

Conseil scientifique de l'institut des sciences de l'ingénierie et des systèmes (INSIS)

Recommandations **Concernant le Bioprinting**

Contexte

Le « Bioprinting » recouvre un ensemble de travaux et d'études visant à contrôler l'architecture tridimensionnelle de cellules vivantes. Le but est de fabriquer des objets complexes intégrant des biomatériaux, des cellules vivantes, des fluides nutritifs, dans la perspective de reproduire des systèmes biologiques naturels (tissus, tumeurs, organes, os...). Ces artefacts constituent donc des objets hybrides, associant des matériaux issus du vivant et des matériaux biocompatibles, mis en forme selon un patron précis, grâce aux technologies les plus avancées de fabrication additive ou de lithographie 3D.

Les finalités de ces travaux peuvent être diverses :

- i) fabrication de modèles biomimétiques, pour mener une étude ex-vivo de certains comportements biologiques sains ou pathologiques (par exemple, recréer un épithélium mimant au plus près l'organisation cellulaire pour étudier sa dynamique sans les contraintes de l'imagerie in-vivo) ou pour étudier la cancérogénèse (par exemple, recréer une tumeur et son microenvironnement pour étudier sa croissance, prolifération, dissémination) ou pour cribler des médicaments sans un recours systématique à l'expérimentation animale (par exemple, avoir un modèle de tumeur ex-vivo fiable, potentiellement obtenu à partir des cellules tumorales d'un patient afin qu'il soit personnalisé) ;
- ii) fabrication de fantômes, reproduisant les détails d'une anatomie (par exemple, réaliser des fantômes pour ajuster les doses de radiothérapie) ;
- iii) fabrication d'implants aux contours très précis, biocompatibles, voire actifs pour leur colonisation par les cellules hôtes (implants osseux, cardiaques, cérébraux...) ;
- iv) fabrication de systèmes destinés à accueillir des prélèvements de tissus naturels (biopsies), issus d'un patient, dans le but de les maintenir vivants sur de longues périodes pour étudier leur réponse à certains traitements, ou pour de la régénération tissulaire ;
- v) fabrication d'organes complets, susceptibles de pouvoir servir de « pièces de rechange ».

Parmi tous ces possibles et devant le foisonnement des idées, des annonces, des résultats scientifiques et des perspectives ouvertes, il paraît nécessaire de mener un travail collectif et interdisciplinaire.

En parallèle, l'avènement des différentes méthodes possibles pour parvenir à fabriquer ces objets (imprimantes 3D - méthodes de lithographie, d'extrusion, impression et assemblage direct de cellules

vivantes ou ensemencement d'un objet 3D par des cellules post-fabrication, etc.), leur disponibilité accrue, la « culture » que véhiculent ces opérations de prototypage rapide, de réparation de pièces accessibles à tout un chacun, l'imaginaire qu'elles évoquent, constituent autant d'éléments qui motivent la nécessité de mener une opération ambitieuse et fédératrice sur cette thématique.

En France, le nombre d'acteurs impliqués dans ce thème reste mal identifié, même si des centaines de publications l'ont déjà adressé. Plusieurs équipes de recherches ont démarré des activités significatives, mais la communauté naissante souffre d'un manque de coordination et de concertation. Au regard des perspectives offertes, il est clair qu'il s'agit des premiers pas d'une thématique destinée à croître à l'échelle internationale.

Dans ce contexte, le Conseil Scientifique d'INSIS a engagé une réflexion, étayée par les avis de plusieurs acteurs du domaine, qui lui a permis de prendre la juste mesure de l'importance stratégique de cette thématique et de l'immense potentiel qu'elle recouvre pour le futur. Comme les méthodes d'épithaxie ont bouleversé la physique du solide, des matériaux et des composants par l'ingénierie 3D de l'agencement des atomes au sein de structures cristallines, il est aisé d'imaginer ce que le bio-printing, sorte d'« épithaxie du vivant », va être capable de générer comme métamorphoses dans la compréhension du vivant et dans son éventuelle instrumentalisation.

Le but de cette note est de pointer quelques éléments particuliers de ce domaine d'activité afin de proposer des recommandations à l'INSIS, se traduisant par des propositions d'actions concrètes que l'institut pourrait entreprendre.

Spécificités du Bioprinting au sein de l'INSIS

Au cœur de l'activité du Bioprinting se trouve la notion de 'fabrication d'objets complexes' par une démarche d'ingénierie. C'est une activité à la croisée des chemins et des disciplines, qui constitue un réel vecteur d'innovations et de transferts industriels ou médicaux. Ce thème réunit donc plusieurs mots clefs de l'INSIS (technologie, objets complexes, systèmes, interdisciplinarité, transfert et recherche partenariale).

Quelques questions ouvertes

De nombreuses questions sont aujourd'hui ouvertes autour de la problématique du Bioprinting. On peut notamment s'interroger sur les éléments qui risquent de manquer à ces assemblées topologiques de cellules pour réellement se comporter comme des tissus vivants ? Par ailleurs, quel est le bien-fondé de l'hypothèse simpliste consistant à résumer un tissu vivant à une position précise des cellules qui le constituent à un endroit donné dans l'espace ? Quels sont les mécanismes et les lois qui permettront d'appréhender les évolutions du système dans le temps ? Pourra-t-on orienter les règles de conception pour guider cette évolution vers un équilibre, une homéostasie, une fonction tissulaire, un modèle biologique original ou un organe ? Comment penser la démarche scientifique dans le domaine du Bioprinting ? Comment construire une réflexion éthique étayée sur la réalité de la recherche actuelle sur le Bioprinting ?

Interdisciplinarité du Bioprinting

La thématique du Bioprinting, de par sa nature, réalise un pont entre la technologie, les instruments de micro fabrication, la science des matériaux et des systèmes, la biologie cellulaire et la biologie des systèmes. Elle constitue donc une des branches nouvelles de la bio-Ingénierie qui devra nécessairement rassembler de nombreux acteurs de disciplines différentes :

- des 'technologues', pour étudier et mettre au point les instruments de fabrication (résolution, précision, fluide, lithographies, procédés). L'insertion de cellules vivantes au cœur des systèmes nécessitera d'inventer de nouvelles briques technologiques et de nouveaux procédés. Ces technologues devront également équiper le système des circuits nécessaires à sa nutrition et à sa régénération ;
- des physico-chimistes de la science des biomatériaux, qui devront inventer et élaborer des biomatériaux compatibles à la fois avec la culture cellulaire et la mise en forme 3D. Ces biomatériaux devront par ailleurs trouver des conditions de porosité et de propriétés mécaniques adaptées aux diverses cellules qu'ils vont accueillir ;
- des biologistes, médecins et pharmacologues, qui auront vocation à orienter les problématiques d'études et les applications de ces objets, de choisir les types cellulaires, de les collecter et de définir quel sera le degré de sophistication et de biomimétisme à atteindre au regard d'une recherche ou d'une application donnée. Ils s'impliqueront également dans la caractérisation et la modélisation de ces nouveaux objets ;
- des scientifiques de l'instrumentation, afin de caractériser ces objets 3D complexes avec une résolution subcellulaire. Après ensemencement par des cellules, ces objets vont aussi évoluer au cours du temps, en raison du remodelage de l'objet par l'activité cellulaire ainsi que par la croissance cellulaire au sein de l'objet (objets 4D). Des outils de caractérisation dynamique permettant de suivre l'évolution temporelle seront donc nécessaires ;
- des scientifiques capables d'appréhender la modélisation de l'évolution dynamique de ces objets. Des modèles multi-échelles de croissance cellulaire, d'évolution du support 3D, de design de l'échafaudage à construire pour obtenir après évolution du système une architecture précise, seront à mettre au point ;
- des chercheurs en sciences humaines et sociales devront également, dès le départ, être associés à cette thématique. Ils s'intéresseront à cette nouvelle classe d'objet d'un point de vue épistémologique et devront proposer une démarche de réflexion éthique, co-construite avec l'ensemble des acteurs.

Bioprinting et Transfert - Industriel et Médical -

Il existe déjà en France et à l'international des industriels qui s'intéressent au développement d'instruments de fabrication dédiés au Bioprinting, mais également des entreprises qui travaillent aux avancées de la méthode pour des applications d'ingénierie tissulaire. Une politique offensive de transfert devrait permettre aux innovations de rapidement se matérialiser sur le terrain à la fois économique et médical.

Par ailleurs, les efforts visant à comprendre et anticiper l'évolution dynamique des structures 3D sous l'effet des interactions cellulaires pourront avoir des effets diffusants vers des projets et des applications non médicales pour lesquelles on cherchera à concevoir des objets 4D à évolution temporelle contrôlée.

6 Recommandations du CSI INSIS

Le Bioprinting apparaît aux yeux du Conseil Scientifique de l'Institut comme un thème d'intérêt majeur pour INSIS et plus largement pour le CNRS.

Le CSI a bien pris note du démarrage, en 2016, d'un PEPS sur cette thématique ; financé par l'INSIS, celui-ci doit engager la réflexion sur les pistes ouvertes par le Bioprinting. Mais au-delà de ce premier effort, le CSI INSIS préconise qu'un plan d'action ambitieux soit élaboré.

Nous recommandons à l'institut INSIS :

- de fédérer une communauté large et interdisciplinaire sur la thématique du Bioprinting,
- de mettre en place et de coordonner au sein du CNRS un plan d'action pluriannuel.

L'institut INSIS nous paraît le mieux à même de mener cette action au sein du CNRS sur la base des éléments précédemment évoqués, traduisant à la fois la culture et les savoir-faire de cet institut.

1. Plan d'action

Nous recommandons de lancer, dès 2017, un plan d'action pluriannuel de recherches. Ce plan devra concevoir, organiser et faire vivre un lieu d'échanges afin de croiser les communautés, structurer par un GDR l'ensemble des actions nationales (relevant tant d'organismes académiques que d'entreprises) qui s'engagent actuellement, susciter de nouvelles actions et assurer une formation sur le sujet. En partageant les retours d'expériences, les projets et les instruments, en suscitant de nouvelles vocations, il sera possible à la communauté française d'occuper un rôle de tout premier plan dans cette thématique. Le conseil scientifique de l'INSIS souhaite convier les porteurs du PEPS à l'automne 2017 afin de discuter du bilan de leur travaux et de leurs réflexions et ainsi pouvoir actualiser et enrichir les propositions de ce plan d'action national.

2. Accompagnement

Nous recommandons la mise en place de deux volets d'accompagnement :

- volet 'accompagnement en ressources humaines' qui peut s'appuyer sur les multiples possibilités offertes par l'organisme (coloration thématique de postes dans les sections relevant de l'INSIS et au sein de la CID 54, accueils en délégation ou mobilité, Pr invités, ITA...),
- volet 'structuration des équipements' qui peut se traduire par un soutien à des plateformes ouvertes mutualisées mixant technologues, physico-chimistes, biologistes, médecins, et par la création d'un réseau collaboratif de plateformes ouvertes complémentaires.

3. Initiation

Dès 2017, nous recommandons l'organisation, sur le territoire français, d'un colloque international sur le Bioprinting. La préparation de cet événement pourrait être confiée aux coordinateurs du PEPS INSIS 2016, accompagnés de membres du CS INSIS.

4. Pérennisation

Nous recommandons la création d'une école thématique annuelle sur le sujet, qui pourrait se mettre en place dans le cadre du GDR.

5. Interdisciplinarité

En écho avec le caractère interdisciplinaire de ce plan d'action, nous recommandons que toutes les disciplines et communautés (listées plus haut) soient associées au plan d'action national. Nous recommandons en particulier que des chercheurs SHS soient étroitement associés dès sa mise en place. La dimension éthique devra être considérée avec attention. La Mission sur l'Interdisciplinarité pourrait être un acteur fort de cette orientation. Nous recommandons également que cette action nationale portée par INSIS soit concertée avec l'initiative en cours de réflexion au sein de l'INSERM.

6. Transfert

Nous recommandons à l'Institut d'œuvrer avec la DIRE afin que les innovations dans le domaine du Bioprinting soient couvertes par le CNRS sous le modèle d'un « focus transfert ». Nous

recommandons également que la communauté nationale sur le Bioprinting soit ouverte aux industriels actifs dans cette thématique sur le territoire national. Au delà de la fédération des chercheurs du domaine, un club des industriels permettant l'expression d'un certain nombre de besoins et de problématiques devra être initié et animé.

Le CNRS apparaît comme l'organisme capable de réunir toutes les facettes du Bioprinting et il nous semble disposer de la légitimité requise pour orchestrer une action vers les autres opérateurs de recherche et agences de moyens (INSERM, Alliances, INRIA, ANR, Europe...) en vue de soutenir cette thématique.

Danièle ESCUDIE
Présidente du CSI INSIS

Recommandation adoptée le 12 septembre 2016
20 votants : 19 oui, 0 non, 1 abstention

Destinataires :

- M. Alain FUCHS, Président du CNRS,
- Mme Anne PEYROCHE, Directrice Générale Déléguée à la Science du CNRS
- M. Nicolas CASTOLDI, Délégué Général à la valorisation du CNRS,
- M. Bruno CHAUDRET, Président du Conseil Scientifique du CNRS,
- Mme Pascale LAUNOIS-BERNEDE, Présidente du CSI de l'INP,
- Mme Christelle BAUNEZ, Présidente du CSI de l'INSB,
- Mme Cécile MICHEL, Présidente du CSI de l'INSHS,
- M. Bertram BLANK, Président du CSI de l'IN2P3,
- M. Franck POITRASSON, Président du CSI de l'INSU,
- M. Jean-Pierre DJUKIC, Président du CSI de l'INC,
- M. Jose-Miguel SANCHEZ-PEREZ, Président du CSI de l'INEE,
- M. Fabrice PLANCHON, Président du CSI de l'INSMI,
- M. Christian BARILLOT, Président du CSI de l'INS2I,
- M. Alain SCHUHL, Directeur de l'INP,
- Mme Catherine JESSUS, Directrice de l'INSB,
- M. Patrice BOURDELAIS, Directeur de l'INSHS,
- M. Reynald PAIN, Directeur de l'IN2P3,
- Mme Pascale DELECLUSE, Directrice de l'INSU,
- M. Dominique MASSIOT, Directeur de l'INC,
- Mme Stéphanie THIEBAULT, Directrice de l'INEE,
- M. Christoph SORGER, Directeur de l'INSMI,
- M. Michel BIDOIT, Directeur de l'INS2I,
- M. Jean-Yves MARZIN, Directeur de l'INSIS,
- Mme Anne RENAULT, Directrice de la MI,
- M. Christian BERGAUD, Président de la section 8,
- M. Claude VERDIER, Président de la section 9,
- M. Benoît ROUSSEAU, Président de la section 10.