bio-impression font étroitement écho aux mécanismes biologiques conduisant à la formation des tissus lors du développement, puis à leur maintien à l'état physiologique. La bio-impression permet en premier lieu une maîtrise de l'organisation spatiale des constituants du tissu. Or il existe une interdépendance entre la forme et la fonction dans les tissus vivants, la forme déterminant l'émergence de la fonction biologique, tout en apportant ensuite un support essentiel à sa bonne exécution. Autrement dit, en tant qu'outil de maîtrise de la forme, la bio-impression se propose de transformer un problème de maîtrise des fonctions biologiques en un problème de maîtrise de la disposition spatiale des différents constituants du tissu.

Le second point clef réside dans le parallèle entre le caractère additif de la bio-impression et le caractère multi-échelle des tissus vivants. Ces derniers sont en effet des systèmes dits complexes au sens physique du terme : les interactions à l'échelle locale régissent les propriétés observées à une échelle plus grande, qui ont elles-mêmes en retour un effet sur les comportements locaux. Partant de ce constat, la stratégie suivie est de maîtriser la forme là où elle est simple, c'est-à-dire à l'échelle locale d'un ensemble de cellules, puis d'orienter l'émergence de formes complexes à une échelle plus grande – celle du tissu – via un contrôle des conditions

environnementales. On parle alors de morphogenèse guidée ou de bio-impression 4D, la quatrième dimension correspondant à l'évolution temporelle de la structure 3D initiale. Les formes complexes qui émergent de ce processus servent ensuite de support à l'expression des fonctions biologiques.

Une personnalisation du produit et une automatisation de la production

D'un point de vue industriel maintenant, la fabrication additive est particulièrement adaptée à une personnalisation à la demande des objets fabriqués. Le procédé consiste en effet à créer le réplique physique d'un fichier numérique conçu par ordinateur. On parle de jumeaux physiques-numériques. Ce fichier peut aisément être partagé, distribué ou encore modifié de manière à fabriquer différents variants, sans que la réalisation de ces variants nécessite des modifications majeures du procédé de fabrication. Des prothèses adaptées aux caractéristiques morphologiques spécifiques du patient sont ainsi aujourd'hui fabriquées par impression 3D.

La bio-impression apporte également une automatisation des procédés, ce qui facilite le passage à l'échelle (*scale-up*) et permet la standardisation des opérations de fabrication, en particulier lorsqu'il existe plusieurs sites de production (*scale-out*). En lui adossant des outils de suivi analytique des procédés, le but est d'aboutir à une caractérisation complète de la fabrication, étape par étape. Ce suivi quantitatif des paramètres critiques est indispensable pour améliorer graduellement la qualité des tissus fabriqués et en assurer une production reproductible.

En conclusion, les technologies de bio-impression ont maintenant atteint un stade de maturité industrielle avec la mise sur le marché de plusieurs bio-imprimantes et la commercialisation de tissus entièrement fabriqués par bio-impression. Elles doivent encore mûrir pour réaliser tout leur potentiel, notamment en ce qui concerne la production de greffons pour la médecine régénérative. Les objectifs se concentrent sur : la fiabilisation de ces technologies et leur capacité à fournir des procédés de fabrication robustes ; l'intégration des contraintes réglementaires des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique, qui implique de repenser tout le cycle de vie des bio-imprimantes, de la conception à l'usage ; l'intégration au sein des bio-imprimantes de solutions technologiques complémentaires de suivi analytique des procédés et d'analyse de données. ×