

LA MÉDECINE DU FUTUR

L'IMPRESSION 3D EN SANTÉ (2^{ÈME} PARTIE) : LES ORGANES À FONCTION VITALE

COUCKE PA (1), LANCELLOTTI P (2)

RÉSUMÉ : Dans un précédent article, nous avons fait le point sur les caractéristiques techniques et les avantages économiques de l'impression 3D, en particulier quand il s'agit de fabriquer des ustensiles à utilisation médicale, mais aussi pour la fabrication de structures corporelles «dures», sans réelle fonction vitale (os, cartilage, dents). Cette fois, nous nous penchons sur les possibilités offertes par la technique dans la fabrication d'organes vitaux. De simple concept expérimental, à la réalisation de partie d'organes fonctionnels, voire même d'organes complets, le pas sera rapidement franchi tellement le fossé est important entre nombre de donneurs et de receveurs d'organes.

MOTS-CLÉS : *Impression 3D d'organes - Cœur - Cerveau - Foie*

ADDITIVE MANUFACTURING IN HEALTH CARE (PART 2) : PRINTING ORGANS OF VITAL IMPORTANCE

SUMMARY : In a previous article, we highlighted the technical characteristics and economical advantages of additive manufacturing, especially for medical material as well as "hard" body structures without vital function (bone, cartilage and teeth). In the present paper we illustrate the technological advances in the field of printing vital organs. From a simple idea to a proof of concept, steps will be taken rapidly in order to introduce these techniques for functional replacement in the clinics in order to solve the ever-growing gap between supply and demand in the field of organ transplantation.

KEYWORDS : *3D organ printing - Heart - Brain - Liver*

INTRODUCTION

Dans le premier article traitant de l'impression 3D en médecine, nous avons cité Stuart K. Williams, le directeur scientifique du Cardiovascular Innovation Institute à Louisville-Kentucky, qui clame que d'ici 2023, nous aurons à disposition les premiers cœurs imprimés en 3D (1). Simple effet d'annonce ?

Nous allons faire, dans ce deuxième article dédié à l'impression 3D en médecine, le point sur l'avancement de divers projets qui ont trait à la fabrication de parties ou d'organes complets, qui ont une fonction vitale essentielle. Nous sélectionnerons un nombre limité d'organes vitaux afin d'illustrer les développements en la matière. Il semble logique de mettre l'accent sur le cœur, puisqu'il y a un peu plus de 50 ans, Christiaan Barnard (1922-2001) effectuait une première transplantation cardiaque en Afrique du Sud. Par ailleurs, commencer par le cœur et les structures vasculaires souligne l'importance de la vascularisation dans la conception de n'importe quel organe vital puisque sa fonction en dépend (pour rappel la diffusion maximale de l'oxygène à partir du vaisseau dans le tissu avoisinant n'excède pas - au grand maximum - 200 microns, des phénomènes d'hypoxie apparaissent

déjà au-delà de 150 microns). La fonction d'un organe vital n'est pas envisageable sans innervation, deuxième sujet de cet article dédié à l'impression 3D. Nous terminerons par le foie. Le point commun avec les deux sujets précédents est la possibilité de concevoir l'implantation de parties d'organes suppléant à une déficience fonctionnelle partielle.

IMPRESSION 3D D'ORGANES VITAUX

L'IMPRESSION 3D POUR LA PRÉPARATION D'UNE CHIRURGIE CARDIAQUE COMPLIQUÉE

L'impression 3D d'objets anorganiques, et non destinés à l'implantation, est utile pour étudier et mieux comprendre la complexité anatomique de certaines pathologies qui requièrent une intervention chirurgicale. L'utilisation d'un tel modèle, imprimé en 3D, permet aux chirurgiens cardiaques de manipuler l'organe avant l'opération et de se familiariser avec l'anatomie propre à un patient particulier. Ceci confère indéniablement un avantage pour préparer la procédure chirurgicale (2). C'est d'ailleurs une des raisons pour lesquelles une équipe chinoise (Xiangya Hospital) et une équipe canadienne (Toronto's Hospital for Sick Children) se sont tournées vers cette solution pour la préparation d'interventions particulièrement délicates dans un contexte de malformation congénitale cardiaque (3-5).

C'est ce même type de réflexion qui a conduit une équipe mixte d'Aarhus (Danemark) et de

(1) Professeur, Liège Université, Chef du Service de Radiothérapie, Département de Physique Médicale, CHU Liège, Belgique.

(2) Professeur, Liège Université, Chef du Service de Cardiologie, Directeur du GIGA cardiovasculaire, CHU Liège, Belgique.

Liverpool (Royaume-Uni), à utiliser le principe du 3DP pour visualiser le système de conduction électrique du signal cardiaque. Ce système prend son origine au niveau du nœud sinusal (le nœud de Keith et Flack, situé dans l'oreillette droite), passe par le nœud auriculo-ventriculaire d'Aschoff-Tawara, lui-même relié au faisceau de His entre les deux ventricules. L'avantage de cette impression 3D est évidente: le modèle, ainsi créé, permet aux chirurgiens de pré-visualiser l'anatomie cardiaque d'un sujet, en particulier si elle présente des anomalies structurales, afin d'éviter de léser, pendant l'intervention, des structures indispensables pour une bonne conduction du signal électrique (6).

LE CŒUR ARTIFICIEL

En cas d'insuffisance cardiaque sévère, on peut, aujourd'hui, envisager des dispositifs non organiques imprimés en 3D. Ces dispositifs sont destinés à pallier une mauvaise fonction cardiaque en utilisant une technique qui exerce soit une stimulation externe, soit une compression externe sur les cavités ventriculaires.

Des ingénieurs biomédicaux, travaillant à la School of Engineering & Applied Science, Washington University à St Louis-Kentucky, ont imprimé en 3D et sur mesure (adapté à la morphologie cardiaque d'un individu), un genre de gant capable de fournir le support à une série de capteurs. Ces derniers sont destinés à analyser, à plusieurs endroits et en haute résolution, différents paramètres cardiaques, comme par exemple l'activité électrique, la température, le pH, les contraintes mécaniques (exemple, la pression exercée sur l'épicarde) (7). Ce même gant cardiaque peut aussi contenir des éléments qui permettent une stimulation externe focalisée. Des explants cardiaques *ex vivo* (le cœur provenant d'un animal), immergés dans un environnement biomimétique, ont été dotés d'un tel dispositif et semblent fonctionner correctement. Indéniablement, il y a encore beaucoup de problèmes à résoudre avant d'envisager une éventuelle application humaine (comme, par exemple, le choix du support en énergie pour un tel dispositif, le contrôle et la communication de l'implant par des signaux provenant de l'extérieur, et les problèmes liés au phénomène d'encapsulation par une coque fibreuse, ce qui est le propre de tout implant à utilité prolongée).

Une équipe de Harvard University et du Boston Children's Hospital a développé une «pompe cardiaque», qui enveloppe le cœur comme un gant et qui, mécaniquement, remplace le muscle (8). Il s'agit d'un «soft robot» (littéralement robot mou), construit en matériaux souples (silicone),

dont la taille et la forme sont individualisables. Le gant est déformable par actionneurs pneumatiques présents dans le dispositif implanté (l'air venant de l'extérieur). La pression pneumatique est effectuée à intervalles préprogrammés afin de compenser un manque de contractilité du muscle cardiaque. Cette technique offre une possible alternative au LVAD (Left Ventricular Assistance Device = pompe implantée et utilisée pour traiter des patients avec une insuffisance cardiaque gauche terminale, afin de permettre leur survie dans l'attente éventuelle d'une greffe cardiaque, ou à usage définitif afin d'améliorer leur qualité de vie). L'avantage du soft robot, contrairement par exemple au système Jarvik 2000 (un dispositif LVAD bien connu en cardiologie), est l'absence d'un contact direct entre le soft robot et le liquide sanguin, ce qui réduit le risque d'accident vasculaire et rend probablement inutile la prescription d'anticoagulants. Le Jarvik 2000 (produit d'IST Cardiology) est un système de pompe sanguine rotative miniaturisée à débit axial, implanté partiellement dans le cœur, capable de pomper 8 litres de sang par minute et relié à un contrôleur de flux externe.

Il y a aussi, bien entendu, des solutions plus radicales qui consistent à imprimer en 3D une structure non organique destinée à remplacer l'entière du cœur. Plusieurs équipes sont sur la brèche afin de réaliser au plus vite cette prouesse technologique. Ils utilisent soit des matériaux rigides (9-11), ou des matériaux souples (soft robotics) (12). Ils veulent ainsi détrôner le seul système TAH (Total Artificial Heart) disponible et approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) : le Syncardia TAH (distribué par la société IST Cardiology). Le Syncardia, actuellement la référence en la matière, est décrit par la firme comme un dispositif d'assistance circulatoire bi-ventriculaire, pris en charge par l'assurance maladie moyennant certaines conditions (en particulier pour les patients qui sont en attente d'une transplantation cardiaque classique = «bridge therapy»).

Une équipe du Cybernetics Department of the Military University of Technology, à Varsovie en Pologne, utilise la réalité augmentée et l'intelligence artificielle afin de conceptualiser et de produire des chambres cardiaques fonctionnelles imprimées en 3D et totalement constituées de produits anorganiques (9). Un autre projet est porté par la société Carmat qui vise un produit artificiel biocompatible, capable de mimer diastole et systole, et qui serait, en plus, doté d'une intelligence artificielle embarquée pour adapter le débit cardiaque en fonction de l'activité de l'individu (10). L'inconvénient de cette solution est une connexion externe avec

un réceptacle contenant un liquide actionneur, requis pour créer la pression sur les ventricules artificiels. Au OHSU (Oregon Health & Science University), on teste actuellement sur des moutons, un système artificiel simple et constitué d'un minimum de composants mécaniques (afin d'éviter usure et dysfonctionnement, et qui, par ailleurs, permet de concevoir une impression 3D). Il s'agit essentiellement d'une barre en alliage de titane qui fait un mouvement de va-et-vient dans un tube afin de créer la circulation du sang oxygéné provenant du poumon vers les tissus périphériques (11).

A l'école polytechnique fédérale à Zürich en Suisse (ETH), on mise tout sur la «robotique molle». Ils ont exploité au maximum le potentiel de création d'objets complexes en monobloc grâce à l'impression 3D en utilisant des élastomères de silicone (12). Ce sTAH (soft Total Artificial Heart) a été testé en laboratoire et semble fonctionner dans certaines conditions de flux et de pression, mais il reste, bien entendu, pas mal de chemin à parcourir avant les premiers tests cliniques.

A Liège, le Professeur Lancellotti et son équipe ont un projet Interreg 5 – Euregio Meuse Rhin (Poly-valve) pour imprimer en 3D une prothèse valvulaire cardiaque polymérique. Le polymère est biocompatible et présente des caractéristiques physiques proches du matériel biologique.

Toutes ces solutions techniques mentionnées comportent des contraintes majeures. Toutefois, elles apportent, très certainement, de possibles solutions d'attente, avant l'avènement, plus que probable, d'un cœur imprimé en 3D à partir de matériel organique. Afin de combler cette période d'attente, certaines équipes misent sur le remplacement partiel du muscle cardiaque lésé sous forme de patch contenant, entre autres éléments, des cellules myocardiques fonctionnelles.

DU PATCH DE MUSCLE CARDIAQUE AU CŒUR BIO-IMPRIMÉ

LE PATCH IMPLANTABLE POUR UN TRAITEMENT FOCAL

Selon la Heart Foundation aux USA, il y a une crise cardiaque toutes les 34 secondes et un décès dû à un problème cardiaque toutes les 60 secondes. Le coût total annuel lié à l'ischémie cardiaque aux USA s'élève à 320 milliards de dollars. Cette estimation tient compte des coûts des soins, mais aussi du manque de pro-

ductivité lié à l'arrêt maladie. Certaines équipes testent cliniquement la faisabilité et l'efficacité de l'instillation de cellules souches provenant de la moelle osseuse directement dans la zone musculaire lésée par l'accident vasculaire. Les résultats semblent assez mitigés, avec seulement 1 % des cellules injectées qui survivent, et encore moins qui se transforment effectivement en cardiomyocytes. On comprend donc facilement l'empressement de différents groupes de recherche à développer des patches implantables, colonisés par des cellules myocardiques fonctionnelles et qui stimulent la régénérescence du tissu lésé. Il est possible de créer ces cellules cardiaques à partir, par exemple, de cellules cutanées prélevées sur un patient, préalablement différenciées et, par la suite, redifférenciées afin d'obtenir des cardiomyocytes qui semblent capables de contractions au laboratoire (13).

Le choix du matériel pour le patch qui sert d'échafaudage est varié, mais il doit répondre à certaines exigences fonctionnelles. On y retrouve souvent la triade classique de l'ingénierie tissulaire : des cellules, des facteurs qui stimulent la croissance et un échafaudage (14). Cet échafaudage doit, bien entendu, être biocompatible (il ne doit pas provoquer de réponse immunitaire, qui pourrait générer une réaction inflammatoire et un rejet). Il doit aussi être biodégradable, afin que les cellules de l'hôte produisent, à terme, leur propre matrice extracellulaire pour le remplacer. La dissolution de l'échafaudage temporaire ne doit produire aucun produit toxique et les «déchets» doivent être facilement éliminés. Et finalement, il doit avoir des propriétés mécaniques qui sont compatibles, d'abord, avec une manipulation chirurgicale et, ensuite, avec les contraintes locales (par exemple, l'alternance de pression). L'architecture doit être telle qu'elle permette une colonisation cellulaire provenant de l'hôte, afin que le patch s'intègre parfaitement bien dans le site receveur, la pénétration d'éléments nutritifs indispensables pour la survie cellulaire et l'élimination des produits générés par la dégradation de l'échafaudage. Et, dernier argument de poids, la fabrication doit être simple, peu coûteuse, et le produit doit pouvoir être facilement acheminé vers les chirurgiens.

Dans certains cas, l'échafaudage est, pour le moins, étonnant (15, 16). C'est le cas des travaux menés au Worcester Polytechnic Institute (Massachusetts, USA), où l'on utilise des feuilles d'épinards décellularisées, que l'on recolonise avec des cellules endothéliales, qui tapissent les canaux de l'ancienne «vascularisation» de la plante. Des cellules souches mésenchyma-

teuses et pluripotentes sont appliquées sur la feuille. Elles se différencient en cardiomyocytes qui adhèrent à la surface (15). Il va falloir impérativement contrôler la biocompatibilité de telles constructions, même si le support plantaire est, *a priori*, exempt de cellules végétales.

Un des problèmes majeurs en matière d'impression 3D de tissus est la capacité de créer des structures vasculaires fonctionnelles. Souvent, l'angiogenèse est anarchique et, par conséquent, le réseau vasculaire est peu fonctionnel. Pour pallier ce problème, on a utilisé, au Boston University College, l'impression 3D pour créer une structure organisée de filaments de sucre dans un support constitué de gel de fibrine (16). Par la suite, les chercheurs ont dissous le sucre et remplacé celui-ci par des cellules endothéliales. Le patch ainsi constitué offre un réseau vasculaire organisé et, *a priori*, fonctionnel.

Pour d'autres, au contraire, il faudrait se débarrasser de l'échafaudage souvent constitué de polymères sous forme d'hydrogels (17). Ces substances molles nécessitent une polymérisation par un processus chimique ou par des ultraviolets, afin de leur conférer une certaine rigidité. Ces techniques peuvent léser les cellules, tout comme les techniques d'impression qui déposent les cellules sur l'échafaudage. Nous avons déjà mentionné le fait que les biomatériaux utilisés dans les techniques du 3D bio-printing ne sont pas forcément immunologiquement neutres. De plus, l'énergie larguée pendant l'impression 3D peut générer des produits secondaires potentiellement cytotoxiques pour les cellules ou pour les tissus avoisinants après l'implant. Ces raisons poussent le développement technologique vers des solutions de type création de sphéroïdes cellulaires, dans lesquels on stimule, par exemple de façon chimique, la production de substances qui promeuvent une cohésion cellulaire. Les propriétés biomécaniques sont, certes, moins prévisibles comparativement aux échafaudages en polymères, mais des solutions hybrides existent où on mélange la technique des sphéroïdes avec la technique matricielle en utilisant des hydrogels «fugitifs» (le terme «volatils» serait plus approprié en français, illustrant le principe de disparition du support matriciel après un laps de temps plus ou moins long). C'est, entre autres, la technique utilisée par un des leaders dans le domaine de l'impression 3D, la société Organovo avec sa plateforme NovoGen Bioprinter® (18). Ils ont réussi à créer des structures nerveuses, vasculaires, hépatiques et rénales. D'autres méthodes ont été mises au point comme la technique «Kenzan» (ce qui signifie «rangée de micro-aiguilles» en

japonais), commercialisée par Cyfuse Biomedical KK (19), ou encore l'utilisation de champs magnétiques qui maintiennent les cellules ensemble parce qu'elles ont été préalablement taguées de micro- et nano-perles sensibles aux champs magnétiques (concept commercialisé par Nano3D) (20, 21).

Quoi qu'il en soit, on se rapproche visiblement d'une solution que l'on pourrait tester cliniquement quand on lit les travaux de l'équipe de Duke University, avec des patches atteignant même des tailles de 16 cm² et qui permettent de concevoir des tests sur des modèles animaliers largement plus volumineux que la souris et le rat (22, 23). Des résultats similaires sont obtenus dans d'autres laboratoires : non seulement le patch fonctionne, mais il s'intègre parfaitement bien et, de ce fait, amène une amélioration significative de la fonction cardiaque (23, 24). Certains groupes travaillent actuellement sur des modèles animaliers plus importants comme le porc, avant d'envisager les tests cliniques sur des humains (25). On envisage même la possibilité d'utiliser ce type d'approche pendant des voyages interstellaires, puisque la NASA va lancer, dès février 2019, en collaboration avec des partenaires industriels comme nScript et Techshot, un projet intitulé 3D Biofabrication Facility (BFF) dans la station orbitale internationale ISS (26). L'acheminement de l'imprimante 3D en orbite se fera avec la fusée cargo SpaceX (société appartenant à l'emblématique Elon Musk). L'ESA (European Space Agency) a annoncé, en décembre 2018, son intention de se lancer dans un programme similaire.

LE CŒUR COMPLET BIO-IMPRIMÉ

Compte tenu des contraintes techniques mentionnées ci-dessus, le fait de travailler sur l'impression 3D d'un organe vital complet comme le cœur semble bien sortir directement d'un roman de science-fiction. Toutefois, au Massachusetts General Hospital à Boston et à la Harvard University, on a utilisé des cœurs provenant de patients en mort cérébrale en guise d'échafaudage. Ils ont, d'abord, subi un processus de décellularisation, avant d'êtreensemencés par des cellules souches pluripotentes provenant de cellules cutanées préalablement reprogrammées, et ces cellules souches, *in fine*, se sont transformées en cardiomyocytes. Après quelques jours dans l'incubateur, cette structure - dans des conditions biomimétiques - a démontré une capacité de conduction de signal électrique, de développement de pression ventriculaire et de fonction métabolique (27). Des challenges majeurs persistent, comme la néces-

sité d'une recolonisation cellulaire complète de la matrice cardiaque acellulaire, des valves et du système endothélial (afin de permettre une vascularisation complète) ainsi que du système de conduction du signal électrique. Par ailleurs, il faut optimiser l'environnement de culture biomimétique pour faciliter la maturation cellulaire et ce, tant au niveau des composants du milieu qu'en matière de contraintes mécaniques. Il faut aussi s'assurer de l'innocuité immunologique afin d'éviter des phénomènes de rejet de la matrice cardiaque du donneur.

La solution viendra indéniablement de la confluence entre les différentes disciplines (la biologie, la physique et l'ingénierie), mais les observateurs admettent que les avancées dans ces différents domaines sont tellement rapides, que la production d'un organe aussi complexe que le cœur deviendra un jour réalité (28).

LE CERVEAU ET L'IMPRESSION 3D

Comme pour le cœur, l'impression 3D du cerveau en matière anorganique peut être fortement utile pour les neurochirurgiens, afin qu'ils se familiarisent préalablement avec l'anatomie de l'organe malade avant de démarrer l'intervention (29). Ce créneau intéresse fortement l'industrie autant des petites start-up comme Biomodex que des acteurs beaucoup plus puissants comme GE Healthcare (29, 30). Les initiateurs de Biomodex affirment que de tels modèles imprimés permettent de réduire les erreurs chirurgicales et d'améliorer les résultats, y compris de réduire la mortalité (30). Ils veulent imprimer des modèles en mixant plusieurs matériaux afin qu'ils ressemblent, en texture et au toucher, aux organes réels. Chez GE Healthcare, on veut rendre ce processus aisé et automatique, en un simple clic, car aujourd'hui ce processus est lent et relativement complexe compte tenu de la quantité des données à retranscrire provenant du CT-scanner (31).

Hormis les applications cliniques, il est évident que les modèles bio-imprimés ont aussi une utilité en matière de recherche. En 2015, à la Brown University (Providence, Rhode Island), on a réussi à fabriquer, à partir de neurones et de cellules gliales provenant d'un rat, des sphéroïdes imprimés en 3D qui sont capables de répliquer certaines fonctions du système nerveux central (32). Dans un communiqué officiel, le groupe de la John Hopkins Bloomberg School of Public Health admet ne pas être le premier à avoir réussi cette prouesse technique, mais ils affirment être capables, à partir de fibroblastes

présents dans la peau humaine et transformés initialement en cellules souches pluripotentes, de fabriquer de manière standardisée des «organoïdes» d'une taille de 350 micromètres, à peine visibles à l'œil nu (33). Depuis lors, la société Organome a été créée qui commercialise ce concept. L'avantage évident, par rapport à un modèle animalier, est que ces mini-cerveaux humains ont une signature épi-génomique très similaire à un cerveau humain fœtal (34). Ils s'organisent également en régions anatomiques distinctes (35). On évoque leur utilisation pour tester l'efficacité et la sécurité de certains médicaments, mais aussi pour étudier certaines maladies comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, la sclérose en plaques et l'autisme. Ils servent aussi de modèles pour étudier les infections virales, les traumatismes, les accidents vasculaires cérébraux et les processus tumoraux.

Un débat intéressant est apparu dès le moment où l'on a implanté un de ces mini-cerveaux humains dans le cerveau d'un rongeur (36). Ces organoïdes humains ont développé une différenciation neuronale progressive, une maturation, une gliogénèse, l'intégration de microglia, et la croissance d'axones vers différentes zones du cerveau du rongeur. On a pu mettre en évidence une activité neuronale dans l'implant et un échange synaptique fonctionnel avec l'hôte. Si la plupart d'entre nous acceptent que ces organoïdes cultivés en laboratoire n'ont pas de conscience, que doit-on penser dès le moment où l'implant s'intègre parfaitement dans le cerveau receveur, qu'il s'y développe (ce qui est loin d'être évident si le cerveau receveur est adulte), et échange signaux et sang avec le cerveau de l'hôte, allant jusqu'à modifier potentiellement son comportement (37) ? Une fois de plus, les avancées technologiques et scientifiques dépassent notre capacité à gérer les questions éthiques suscitées par de tels progrès. Quoi qu'il en soit, les travaux en cours préparent éventuellement le terrain à la possibilité de greffer de tels organoïdes pour le traitement de pathologies cérébrales complexes. Il faudra, bien entendu, déterminer si de tels implants peuvent effectivement restaurer - et ce, sans risque - la fonction dans une zone lésée ou dégénérée (36).

Pour rester dans le domaine du système nerveux, mais cette fois-ci périphérique, les travaux de l'équipe de Kyoto méritent notre attention (38). La greffe nerveuse autologue est, sans conteste actuellement, le traitement standard des blessures nerveuses majeures avec transection des nerfs. Des alternatives ont été développées qui font appel à la construction de

gaines nerveuses à base de cellules de soutien (les cellules gliales). La méthode «Kenzan» a été utilisée pour créer des tubes de cellules de soutien à partir de fibroblastes provenant du derme humain. Ces tubes ont été implantés sur des rats chez qui on avait préalablement sectionné le nerf sciatique laissant un intervalle libre de 5 mm. Les résultats en matière de régénérescence nerveuse et de fonctionnalité musculaire sont nettement supérieurs à un groupe contrôle où le guide était constitué de simple silicone.

LE FOIE ET L'IMPRESSION 3D

Dès 2014, Organovo a mis à disposition de certains acteurs industriels, des constructions bio-imprimées de tissu hépatique et, à partir de 2015, la société a signé des contrats de collaboration pluriannuels avec des acteurs puissants du monde pharmaceutique tels que Merck (39, 40). Organovo espère, par ailleurs, obtenir très prochainement (en 2019), le précieux label de la FDA pour des patches porteurs de tissu hépatique et implantable (41). Les patches imprimés en 3D contiennent des hépatocytes et une sélection d'autres cellules. Dans l'expérience *in vivo*, on observe que les éléments implantés sont toujours viables après 35 jours, qu'ils sont clairement incorporés dans le tissu hépatique de l'hôte et qu'en plus, ils sont fonctionnels et ce, de façon stable. En effet, on retrouve dans la circulation sanguine de l'hôte murin et ce, dès la fin de la première semaine après l'implantation, trois protéines hépatiques humaines (l'albumine, l'alpha-1-antitrypsine et du fibrinogène).

Plusieurs équipes travaillent actuellement sur la possibilité de produire des échafaudages

«fugitifs» de grande taille en hydrogel biodégradable, colonisés par plusieurs types de cellules hépatiques (endothéliales, stromales et hépatocytes) afin de permettre de combler des espaces importants après une résection partielle du foie, par exemple (42). En effet, l'implant, sur un laps de temps de 11 semaines, augmente de volume par un facteur 50 et produit de multiples protéines hépatiques humaines. Ce qui est interpellant, c'est que cette croissance de cellules humaines est médiée par des facteurs de croissance murins qui apparaissent secondaires à la lésion hépatique infligée à l'hôte. Ce concept de foie satellite a encore du chemin à parcourir, car il faut optimiser la maturation des cellules hépatocytes afin qu'elles puissent maintenir leur fonction et ce, de façon robuste. Il faut aussi éviter la formation d'un tératome et réduire le temps requis pour l'expansion et la différenciation cellulaire.

CONCLUSIONS

Nous avons fait le point sur l'impression 3D d'organes, en particulier le cœur, le cerveau et le foie. Nous pourrions rallonger la liste avec le poumon, le rein, l'ovaire, le pancréas, la thyroïde, la corde vocale, la glande mammaire, la peau, la rétine... La liste s'allonge très rapidement. Même si les technologies ne semblent plus connaître de réelles limites, il restera à s'assurer que ces organoïdes et organes imprimés en 3D sont fonctionnels à long terme, robustes, ne provoquent pas de phénomènes de rejet, ne sont pas à l'origine d'un risque accru de formation tumorale et que la technologie pour les produire sera abordable et financièrement durable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Coucke P.— La médecine du futur. La fabrication additive, l'impression 3D : une nouvelle dimension en santé. Première partie. *Rev Med Liège*, 2019, 74, 159-166.
2. Li C, Cheung TF, Fan VC, et al.— Applications of three-dimensional printing in surgery. *Surgical Innovation*, 2017, 24, 82-88.
3. Favaro A. (2017) Doctors use 3D-printed hearts to prepare for surgery on children. <https://www.ctvnews.ca/health/doctors-use-3d-printed-hearts-to-prepare-for-surgery-on-children-1.3269169> Dernière consultation en ligne le 8 janvier 2017.
4. Clarke C. (2017) Chinese surgeons use 3D printing in two landmark pediatric heart surgeries. <https://3dprintingindustry.com/news/chinese-surgeons-use-3d-printing-two-landmark-paediatric-heart-surgeries-103925/> Dernière consultation en ligne le 9 janvier 2019.
5. Zhao L, Zhou S, Fan T, et al.— Three-dimensional printing enhances preparation for repair of double outlet right ventricular surgery. *J Card Surg*, 2018, 33, 24-27.
6. Irons B. (2017) Cardiac conduction system visualized using 3D printing. <https://3dprintingindustry.com/news/cardiac-conduction-system-visualised-using-3d-printing-119846/> Dernière consultation en ligne le 8 janvier 2019.
7. Xu L, Gutbrod SR, Su Y, et al.— 3D multifunctional integumentary membranes for spatiotemporal cardiac measurements and stimulation across the entire epicardium. *Nat Commun*, 2014, 5 (3329). <https://doi.org/10.1038/ncomms4329>
8. Roche ET, Horvath MA, Wamala I, et al.— Soft robotic sleeve supports heart function. *Science Translational Med*, 2017, 9, 3925. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf3925>
9. Rovelo P. (2016) The 3D printed heart gets closer. <https://3dprintingindustry.com/news/3d-printed-heart-gets-closer-77042/> Dernière consultation en ligne le 8 janvier 2019.
10. Ward T. (2017) Advances in robotics and 3D printing could make life-saving artificial hearts a reality. <https://futurism.com/advances-in-robotics-and-3d-printing-could-make-life-saving-artificial-hearts-a-reality> Dernière consultation en ligne le 8 janvier 2019.
11. Editors Medgadget (2018) Oregon Health & Science University's artificial heart ready for animal trials. <https://www.medgadget.com/2018/03/oregon-health-science-universitys-artificial-heart-ready-animal-trials.html> Dernière consultation en ligne le 8 janvier 2019.
12. Cohrs N, Petrou A, Loeffel M, et al.— A soft tissue artificial heart – first concept evaluation on a hybrid mock circulation. *Artif Organs* 2017, 41, 948-958.
13. Sanders R. Revolutionary bioprinting tech results in beating heart cells (2017) <https://futurism.com/revolutionary-bioprinting-tech-results-in-beating-heart-cells> Dernière consultation en ligne le 8 janvier 2019.
14. O'Brien FJ.— Biomaterials and scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*, 2011, 14, 88-95. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136970211170058X>
15. Gershlak JR, Hernandez S, Fontana G, et al. Crossing kingdoms: using decellularized plants as perfusable tissue engineering scaffolds. *J Biomaterials*, 2017, 125, 13-22.
16. Mirabella T, Macarthur JW, Cheng D et al.— 3D-printed vascular networks direct therapeutic angiogenesis in ischaemia. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1, 0083. <https://doi.org/10.1038/s41551-017-0083>
17. Moldovan NI.— Progress in scaffold-free bioprinting for cardiovascular medicine. *J Cell Mol Med*, 2018, 22, 2964-2969.
18. Organovo changing the scape of medical research and practice (2018) <https://organovo.com/science-technology/bioprinted-human-tissue/scientific-origins/> Dernière consultation en ligne le 9 janvier 2019.
19. Scott C. (2016) Cyfuse Biomedical partners with cell applications Inc. for the first use of Regenova 3D bioprinter outside Japan <https://3dprint.com/119161/cyfuse-cell-applications/> Dernière consultation en ligne le 9 janvier 2019.
20. n3D Biosciences (2009) <http://www.n3dbio.com/> Dernière consultation en ligne le 9 janvier 2019.
21. Hogan M, Souza GR, Birla RK.— Assembly of functional 3D primary cardiac construct using magnetic levitation. *AIMQS Bioeng*, 2016, 3, 277-288.
22. Kingery K. (2017) Beating heart patch is large enough to repair the human heart. <https://pratt.duke.edu/about/news/big-heart-patch> Dernière consultation en ligne le 9 janvier 2019.
23. Shadrin IY, Allen BW, Qian Y, et al.— Cardipatch platform enables maturation and scale-up of human pluripotent stem-cell derived engineered heart tissues. *Nature Comm*, article 1825, 2017. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01946-x>
24. Gao L, Kupfer ME, Jung JP, et al.— Muocardial tissue engineering with cells derived from human-induced pluripotent stem cells and a native-like high-resolution, 3-dimensionally printed scaffold. *Circ Res*, 2017, 120, 1318-1325.
25. Petch M. (2017) New research shows how a 3D printed digital patch can repair hearts. <https://3dprintingindustry.com/news/new-research-shows-3d-printed-digital-patch-can-repair-hearts-111064/> Dernière consultation en ligne le 9 janvier 2019.
26. Petch M. (2018) SpaceX mission will bring 3D bioprinter to ISS, plans to 3D print cardiac patches for damaged heart. <https://3dprintingindustry.com/news/spacex-mission-will-bring-3d-bioprinter-to-iss-plans-to-3d-print-cardiac-patches-for-damaged-hearts-135635/> Dernière consultation en ligne le 9 janvier 2019.
27. Guyette JP, Charest JM, Mills RW, et al.— Bioengineering human myocardium on native extracellular matrix. *Circ Res*, 2016, 118, 56-72.
28. Taylor DA, Elgalad A, Sampaio LC.— What will it take before a bioengineered heart will be implanted in patients? *Curr Opin Organ Transplant*, 2018, 23, 664-672.

29. Choudhary A. (2016) Mount Sinai introduces 3D printing service for neurosurgeons. <https://3dprintingindustry.com/news/mount-sinai-introduces-3d-printing-service-neurosurgeons-100451/> Dernière consultation en ligne le 10 janvier 2019.
30. Hall N. (2016) Can new models cut patient mortality? <https://3dprintingindustry.com/news/can-new-medical-models-cut-patient-mortality-88026/> Dernière consultation en ligne le 10 janvier 2019.
31. Editors Medgadget. (2017) GE working on automating 3D printing of organ models. <https://www.medgadget.com/2017/04/ge-working-automating-3d-printing-organ-models.html> Dernière consultation en ligne le 10 janvier 2019.
32. Dingle Y-TL, Boutin ME, Chirila AM, et al.— Three-dimensional neural spheroid culture: an in vitro model for cortical studies. *Tissue Eng Part C Methods*, 2015, 21, 1274-1281.
33. Desmon S. (2016) Researchers create “mini-brains” in lab to study neurological diseases. Use of human-derived structures could allow for better research and reduce animal testing. <https://www.jhsph.edu/news/news-releases/2016/researchers-create-mini-brains-in-lab-to-study-neurological-diseases.html> Dernière consultation en ligne le 10 janvier 2019.
34. Luo C, Lancaster MA, Castanon R, et al.— Cerebral organoids recapitulate epigenomic signatures of the human fetal brain. *Cell Rep*, 2016, 17, 3369-3384.
35. Karzbrun E, Kshirsagar A, Cohen SR, et al.— Human brain organoids on a chip reveal the physics of folding. *Nature Physics*, 2018, 14, 515-522.
36. Mansour AA, Gonçalves JT, Bloyd CW, et al.— An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids. *Nature Biotech*, 2018, 36, 432-441.
37. Begley S. (2017) Tiny human brain organoids implanted into rodents, triggering ethical concerns. <https://www.statnews.com/2017/11/06/human-brain-organoids-ethics/> Dernière consultation en ligne le 10 janvier 2019.
38. Yurie H, Ikeguchi R, Aoyama T, et al. - The efficacy of a scaffold-free Bio 3D conduit developed from human fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve model. *PlosOne*, 2017, 12, e0171448 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171448>
39. Molitch-Hou M. (2015) Organovo signs multi-year 3D bioprinting deal with pharma giant Merck. <https://3dprintingindustry.com/news/organovo-signs-multi-year-3d-bioprinting-deal-with-pharma-giant-merck-47415/> Dernière consultation en ligne le 10 janvier 2019.
40. Jackson B. (2016) Organovo 3D bioprinted liver tissue could make it to the FDA by 2019. <https://3dprintingindustry.com/news/organovo-3d-bioprinted-liver-tissue-make-fda-2019-101775/> Dernière consultation en ligne le 10 janvier 2019.
41. Joshi V, Cool J, Polovina A, et al.— Long-term performance of implanted bioprinted human liver tissue in a mouse model of human alpha-1 antitrypsin deficiency. Poster presentation at Liver Meeting 2018, American Association for the Study of Liver Diseases. https://organovo.com/wp-content/uploads/2017/10/ORG-AASLD2017-805_THX_VJ-FINAL.pdf Dernière consultation en ligne le 10 janvier 2019.
42. Stevens KR, Scull MA, Ramanan V, et al.— In situ expansion of engineered human liver tissue in a mouse model of chronic liver disease. *Sci Transl Med*, 2017, 9. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah5505

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr PA Coucke, Service de Radiothérapie, CHU Liège,
4000 Liège, Belgique.
Email : pcoucke@chuliege.be