



3D printing of personalized thick and perfusable cardiac patches and hearts/Noor et al./Advanced science. © 2019

ISRAËL

# À CŒUR VAILLANT RIEN D'IMPOSSIBLE

C'est une avancée majeure pour la science et des dizaines de milliers de personnes à travers le monde : des chercheurs de l'université de Tel-Aviv ont réussi la prouesse de fabriquer un organe composé de cellules humaines avec une imprimante 3D. Et pas n'importe lequel : le cœur ! L'objectif est double : réduire le risque de rejet de la greffe chez le patient, chaque cœur étant « imprimé » avec ses propres cellules, et mettre fin, à terme, à l'interminable attente des dons d'organes.

Par **Valérie Sabah**

Ci-contre :  
Le cœur sorti de l'imprimante 3D est préservé dans un support en gel qui sera ensuite dissous.

**C'**est dans un environnement vert et propice à la concentration que le professeur Tal Dvir et son équipe de chercheurs en Ingénierie biocellulaire (Biotechnology Materials Science and Engineering) ont conçu et imprimé en 3 dimensions, dans l'enceinte de leur laboratoire de l'Université de Tel-Aviv, le premier cœur à partir de cellules humaines et constitué de vaisseaux et de sang, à l'aide d'une impressionnante machine. Comment ne pas sourire quand, à la question : « Le fait qu'Israël soit leader dans le domaine de l'impression d'organes 3D avec ce cœur représente-il, à vos yeux, un enjeu particulier pour le pays, quel message adresse-t-il au monde ? », le Dr Assaf Shapira, balayant d'un haussement d'épaule la remarque, presque étonné, renvoie un laconique « It's research ! ». Le ton est donné : ici pas de politique, pas non plus d'interprétation mystico-religieuse qui y verrait l'avènement de l'homme immortel, capable de se régénérer à l'infini, bénéficiant d'un corps et de ses composants sur mesure, à la demande.

Non, ici il s'agit de science et d'ingénierie, de recherche et de défis à relever ; qu'ils concernent le sens même de l'existence humaine importe peu à ce stade.

## Vers la fin du don d'organe...

En revanche des considérations beaucoup plus pragmatiques entrent en jeu : la limitation du nombre de donneurs dans le monde, et en Israël en particulier, à cause de la légis-

## À cœur vaillant rien d'impossible



L'imprimante 3D, au cœur de tous les espoirs...

**En France, près de 24 000 patients étaient en attente d'un organe, quel qu'il soit, en 2017, et seulement 6 000 personnes ont pu être greffées**

lation d'une part, qui stipule que le donneur doit explicitement faire don de ses organes, et des enjeux religieux (la loi juive ne permet de priver un défunt de ses organes que dans des conditions très précises et le sujet fait encore l'objet de nombreuses controverses) d'autre part, la difficulté à soigner cet organe si particulier qu'est le cœur, véritable moteur du reste du corps à l'origine du taux de mortalité parmi les plus élevés au monde. À titre indicatif, en France, près de 24 000 patients étaient en attente d'un organe, quel qu'il soit, en 2017, et seulement 6 000 personnes ont pu être greffées<sup>1</sup>.

### La bio impression au service de la médecine régénérative

On connaissait les prothèses 3D, le cœur artificiel de la société Carmat<sup>2</sup>, la bio-impression destinée à l'assistance à la chirurgie... de nombreux laboratoires ont fait des progrès considérables. Le cas du cœur 3D s'inscrit dans le domaine de la médecine régénérative qui produit des tissus biocompatibles. Initialement, l'équipe de Tal Dvir, qui n'a pas de formation médicale mais collabore avec des hôpitaux, travaille à la régénéscence cellulaire. Ses travaux consistent à recréer, à l'aide de la bio-impression, les tissus humains et notamment des « cardiac patches » destinés à remplacer ou réparer des tissus défec-

tueux et dont les cellules proviennent du patient pour favoriser une réponse immunitaire adaptée. Un tissu, niveau d'organisation intermédiaire entre la cellule et l'organe, forme un ensemble fonctionnel de cellules semblables et de même origine, regroupées en amas, réseau ou faisceau (fibre). La médecine régénérative vise à remplacer, remodeler, régénérer ou soutenir les tissus et organes endommagés. Les thérapies à base de cellules souches et les applications d'ingénierie tissulaire sont en plein développement.

### Des « patches »... au cœur

L'équipe, qui conçoit les tissus qui « réparent » les lésions du cœur, a donc choisi comme une suite logique à ces travaux de s'attaquer à l'organe en entier.

Les besoins sont importants et l'urgence vitale. Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès dans les pays industrialisés, selon l'OMS. Jusqu'à présent, les transplantations étaient la seule option disponible pour les patients atteints d'une maladie cardiaque grave. Mais en raison du nombre limité de donneurs, de nombreux patients décèdent avant la transplantation. Et quand ils peuvent en bénéficier, la greffe est souvent rejetée.

En cas de crise cardiaque sévère mais non mortelle, l'espérance de vie est d'environ cinq ans. Dans ce cas, le patient a besoin d'un nouveau cœur. Non seulement le nombre de cœurs jeunes et en bon état disponibles est restreint, mais de plus la compatibilité immunologique est nécessaire. L'organisme receveur peut percevoir le nouveau cœur comme un corps étranger hostile et l'attaquer violemment, et inversement. Le système immunitaire n'est identique qu'en cas de vraie jumeauté. Grâce à la bio-impression le cœur est issu des cellules du patient receveur ce qui élimine presque totalement le risque de rejet.

### Comment ça marche ?

L'imprimante bio est conçue en Suisse par la société regenHU, qui fabrique le corps de la machine et la « customise » en fonction des requêtes spécifiques des ingénieurs.

La première étape consiste à fabriquer un « échafaudage » (ECM Extra Cellular Matrix) qui servira de support aux cellules. À partir de la sélection minutieuse des types de cellules, la conception d'échafaudages tridimensionnels appropriés est essentielle. Ces échafaudages sont généralement constitués de matériaux synthétiques ou naturels (collagène par exemple) ou d'une combinaison des deux, et servent de porteurs de cellules. L'échafaudage d'ingénierie doit ressembler à l'architecture de la structure naturelle.





Le laboratoire de recherche de l'Université de Tel Aviv.

**Jusqu'à présent, les transplantations étaient la seule option disponible pour les patients atteints d'une maladie cardiaque grave. Mais en raison du nombre limité de donneurs, de nombreux patients décèdent avant la transplantation. Et quand ils peuvent en bénéficier, la greffe est souvent rejetée.**

génétiqnement, selon la technique du prix Nobel japonais Shinya Yamanaka (induction des cellules souches pluripotentes et reprogrammation de cellules). Le protocole scientifique consiste à différencier les cellules souches pour en faire des cellules adultes cardiomyocytes, cellules contractiles composant le muscle cardiaque. Il s'agit ensuite de mixer ces cardiomyocytes avec l'hydrogel parallèlement obtenu pour générer le « bio Ink » (encre bio).

Un cylindre est placé dans l'imprimante, rempli de ce matériau (bio Ink) issu du patient receveur. À l'aide de la technologie

#### Bio Ink

Est extraite une partie de l'omentum (membrane constituée de graisse qui tapisse les intestins), chez le patient qui a subi une attaque cardiaque. Le prélèvement ne cause pas de dommage au patient, il est routinier par exemple dans le traitement du cancer (Omentectomie). Les composants de l'omentum sont ensuite séparés. Dans un premier tube test est placé le matériau non vivant (transformé en hydrogel grâce à une procédure chimique et enzymatique) qui se présente sous forme liquide à une température normale et se rigidifie à 37,2 degrés.

Dans l'autre tube, les cellules adipeuses issues de l'omentum sont transformées en cellules souches,

#### TÊTE PENSANTE

**Tal Dvir** a obtenu son doctorat (2008) de la faculté d'ingénierie de l'Université Ben-Gourion du Néguev. Ses recherches ont porté sur l'ingénierie et la régénération des tissus cardiaques. Tal a poursuivi ses études postdoctorales au Département de génie chimique du MIT en ingénierie tissulaire. En 2011, Tal Dvir a été recruté par l'Université de Tel Aviv pour créer le laboratoire d'ingénierie tissulaire et de médecine régénérative. En 2013, il rejoint le nouveau Département des sciences des matériaux et ingénierie. Depuis 2017, il dirige le Sagol Center for Regenerative Biotechnology. Son laboratoire, composé de 15 étudiants en PHD ou docteurs, et dont Assaf Shapira est le manager, conçoit et développe des nanomatériaux et des technologies pour l'ingénierie de tissus complexes, tels que le cœur, le cerveau, la moelle épinière, l'intestin ou les yeux.



Le chercheur Tal Dvir.

## À cœur vaillant rien d'impossible

**La formidable avancée technologique que représentent ces réussites est une grande source d'espoir thérapeutique et fait la démonstration des possibilités infinies offertes par la science**

de l'imagerie médicale, l'imprimante va être programmée informatiquement pour permettre une découpe virtuelle de l'organe et l'impression couche par couche des différents éléments.

### Et les battements ?

Une fois imprimé, le cœur est préservé dans un support d'impression en gel qui prend une forme, ensuite dissous pour récupérer l'organe. Toutes les cellules sont vivantes mais pour quelques heures seulement. L'étape suivante, cruciale, consiste à placer le cœur dans un bio réacteur, une capsule qui permettra son alimentation, nécessitant un environnement spécifique à 37,2 degrés, un système pour le nourrir en oxygène, avec des pompes, des électrodes... Ce processus appelé maturation au cours duquel les cellules interagissent entre elles pour produire un tissu opérationnel et qui fait appel à des machines extrêmement sophistiquées prend des mois. De ces interactions jaillira la contraction nécessaire au battement cardiaque mais un temps considérable sera requis afin que le battement corresponde à celui du cœur réel.

### On en fait quoi ?

Ce cœur-là est, selon l'équipe, ce que l'on qualifie dans les milieux scientifiques de « Proof of principle ». Il s'agit bien d'un cœur humain car il présente une architecture et une anatomie identique mais miniature. Il est trop petit pour être implanté dans un corps d'homme, la mise à l'échelle réelle est une étape importante et difficile à franchir. Tal Dvir envisage la transplanta-

tion dans un corps humain dans dix ans et imagine même l'installation d'imprimantes dans les services hospitaliers, tandis que les plus réalistes tablent plutôt sur vingt ans. Mais dans les deux années à venir, il pourrait être implanté dans un corps de rat ou de lapin afin d'être testé.

L'équipe de Tal Dvir n'est pas la seule à développer ce genre de techniques mais ce qui fait de ce cœur une invention unique est la combinaison de trois éléments : *l'utilisation des cellules du patient, la très haute précision et résolution de la technique d'impression et le fait que le cœur soit imprimé avec ses principaux vaisseaux sanguins*.<sup>\*</sup> Lui donner taille humaine nécessiterait une machine, extrêmement coûteuse, dotée d'une architecture complexe pour imprimer les vaisseaux les plus petits et l'implication en termes de prélèvement de cellules serait très délicate.

### Des questions médicales mais pas seulement...

Impossible de ne pas lire dans la fabrication de ce cœur, symbole de vie par excellence, une évolution chargée de sens. La formidable avancée technologique que représentent ces réussites est une grande source d'espoir thérapeutique et fait la démonstration des possibilités infinies offertes par la science.

D'un autre côté, comment ne pas s'inquiéter des dérives éventuelles, de la progression inéluctable vers un homme nouveau et du glissement qui s'opère sous nos yeux entre la médecine réparatrice et la volonté d'augmentation des capacités humaines.

Qu'est ce qui empêchera, dans un monde futur, les plus favorisés de se faire greffer un organe neuf affichant les capacités du cœur d'athlète de vingt ans ? Qui aura les moyens d'en bénéficier, compte tenu du coût de ces techniques ? Ces progrès, et en particulier lorsqu'ils sont accompagnés de l'utilisation de cellules souches, qui demeure un sujet sensible, dépassent le cadre médical et ravivent les questions éthiques et philosophiques. Dans l'immédiat, la nécessité de sauver des vies, évidemment louable, et la perspective de s'approcher d'une ère nouvelle où la greffe serait accessible au plus grand nombre, ne peuvent que susciter, auprès de nos cœurs sensibles, émotion et admiration. ●

*\*Elle a été notamment récemment suivie par l'entreprise américaine BIOLIFE4D*

<sup>1</sup> Source : [www.inneance.fr](http://www.inneance.fr)

<sup>2</sup> Carmat prêt à produire à grande échelle son cœur artificiel. *L'Usine Nouvelle* - 15 janvier 2019



Le chercheur Assaf Shapira.