Impression 3D : impact en santé environnement

Le développement extraordinaire de l'impression 3D, tant dans le temps que dans le nombre et la qualité des applications, constitue dans le domaine de la santé, un progrès énorme pour l'avenir, mais en même temps il est porteur d'une certaine inquiétude quant aux possibilités d'applications anarchiques en raison de sa facilité d'utilisation et des prix très abordables des équipements.

Définition et description de l'impression 3D

L'impression 3D, appelée aussi « fabrication additive », reprend le principe des imprimantes à jet d'encre couramment utilisée en bureautique où l'on écrit sur une surface (2D), mais en lui ajoutant ici une troisième dimension, volumique (3D). Elle est définie comme « le **procédé consistant à assembler des matériaux pour fabriquer des pièces à partir de modèles en 3D, en général couche par couche, à l'inverse des fabrications classiques, soustractives** ». Dans ce nouveau domaine, on conserve le vocabulaire de l'impression 2D : la fabrication des objets s'appelle impression, et les matériaux utilisés pour cela, encre.

Il s'agit d'une technologie par dépôt d'un matériau au moyen d''une tête d'impression, d'une buse ou d'une autre technologie d'impression, le tout gouverné par des **logiciels**.

Technologies d'impression

Plusieurs techniques peuvent être mises en œuvre pour réaliser des objets ou accompagner un traitement. Parmi les plus répandues on peut citer :

1) Le dépôt de filament fondu (FDM, Fused Deposition Modeling) ; le matériau, le plus souvent ABS, PLA, et le mélange des deux, se présente sous la forme d'un filament thermoplastique que l'on fait fondre et qui est extrudé et déposé couche par couche à l'aide d'une buse d'impression. Cette méthode, la plus utilisée par les non spécialistes, est bon marché (imprimantes 3D « de bureau » très abordables) mais elle est de faibles précision et résolution et ne convient pas pour fabriquer des objets complexes. Elle est utilisée en prototypage rapide et pour réaliser des modèles conceptuels, basiques.

2)La stéréolithographie (SLA,Stereolithography) ; il s'agit ici d'utiliser un procédé de photopolymérisation de résines liquides sensibles aux UV, que l'on solidifie, couche par couche, à l'aide d'un rayonnement laser. Le matériau peut être, par exemple, des résines acrylates ou époxys, dont la polymérisation est provoquée en présence d'un photoinitiateur, ou des

céramiques (prothèses médicales). Cette technologie permet d'accéder à des prototypes détaillés, des moules, des objets complexes, avec une haute résolution, une haute précision, et les finitions conduisent à des surfaces parfaitement lisses tandis que les couches superposées sont très peu visibles.

Remarque. *Cette observation sur la qualité des produits finis, appelle une remarque quant aux inconvénients des procédés couche par couche dont la qualité finale des objets est perturbée par la difficulté du lissage et celle de la persistance de la vision des couches. De nombreux travaux ont pour objectif le passage de ce procédé, discontinu, à un procédé continu plus facile à adapter industriellement et conduisant à des produits finis de meilleure qualité. C'est dans le prolongement de la technologie SLA que se situe l'un des premiers exemples d'un procédé continu :la technique CLIP (Continuous Liquid Interface Production)*

3) La fusion de lit de poudre ou Frittage laser sélectif (SLS, Selective Laser Sintering) ; ici la fusion du matériau se fait à partir d'une poudre de polymère, sous forme de petites particules mises en fusion par un laser haute puissance. Ce qui convient à la fabrication de pièces complexes. Celles-ci, robustes,légèrement rugueuses, ont des caractéristiques mécaniques excellentes et une grande solidité. Le matériau le plus utilisé est le nylon.

La technologie SLS est utilisée dans le cas de prototypage fonctionnel, elle permet la production industrielle de pièces personnalisées.

Autres technologies :

Nombreuses sont les techniques originales ou dérivées, qui sont également utilisées en fonction de la nature des objets recherchés ou de caractéristiques particulières, on peut citer :

Laser Beam Melting (LBM) Electron Beam Melting
Selective Laser Melting (SLM) Wire Arc Additive manufacturing (WAAM)
Laser Power Bed Fusion (LPBF) Metal Binder Jelting (MBJ)
Continuous Lipid Interface Production (CLIP)
Bound Metal Deposition (BMD)

etc, etc …

Ces techniques sont utilisées en examinant ce qui convient le mieux pour une application donnée ; les paramètres pris en compte pour ces choix dépendent :

- des matériaux,

- de la vitesse d'impression,
- de la définition recherchée,
- de la précision souhaitée,
- des coûts.

La fabrication additive permet d'apporter des solutions dans de très nombreuses applications, soit par la réalisation de modèles conceptuels, ou d'objets fonctionnels en prototypage rapide. Elle permet de baisser les coûts, gagner du temps et de dépasser les limites des procédés de fabrication rencontrées lors du développement des produits. « *Elle permet aussi la* ***personnalisation à volonté d'un objet de base****, sans coût supplémentaire, les formes complexes n'étant pas plus coûteuses à réaliser que les formes simples. »* L'objet est réduit alors à la dimension d'un **fichier informatique** que l'on pourra imprimer chez soi ou faire imprimer à distance…Cette dernière possibilité permet d'éviter des frais de transport : il vaut mieux imprimer l'objet au plus près de son utilisation future que de le faire venir de loin, ce qui est aussi écologiquement favorable tout comme l'est la diminution des déchets dès la production (à la différence des méthodes soustractives où, au final, on « enlève » les parties inutiles).

A partir d'un fichier numérique, il devient possible de **créer** rapidement des prototypes, d'effectuer facilement et rapidement des **corrections**, en tenant compte des tests et des observations en conditions réelles. La liberté de forme est presque totale, les pièces produites ont des propriétés (en particulier mécaniques) qui correspondent à la plupart des matériaux utilisés dans les méthodes de production traditionnelles.

Dès maintenant on assiste à l'adoption massive de cette technologie, surtout en raison du développement des **techniques 3D dites « de bureau »**, qui peuvent être utilisées « chez soi » !!, en raison de la facile accessibilité et des prix de moins en moins élevés des imprimantes 3D elles-mêmes. ***Nous allons voir que cette situation va rapidement conduire à des craintes lors de leur application aux objets biologiques.*** *En clair, à partir de certains fichiers numériques, mis entre des mains peu scrupuleuses, il peut en résulter des dérives dangereuses.*

Matériaux utilisés.

Toutes sortes de matériaux peuvent être utilisés pour réaliser des prototypes ou des objets finis :

- différents **métaux**,
- des **céramiques et des verres,**

- des **polymères** : Acrylonitrile - butadiène - styrène, nylon, polycarbonate, copolymères polyesters, polyéther imide, acide polylactique, avec en tête le souhait d'utiliser, à l'avenir, des plastiques recyclés.

Depuis quelque temps, des polymères de la famille des polyaryléthercétones (PAEK), polyétheréther cétone (PEEK) et polyéthercétone cétone (PEKK), déjà utilisés dans le spatial, le sont également en **milieu médical**, en raison de leur excellente résistance à l'abrasion et à la plupart des attaques chimiques, à leur résistance à la traction et aux déformations, à leur **biocompatibilité**, et à la **possibilité de les stériliser**. Ces composés, semi-cristallins, ont de remarquables propriétés mécaniques lorsqu'on intègre dans leur structure des fibres de carbone : **leur structure est alors très proche de celle des os humains.** Leur utilisation pour des **implants ostéoarticulaires** a conduit à des guérisons plus rapides et les complications ont fortement diminué.

- et même des **matériaux biologiques**, cellules souches, bactéries, etc

Le succès de l'impression additive doit beaucoup à l'utilisation de matériaux de plus en plus performants : thermoplastiques, mousse syntactique, et métaux.

Applications et réalisations

Les applications de l'impression 3D sont multiples ! Dans un premier temps signalons simplement que l'on trouve des réalisations dans pratiquement tous les domaines. A titre d'exemple (bien sûr non limitatif !) on peut citer :

- la construction d'un pont (L=12,5 m ; l=6,3m), aux Pays Bas en 2017,
- la construction de maisons (en 24 heures), dont l'une en France (100m2 habitables),
-Sur l'île de Kisawa au Mozambique, un projet un peu fou pourrait voir le jour en 2020 : un complexe hôtelier, de 12 bungalows (d'une superficie de 230 m^2 environ), avec une à trois chambres, imprimé en 3D à partir des éléments naturels de l'île soit le sable et l'eau!
- du matériel électronique,
- - des pièces d'avion, de voiture : La marque italienne XEV se propose de réaliser une voiture électrique, YOYO, imprimée en 3D et à moins de 6000 € ? Yoyo pourrait être disponible à la fin de l'année 2020 Grâce à ce procédé, les coûts de production seraient réduits de 90% et le délai de fabrication serait plus

court : 3 jours seulement seraient nécessaires pour l'assemblage.

- et même des bateaux. Ainsi, en 2019, l'Université du Maine a construit, en moins de 72 heures, le plus gros bateau du monde imprimé en 3D : plus de 7 mètres de long et pesant 2, 3 tonnes.

- des pneus sans air, imprimés en 3D avec des matériaux biodégradables, pneus qui feraient aussi office des roues et dont la bande de roulement pourrait être rechapée ou modifiable en fonction des conditions de conduite : nature de la route et conditions météo (été, hiver). Le concept de ces pneus, développé par Michelin, repose sur la réalisation d'une structure alvéolaire qui constitue l'équivalent d'une roue sans air.

- des semelles **personnalisées** (nous retrouverons cet intérêt dans les applications en médecine personnalisée)
- de la **nourriture,** à partir de gels mous et durs, d'avocats, beurre et chocolat (faciles à imprimer), on peut préparer de la nourriture (prévue pour les cosmonautes). Il existe aux Pays Bas un restaurant de cuisine 3D!
- des diamants de synthèse par impression 3D, imprimés par la société suédoise Sandvik Additive Manufacturing. Fabriqués par un procédé de stéréolithographie par UV, ils sont réalisés couche par couche à partir d'une matrice formée par de la poudre de diamant et un polymère. Cette technique permet de leur conférer toutes sortes de formes, même les plus compliquées

- l'obtention d'eau potable par un système portable de dessalement solaire. Ce système, à plusieurs étages, peut produire près de trois fois la quantité d'eau potable produite par des appareils fabriqués dans le passé. Il le fait en récupérant la chaleur perdue, c'est à dire en réutilisant la chaleur qui est libérée lorsque la vapeur d'eau se condense en liquide. Pour cela, **dix cadres en nylon imprimés en 3D** identiques sont empilés et placés verticalement au-dessus d'un réservoir d'eau. Chaque cadre à une serviette en papier qui sert d'évaporateur et un film d'aluminium qui sert de condenseur. Au fur et à mesure que les vapeurs se condensent sur le film d'aluminium, la chaleur dégagée est canalisée vers la deuxième couche de serviettes en papier, le processus se répétant dans la pile

- Citons enfin une expérience incroyable : **ressusciter la voix d'un prêtre de l'époque des pharaons !**

Des chercheurs des Universités de Londres, de York, et de Tübingen, ainsi que du museum de Leeds, utilisant une imprimante 3D et un scanner haute résolution, ont reproduit le tractus vocal d'une momie vieille de 3000 ans et, après lui avoir ajouté un larynx électronique, il a été possible d'entendre sa voix comme ils l'ont publié dans un article de la revue *Scientific Reports* du groupe *Nature* !

Mais c'est surtout dans le domaine de la santé que nous allons examiner toutes les potentialités de la technique et donner des exemples de réalisation.

L'impression 3D dans le secteur médical et les espérances du futur.

(L'impression 3D est une des clés de la médecine de demain)

De façon générale, l'impression additive permet d'imprimer des pièces uniques et personnalisées, d'où l'intérêt pour l'impression 3D de pièces médicales, et cela à des prix très raisonnables. De plus en plus on parle, en médecine, des **spécificités individuelles**, mais l'adaptation à chaque patient, individuellement, avant que soient utilisées les potentialités de l'impression, restait limitée et très chère, que ce soit pour des interventions chirurgicales ou pour le traitement des patients !

Bioimpression (Bioprinting)

La bio-impression porte en elle de nombreux espoirs, en particulier en ce qui concerne la médecine individualisée. La fabrication d'organes sur-mesure, adaptés à la morphologie de chaque patient, pourrait en effet conduire à une chirurgie plus sûre, supprimer les rejets par l'utilisation comme encre d'impression de tissus biologiques provenant du patient lui-même, etc.

La fabrication d'un tissu biologique par Bioimpression (bio-printing) s'effectue en plusieurs étapes : le prétraitement, l'impression (traitement), et le post traitement.

1°) le prétraitement : va consister à élaborer un schéma plus ou moins identique à celui du tissu d'origine. C'est ce schéma qui permettra de concevoir un **modèle numérique** par l'ordinateur, permettant la programmation des opérations d'impression à partir des encres contenant des cellules ;

2°) le traitement, est **l'étape d'impression** au cours de laquelle les cellules souches seront imprimées couche par couche en suivant les indications recueillies lors du prétraitement ;

3°) la phase finale est celle du développement des cellules, de la **maturation des tissus imprimés**, au cours de laquelle les cellules vont s'assembler, s'autoorganiser, de façon à former un tissu.

A côté d'importantes innovations dans différents domaines, tels que l'ingénierie, la fabrication d'objets et d'œuvres d'art, l'enseignement, des avancées spectaculaires ont permis l'impression 3D de matériaux, de cellules et de composants biocompatibles dans des tissus vivants complexes. Par rapport aux autres formes d'impression, la bio-impression 3D va donc rencontrer des difficultés supplémentaires. Il s'agit par exemple, du choix des matériaux, des types de cellules, des facteurs de croissance et de différenciation, auxquels s'ajoutent les défis techniques liés à la sensibilité des cellules vivantes et à la construction des tissus.

Pour répondre à tous ces défis, il faut maîtriser des technologies et des connaissances scientifiques dans plusieurs domaines de l'ingénierie, des biomatériaux, de la biologie cellulaire, de la physique et, bien sûr, de la médecine.

Exemples de réalisations :

La bio-impression 3D est appliquée à la médecine régénérative pour répondre au besoin de tissus et d'organes adaptés à la transplantation : elle est utilisée pour la génération et la transplantation de plusieurs tissus comme la peau, les os, les tissus cardiaques et des structures cartilagineuses

- Impression 3D de peau. Depuis 2015, on sait fabriquer par imprimante 3D toutes les couches de la peau pour une culture in vitro, en particulier la filiale américaine de L'Oréal en partenariat avec Organovo, spécialiste américain de la bio-impression, ont mis au point la production en masse d'échantillons de peau

à des fins de recherche cosmétologique.

En 2017 deux entreprises européennes ont réussi à fabriquer toutes les couches d'une peau humaine via une impression 3D basée sur la micro-extrusion. L'imprimante injecte différents types de cellules (fibroblastes, kératinocytes…) animales ou humaines, et différents composants utiles à la vie et au développement de ces cellules. Les échantillons de peau animale ou humaine ainsi obtenus sont complètement fonctionnels pour des tests pharmacologiques ou cosmétiques ou pour des greffes sur les grands brûlés. Ils peuvent, de plus, présenter des caractéristiques variées reproduisant des critères d'âge ou d'exposition aux UV

Enfin, des chercheurs américains ont créé récemment un système de bio-impression mobile grâce auquel on peut imprimer de la peau en plusieurs couches, directement sur une blessure, en utilisant les cellules du patient. Les applications de ce système aux cas de brûlures ou de blessures importantes constitueraient une avancée considérable pour le traitement des grands brûlés en ce sens qu'elles pourraient éliminer le besoin de greffes cutanées douloureuses.

Imprimer des cheveux !

La start up française Poietis a mis au point une plateforme, iBioprint, comprenant différents outils dont un nouveau système de bio-impression à cellule unique, permettant de concevoir et de fabriquer des tissus biologiques fonctionnels en maîtrisant à la fois la résolution et la précision de l'impression grâce à un laser. Poietis a noué un partenariat avec L'Oréal d'abord pour produire de la peau, ou des follicules pileux, destinés aux marchés de la R§D in vitro et de la cosmétique, avant de se diriger vers la médecine régénératrice, dans le cadre d'une collaboration de recherche avec l'objectif ambitieux de réussir à bio-imprimer un follicule pileux, le petit organe produisant le cheveu.

En collaboration avec Servier, cette même start-up se propose de développer des tissus de foie.

Ajoutons que ces travaux constituent une transition pour le passage à une stratégie encore plus ambitieuse : l'impression 4D ! En effet, la start up utilise sa propre bioimprimante la NGB 17,03, dont le logiciel qui l'accompagne lui permet d'ajouter une dimension temps supplémentaire, utile dans l'industrialisation pour contrôler la morphogénèse des tissus de façon reproductible.

Un marché mondial considérable

En 2018 le marché mondial de l'ingénierie et de la régénération des tissus atteignait 24,7 milliards de dollars : il devrait passer à 109,9 milliards de dollars en 2023.

- **impression 3D de prothèses ultra personnalisées, sur mesure** (avec un faible coût) ; plus de 300 mains artificielles ont été imprimées en un an, pratiquement gratuites (50 à 150 $) ; des réseaux et associations militent pour la création de dispositifs médicaux « open source » (projet Openhand project et réseau e-Nable). En cours : prothèses de l'épaule jusqu'à la main.

La main articulée du designer RikkTheGaijin , designer basé au Japon qui a recréé la fameuse main articulée en bois par impression 3D.Le résultat est une main modernisée, imprimable sans support et parfaitement fonctionnelle..

- **implants sur mesure** ; un exemple : premières côtes et sternum imprimés en 3D, réalisés en Titane, pour sauver un patient atteint d'un sarcome envahissant de la poitrine.

- **secteur dentaire** : l'obligation faite aux dentistes de conserver le moule utilisé pour la prise d'empreintes, constitue pour le patient, à la fois un manque de confort et l'oblige à supporter du matériel à mauvais goût. On peut à la place **imprimer en 3D des modèles** (par exemple en plâtre), sur lesquels le dentiste peut travailler sans inconvénient pour le patient.

- la **préparation d'une intervention chirurgicale** peut se faire sans dommage pour le patient (séparation de frères siamois par exemple).

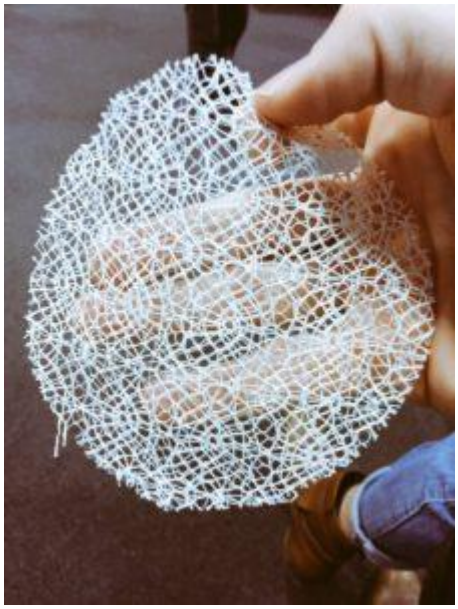
Enfin, cela peut devenir un **outil pédagogique** pour apprendre aux étudiants une opération chirurgicale.

- **Reconstruction mammaire.** Une start-up du Nord de la France, *Lattice Medical,* issue des travaux de recherche d'une équipe de l'Université de Lille,

propose de réaliser la reconstruction mammaire par la technique du « transfert de graisse », appliquée avec l'aide de l'impression 3D.

Projet : ***Matrices textiles tridimensionnelles synthétiques par autogreffe de tissus adipeux dédiés à la reconstitution tissulaire***

Afin d'éviter que la graisse soit absorbée par le corps, une poche dentelée a été créée. Cette prothèse se résorbera naturellement dans le corps, comme des sutures.



Pour cela, de la dentelle, comme matériau textile, et une coque, sont utilisées qui permettent de faire croître de la graisse. Au préalable une IRM donne une image 3D utilisée pour créer le volume et la forme de l'implant qui est donc **personnalisable**. La graisse est prélevée dans les tissus adipeux de la patiente, ce qui évite les rejets, les opérations multiples, et la graisse excédentaire. La technologie utilisée est la technique FDM, et le matériau, du PLA en granulés.

- **impression de médicaments** ; des réacteurs imprimés en 3D construisent de petites molécules complexes : ainsi la synthèse du **baclofène**, un relaxant musculaire, a pu être réalisée, étape par étape, dans un réacteur imprimé en 3D. La construction de produits chimiques complexes pourrait un jour être aussi simple que la construction d'un jouet si cette approche de synthèse développée par des chimistes de l'Université de Glasgow fait son chemin. L'équipe a conçu un **réacteur en polypropylène imprimé en 3D** avec plusieurs compartiments pour synthétiser le médicament Ce réacteur

particulier effectue trois réactions, deux extractions liquide-liquide et un ensemble d'évaporations et de filtrations, produisant finalement du chlorhydrate de baclofène sous forme de poudre blanche.

L'impression d'antibiotiques en 3D permet d'accélérer le développement de solutions pour lutter contre la résistance bactérienne : les microbiologistes pourront en effet imprimer des échantillons d'antibiotiques pour les soumettre à des tests. Cette technique est bien plus rapide que les techniques traditionnelles.

Remarque : ***combattre la propagation des bactéries sans l'utilisation d'antibiotiques.*** Evoquer ci-dessus les antibiotiques comme arme de destruction des bactéries, oblige à rappeler que celles-ci développent des résistances à ces médicaments se traduisant par une perte de l'efficacité thérapeutique et l'existence de bactéries devenues impossibles à détruire.

Pour éviter la propagation des bactéries, sans utiliser les antibiotiques, des scientifiques ont proposé, au début de l'année 2020, d'utiliser l'argent dont les propriétés antibactériennes sont connues depuis longtemps. Ces chercheurs ont préparé un composé à base d'argent qui a été introduit dans l'encre d'impression à partir de laquelle des instruments ont été réalisés. Cette technique ne modifie pas les propriétés mécaniques des appareils mais leur confère de puissantes propriétés antimicrobiennes y compris sur leur propre surface. Ajouter de telles propriétés au cours de la fabrication des appareils médicaux et chirurgicaux constitue donc un apport important dans la lutte menée contre les infections.

Mars 2020 : **Le géant pharmaceutique Merck et la société AMCM/EOS, fournisseur de solutions de fabrication additive personnalisées s'associent pour imprimer des médicaments en 3D. La coopération portera dans un premier temps sur le développement et la production de formules de médicaments conformes aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour la réalisation d'essais cliniques, puis, dans un second, sur une application aux services de fabrication commerciale.**

La Bio-Impression permettra d'imprimer des médicaments avec des dosages, des formes et des tailles personnalisées. En plus de la personnalisation, il est possible de créer des polypills c'est à dire des comprimés contenant plusieurs médicaments. De cette façon le patient n'est pas contraint d'avaler plusieurs comprimés individuels par jour.

- **l'impression permet de pallier le manque de donneurs :** rappelons que c'est ce fait qui explique la diminution des transplantations qui, de 6000 en 2017, sont passées à 5800 en 2018. En 2017,24 000personnes étaient sur une liste d'attente, mais 500 à 600 inscrits décèdent chaque année par manque de donneurs. En 2019,5897 greffes ont été réalisées, tous organes confondus, soit 92 de plus qu'en 2018 (+1,6%) , cela malgré la baisse des dons du vivant : 525 contre 564 en 2018.

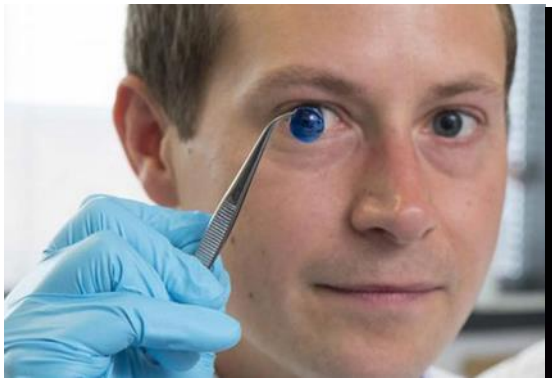
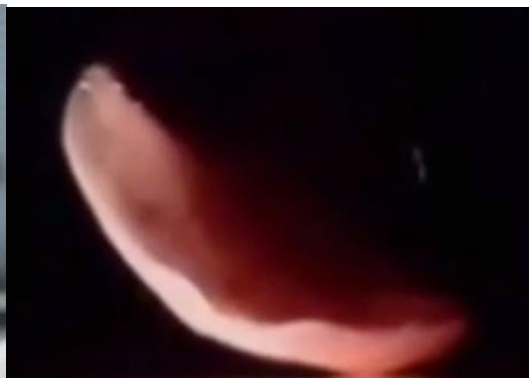
Une encre spécialisée permet d'imprimer un cartilage et des os. Les progrès actuels de cette technique permettent de préparer des objets « en creux ». On a pu ces dernières années imprimer des cellules souches embryonnaires, former le moule d'une **oreille en cartilage** ou d'un **implant crânien**.

De la même façon : l'impression d'une **cornée aux dimensions propres d'un patient,** a été réussie, après avoir scanné son œil, en utilisant une bio-encre préparée à partir d'un mélange de cellules souches de cornée, d'alginate et de collagène. Avec une imprimante 3D capable d'utiliser des cellules, et en réalisant avec cette encre des cercles concentriques, cette cornée a pu être obtenue en moins de 10 minutes tandis que ses cellules étaient maintenues vivantes à près de 90% une semaine après l'opération !

Impression 4D : une première cornée imprimée en 4D !

Un objet en 4D suppose l'introduction, dans le processus de fabrication de l'objet, d'une dimension supplémentaire. Cela peut être, par exemple, une fonction qui pourra répondre à un stimulus physique et modifier ainsi, à la demande, une propriété de l'objet. La même équipe, de Newcastle, qui avait fabriqué la première cornée artificielle décrite ci-dessus, a fabriqué une cornée « sur mesure » qui s'adapte automatiquement à l'œil.

Ce résultat est obtenu au moment de l'impression des 2 cercles concentriques. A la bio-encre de l'un de ces cercles on ajoute des peptides amphiphiles capables de s'auto-assembler : l'activation, par un sérum fœtal bovin, de l'encre de ce cercle, se traduit par une contraction moins forte que celle présentée par le cercle dont l'encre n'a pas été mélangée à ces peptides. Il en résulte une forme incurvée et l'adaptation automatique de la cornée artificielle à l'œil du patient en moins de cinq jours.

- **ainsi que celle d'un cœur.** L'OMS prédit qu'en 2030 près de 23,6 millions de personnes mourront de maladies cardiovasculaires, qui sont les premières causes de mortalité dans le monde. Plusieurs exemples d'impression de cœur, ou de bio-impression ont déjà donné des résultats intéressants :

1) A l'ETH de Zurich, la synthèse d'un cœur artificiel, entièrement en silicone souple a été réussie. Ce cœur a la même taille qu'un cœur humain : il pèse 390 g et occupe un volume de 679cm3. Il présente la même structure, même forme et fonction que celui du patient, mais il ne fonctionne qu'une heure environ
2) L'entreprise américaine BIOLIFE4D a réussi à imprimer un **mini cœur humain**, grâce à la technique de la bio-impression. Ce procédé utilise les cellules de la personne malade et non d'un tiers, ce qui élimine les risques de rejet et la nécessité d'un traitement immunosuppresseur.

   C'est à partir d'un échantillon de sang que la bio-encre est réalisée : les cellules sont transformées en cellules souches, reprogrammées en cellules cardiaques, mélangées à des nutriments et dans une solution d'hydrogel. Le cœur, imprimé en 3D couche par couche est plus petit, analogue à celui d'une souris, mais il a

exactement la même structure, valves et vaisseaux sanguins qu'un cœur humain.

3) Des scientifiques américains ont annoncé avoir reproduit, en impression 3D, des parties complexes du cœur. Ainsi, ils ont réussi à fabriquer une valve cardiaque qui fonctionne, à partir de collagène et à l'aide d'une imprimante 3D. Le collagène, que l'on trouve dans tous les tissus humains, conduit ainsi à une bio-impression qui permet d'espérer très vite son application aux patients en attente d'une transplantation cardiaque
4) En Avril 2019, à l'université de Tel Aviv en Israël, un cœur a été construit à partir de cellules graisseuses humaines reprogrammées en cellules cardiaques. D'une longueur de 2cm, et de 1,4cm de largeur, ce cœur est plus petit qu'un cœur humain.

La société Wacker, grâce à ses compétences en technologie d'impression en silicone, à réalisé la **valve aortique** ci-dessus comme modèle d'aide aux chirurgiens.

- et même d'un foie, d'un rein, mais à petite échelle !!!

Les dernières avancées dans le domaine de la vascularisation a rendu accessible la réalisation d'organes miniatures. La société Organovo a réussi l'impression d'un morceau de **rein** ayant 1mm d'épaisseur sur 4 mm de largeur qu'il a été possible de conserver vivant 5 jours après avoir été préparé au laboratoire. Récemment des chercheurs chinois ont obtenu des reins de durée de vie limitée provisoirement à 4mois

La même entreprise a créé un échantillon de **foie** de 3mm^2 pour une épaisseur de 0,5mm, échantillon qui a fonctionné pendant 40 jours en étant capable de produire des enzymes, des protéines et du cholestérol. Il est

vraisemblable que c'est cette production qui a été à l'origine de cette longue durée de vie en permettant aux échanges de continuer. Ce dernier résultat, montrant que l'échantillon a le même comportement qu'un foie, laisse à penser qu'il en sera de même lors des tests avec des médicaments.

Pour terminer signalons que la société Organovo commercialise des tissus hépatiques fonctionnels pendant au moins 42 jours.

Destinés à la recherche médicale, ces mini-organes n'ont pas encore été intégrés à des organismes vivants.

Impression 3D de tumeurs

Une application intéressante est l'impression 3D de tumeurs pour tester des médicaments. Les imprimantes utilisées vont travailler avec des cellules cultivées en laboratoire, cellules prélevées sur une vraie tumeur. On peut partir d'un bout de métastase dont on isolera séparément les différentes familles de cellules, les cultiver et, quand les quantités sont suffisantes, les mélanger, adapter un gel et les mettre dans l'imprimante. On obtient alors des tumeurs identiques à celle dont on est parti, tumeurs sur lesquelles on peut tester des médicaments, de l'immunothérapie ou des anticorps. Cela permet de tester les médicaments sans faire appel à des essais sur des animaux : diminution des souffrances animales, gain de temps et de coûts et de mettre au point des traitements personnalisés.

Impression 3D d'un modèle cérébral

La société américaine Celprogen, spécialisée dans la recherche sur les cellules souches et thérapeutique, est parvenue à imprimer en 3D des organites cérébraux humains à l'aide d'un gel biologique (CEP707) contenant des cellules souches du cerveau humain adulte, d'une matrice extracellulaire et de milieux Ce modèle de cerveau bio-imprimé a permis d'étudier les réactions immunitaires dans les maladies neurologiques, d'identifier et de caractériser 11 composés principaux potentiellement candidats-médicaments pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson et du glioblastome

Il serait « couramment utilisé » pour la recherche en toxicologie interne et les programmes de découverte de médicaments, mais

aussi l'étude de différents types de cancer du cerveau.et pour étudier la manière dont les médicaments traversent la barrière hémato-encéphalique.

Conception d'organes entiers de taille adaptée ???

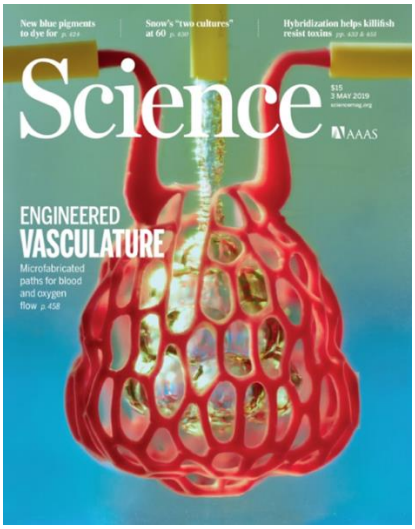
On peut imaginer l'extrapolation des résultats obtenus à petite échelle, par prélèvement de cellules souches embryonnaires, mise en culture et impression au bon format, tout cela sans risque de rejet. Les progrès actuels permettent d'être très optimistes dans ces domaines, même s'il reste à maîtriser la construction de **systèmes vasculaires complexes** assurant les échanges nutritionnels.

Déjà en 2019, à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, des chercheurs du Laboratoire de dispositifs photoniques appliqués (LAPD), en collaboration avec l'Université d'Utrecht, ont mis au point une méthode optique pour **sculpter des formes complexes dans un hydrogel biocompatible doté de cellules souches.** Le tout en quelques secondes. L'objet sculpté peut ensuite être vascularisé en ajoutant des cellules endothéliales.

Mais les meilleurs progrès en vascularisation viennent d'être rapportés dans le magazine Science dans son numéro du 3 Mai 2019.

Modèle de poumon imprimé en 3D

La collaboration d'un studio d'impression 3D generative *Nervous system* avec Jordan Miller, Assistant Professor à l'université RICE et fondateur à Houston de l'*Advanced Manufacturing Research Institute* (AMRI) a conduit à la mise au point d'une nouvelle technique de bioimpression capable de reproduire la complexité des réseaux vasculaires.



Le studio *Nervous system* était connu jusqu'alors essentiellement pour ses belles réalisations de robes imprimées en 3D grâce au développement d'algorithmes permettant de créer des formes organiques d'une grande complexité. Mais, comme l'expliquent les ingénieurs du studio américain :

« Nous avons fondé Nervous System en 2007 dans le but d'adapter des algorithmes et des stratégies de la nature à de nouvelles méthodes de conception de produits, mais nous n'avions jamais imaginé avoir l'occasion d'appliquer cela à la conception d'objets vivants. »

Cette association a permis, par impression 3D, de créer des réseaux vasculaires enchevêtrés tels que ceux qui constituent les passages du sang, de l'air, de la lymphe et des autres fluides vitaux, ainsi qu'un modèle de poumon en hydrogel capable de transmettre l'oxygène de l'air aux vaisseaux sanguins environnants.

.

Impression 3D et bactéries comme matériaux d'impression.

Des chercheurs de l'Université Technique de Delft ont réussi à imprimer, à partir de bactéries, des structures aussi solides que le graphène, tandis que plus récemment une équipe de l'Institut de Technologie de Zurich, est à l'origine de la mise au point d'une encre biocompatible à l'aide de bactéries vivantes qui les a conduits à créer une plateforme permettant de développer des propriétés fonctionnelles utiles.

La plateforme de Zurich, appelée FLINK (Functional Living Ink) , permet aux chercheurs d'imaginer « des usines microscopiques » et de choisir des espèces de bactéries pour les imprimer et les utiliser pour créer d'autres structures. Ainsi il est possible de produire des matériaux biologiques pour détruire des substances toxiques, assainir de l'eau polluée par destruction des toxines, ou obtenir de la cellulose biomédicale à partir de laquelle on peut préparer des pansements et des bandages pour traiter, en particulier, de graves brûlures.

Il est également possible d'utiliser ces techniques pour empêcher le rejet des greffons en permettant le passage des nutriments mais en empêchant systématiquement les attaques du système immunitaire contre l'organe greffé.

En pratique l'impression 3D a été appliquée à deux espèces de bactéries :

- *Pseudomonas putida,* qui détruit le phénol industriel,
- *Acetobacter Xylinum, qui sécrète de la nanocellulose.*

Un autre résultat illustrant les potentialités de la plateforme est la possibilité d'imprimer en une seule fois 4 encres composées de bactéries

différentes, dont on peut faire varier les concentrations relatives conduisant alors à des propriétés physiques et fonctionnelles différentes.

Remarques sur la composition des encres à bactéries.

Pour réussir des impressions avec des bactéries, les encres doivent pouvoir non seulement les emprisonner, mais encore les nourrir et leur permettre de se développer. Après avoir choisi la nature des bactéries utilisées, la formulation de l'encre comprendra également :

- un hydrogel biocompatible, mais dont les propriétés physiques : viscosité, consistance, sont favorables au déplacement facile des bactéries, et dont les propriétés mécaniques permettront le passage de l'encre par la buse de l'imprimante.

- des nutriments, plus particulièrement du sucre, pour maintenir en vie les bactéries.

- *Impression 3D de colonies de bactéries* Pour imprimer des objets faits de colonies de bactéries, on emprisonne celles-ci : une fois plongées dans un bain de paraffine on les enferme en imprimant des micro-cages avec un laser ce qui permet ensuite de réaliser toutes sortes d'arrangements 3D. Les parois des bactéries étant particulièrement solides elles sont capables de résister aux conditions difficiles de l'impression 3D.

La propagation des infections dépend de la facilité de communication et de coopération des bactéries, c'est-à-dire de leur géométrie 3D, car dans l'organisme c'est cette organisation qui est à l'origine de leur résistance aux antibiotiques. La maîtrise de cette géométrie ouvre de nombreuses perspectives en biologie et médecine.

- des bactéries comme détecteurs : un « tatouage » vivant imprimé en 3D. Un patch a été imprimé en 3D avec une encre contenant des bactéries génétiquement programmées. Ainsi modifiées ces bactéries sont capables de réagir à des stimuli particuliers. Pratiquement le patch est réalisé sous la forme d'un arbre dont les différentes branches sont composées chacune de cellules réagissant à la présence de composés chimiques définis. Ces caractéristiques font de ces branches des détecteurs de la présence de composés éventuellement dangereux.

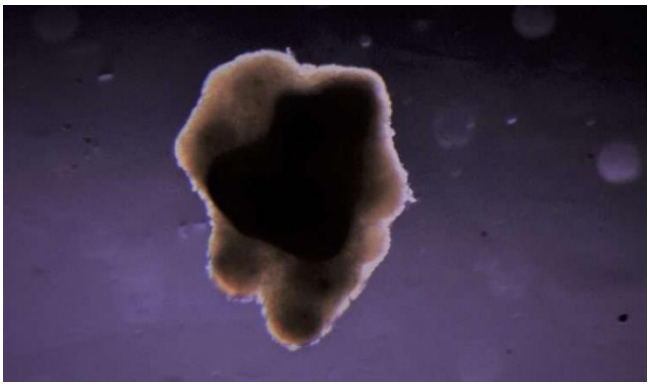
Le patch est appliqué sur la peau permettant une observation directe des interactions avec des substances chimiques : sur la figure ci-dessous les bactéries ont réagi à des substances préalablement déposées sur la main en produisant sélectivement des protéines fluorescentes en fonction de leur programme génétique.

Impression 3D et le secteur de l'alimentaire

Des imprimantes 3D adaptées aux matériaux culinaires permettent d'utiliser des cartouches alimentaires contenant des sirops, des coulis de fruits, du chocolat, des produits laitiers, ou à base de pommes de terre, des pâtes et même de la viande : plus de 30 variétés de cartouches issues de recherches sur les propriétés des aliments ainsi que sur les caractéristiques physiologiques et de goût sont ainsi proposées pour des préparations alimentaires. Par analogie avec les médicaments on peut imaginer de créer ainsi des menus adaptés aux convives et tenant compte de leurs allergies ou de leurs intolérances.

Une application spectaculaire est celle réalisée dans l'espace où il n'est pas concevable d'emporter de grandes quantités de nourriture et où il sera nécessaire de la cultiver et de la produire à l'intérieur des véhicules :

- Impression 3D de la viande à bord de l'ISS ; les futures missions spatiales vont nécessiter d'apporter des réponses aux problèmes posés par l'alimentation des cosmonautes : équilibre nutritionnel, réponse aux différents besoins, mais aussi, variété des mets !Une expérience de « synthèse de viande artificielle » a été réalisée, en condition d'apesanteur au sein de l'ISS où des tissus de bœuf, de lapin et de poisson ont été produits à l'aide d'une imprimante 3D, synthèse où la partie russe a fourni l'imprimante et dont les produits biologiques l'ont été par des compagnies américaines et israéliennes. Ce premier bout de viande artificielle ne ressemble pas encore à ce que l'on a l'habitude de consommer, mais c'est une étape réussie dans un parcours que l'apesanteur favorise.



Quelques repères pour suivre l'impression 3D

Les matériaux plastiques et polymères sont employés à 87 % et les composites 26 %

Les pièces finies par impression 3D représentent 48 % des cas d'application. A titre de comparaison, la fabrication de pièces d'utilisation finale par les entreprises n'était que de 17 % en 2015.

Avec 76 % des cas d'utilisation, la fabrication additive est encore principalement utilisée à des fins de prototypage.

L'impression 3D de pièces d'outillage (moules, inserts gabarits, pinces…) arrive en seconde position avec un taux de 65 %.

Le marché français de l'impression 3D métal devait atteindre les 122 millions € en 2022

La France 7ème pays en termes de machines industrielles installées et 4ème en Europe.

- Dans les sociétés de 10 à 19 personnes : seules 2 % d'entre-elles l'utiliseraient.
- Dans les sociétés de 10 personnes ou plus (secteurs principalement marchands, hors secteurs agricole, financier et d'assurance.) qui n'étaient que 4% en 2018.
- l'impression 3D serait en revanche plus répandue dans l'industrie : sur les 10 % des sociétés utilisatrices, plus de la moitié se serviraient de leurs propres imprimantes 3D, et plus de la moitié sous-traiteraient l'impression 3D. La palme revient aux sociétés de 250 personnes ou plus qui étaient cette année là 16 % à recourir à des technologies de fabrication additive.
- En 2017 les pouvoirs publics ont mis en place plusieurs **dispositifs fiscaux** avantageux et **programmes d'accompagnement** pour soutenir la filière française. L'objectif affiché est de faire grimper le pays de la 7e à la 5e place en termes de machines industrielles installées, c'est à dire de 3% à 9 % du parc mondial dans les 5 ans. Ces dernières années, un nombre important de **plateformes mutualisées et régionales**, ont vu le jour en France pour faciliter l'accès aux équipements et aux compétences liés à la fabrication additive.

Marché de l'impression 3D : quelques chiffres clefs à retenir

- le marché mondial de l'impression 3D atteignait les **7,3 milliards de dollars en 2017 ; il** a **passé la barre symbolique des 10 milliards $ en 2019**
- **le marché de l'impression 3D dentaire** a enregistré + 35% de croissance en 2017 ;. l'impression 3D dentaire pourrait atteindre les 9,7 milliards de dollars en 2027.
- **le nombre d'offres d'emploi liées à l'impression 3D en France** a bondi de 100% en 2017. Selon les chiffres publiés par la plateforme d'emploi, ce sont exactement 5 762 offres d'emploi qui ont été publiées les derniers 24 mois, soit une augmentation moyenne de 12% par mois. Avec 30 % des offres émises, l'industrie est le secteur le plus représenté devant les télécommunications avec 25 % des publications
- Les expéditions mondiales d'imprimantes 3D **:** 405 millions de dollars de revenus enregistrés en 2017 pour le leader américain Stratasys, 145 millions et 97 millions de chiffre d'affaires respectivement pour les 2 autres entreprises américaines : GE Additive et HP.
- Le marché de l'impression 3D du segment métal se traduit depuis 2 ans par une montée en puissance + 80 % imprimantes 3D métal ont été vendues entre 2016 et 2017, soit exactement 1 768 machines. 135 entreprises ont vendu des solutions de fabrication additive en 2017 contre 97 en 2016.
- l'aéronautique poursuit son envol : à l'horizon 2021, 75 % des nouveaux avions commerciaux et militaires voleront avec des pièces imprimées en 3D. Utilisateur historique de la fabrication additive, l'aéronautique représentait 18,2% du marché en 2016.
- l'hexagone ne représente que **3 % du parc mondial des imprimantes** contre 40 % pour les Etats-Unis et 9,4% pour l'Allemagne, malgré des constructeurs français très prometteurs sur le marché tels que Prodways, BeAM ou .AddUp,.

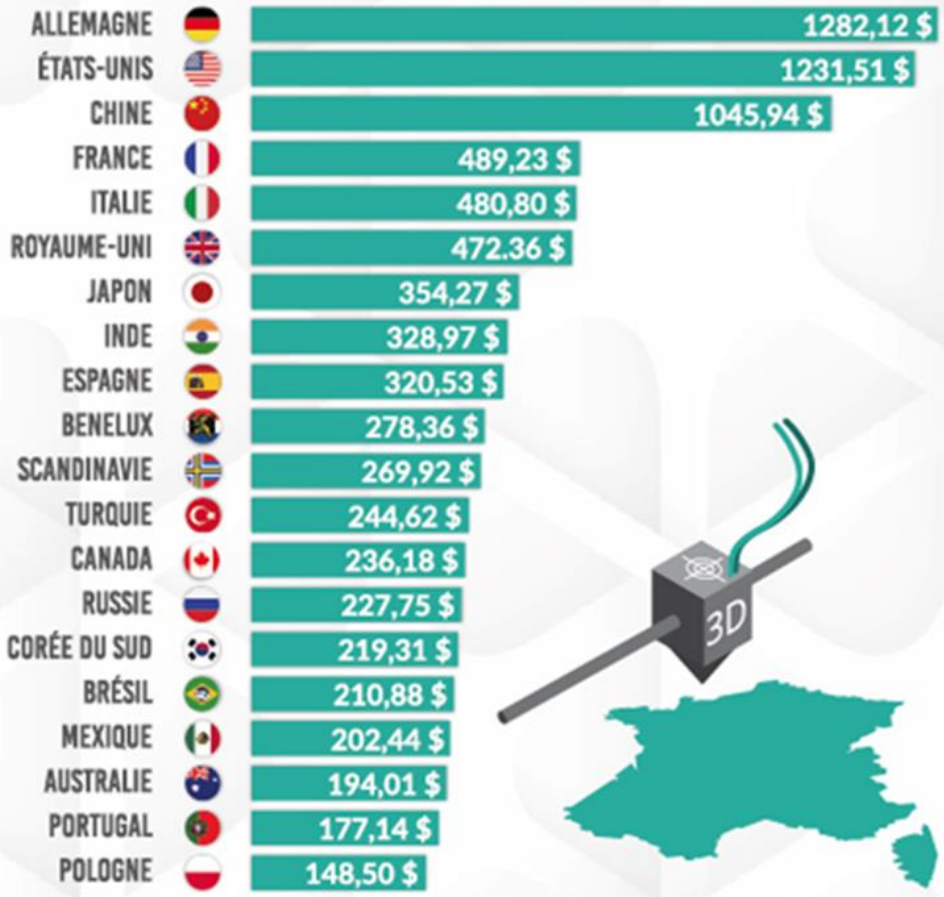
Impression 3D : quels sont les chiffres de l'emploi en France ?

Avec une moyenne de 20 % de croissance par an, le marché de l'impression 3D offre de belles perspectives de recrutement dans de nombreux secteurs. Les offres d'emploi liées à cette technologie ne cessent en effet d'augmenter, y compris en France. Selon une étude publiée par la plateforme d'emploi Joblift menée sur les offres d'emploi liées à l'impression 3D publiées les 24 derniers mois en France, ce marché en forte croissance a plus que doublé entre 2016 et 2017. **Une augmentation de plus de 15 % des offres sur les principaux secteurs**

LE MARCHÉ DE L'IMPRESSION 3D EN FRANCE

EN 7 CHIFFRES CLEFS

LA FRANCE SE CLASSE 4EME MARCHÉ MONDIAL DE LA FABRICATION ADDITIVE EN TERME DE REVENUS GÉNÉRÉS



LE TAUX D'ADOPTION DE L'IMPRESSION 3D EST ESTIMÉ À **42 %** EN FRANCE

LES MATÉRIAUX PLASTIQUES ET POLYMÈRES SONT EMPLOYÉS À **87 %**

LA FIBRE DE CARBONE REPRÉSENTE **25 %** DES MATÉRIAUX LES PLUS EMPLOYÉS ET LES COMPOSITES **26 %**

LES PIÈCES D'UTILISATION FINALE REPRÉSENTENT **48 %** DES CAS D'APPLICATION

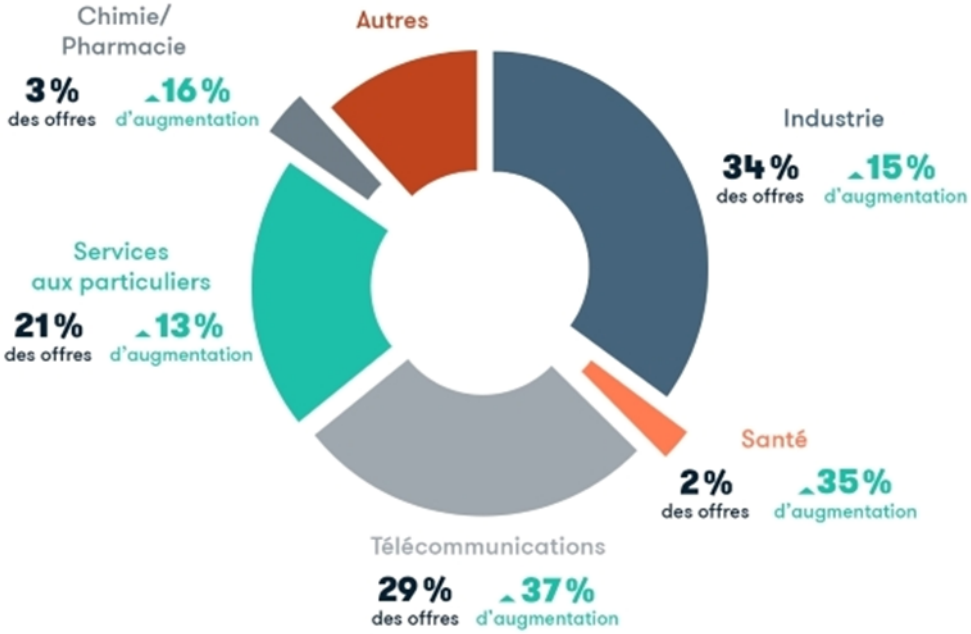
L'IMPRESSION 3D MÉTAL A GÉNÉRÉ **61 MILLIONS €** DE CHIFFRE D'AFFAIRES EN 2018 ET DEVRAIT ATTEINDRE **122 MILLIONS €** EN 2022

LA FRANCE EST LE **7EME PAYS** EN TERME DE MACHINES INDUSTRIELLES INSTALLÉES

Le marché de l'emploi de l'imprimante 3D

offres publiées
les **24 derniers mois**

12 %
d'augmentation
mensuelle moyenne



Ingénieurs
28 %

Techniciens
génie mécanique
18 %

Développeurs
10 %

Commerciaux
10 %

Designers
industriels
7 %

Joblift

Inconvénients, dangers et risques de l'impression 3D en santé et environnement.

Les potentialités extraordinaires de l'impression 3D en font un outil de grand intérêt dans divers domaines : prototypage industriel, impressions diverses pour des objets de la vie quotidienne mais aussi pour répondre à des problèmes allant du domaine de la santé à celui de la construction de grosses pièces. Les demandes d'imprimantes 3D ne cessent de croître et leurs prix, surtout ceux des versions domestiques, les rendent très abordables. Tout cela fait que l'on assiste à une grande dispersion de ces outils qui rend impossible un éventuel contrôle déjà difficile à mettre en place compte tenu de l'intérêt que suscite leurs performances.

Pourtant ces nouveautés comportent un certain nombre d'effets négatifs qui doivent être pris en compte en particulier dans le cadre de la protection de l'environnement et de la santé des personnes qui les utilisent ou qui en profitent. Ces effets sont de deux ordres :

1°) il existe des dangers et des risques qui sont à craindre quels que soient les objectifs des manipulations,

2°) et des dangers et des risques spécifiques à des usages particuliers.

Dangers et risques communs à toute utilisation de l'impression 3D

- L'impression 3D est-elle écologique ? La synthèse additive est souvent considérée comme un exemple de moyen écologique ! On évoque pour soutenir ce point de vue : la fin de la production de masse en personnalisant les fabrications qui s'adaptent aux besoins réels des consommateurs. Les objets sont fabriqués sur mesure, et tout près de ceux-ci, diminuant les effets des déplacements. A cela s'ajouteraient : la baisse de la production des déchets, la diminution de la consommation d'énergie, et la fin de l'obsolescence programmée. Certains de ces avis sont étudiés de façon critique par **Pierre-Antoine Pluvinage, directeur du développement d'Armor 3D, en réponse à la question du début : quel est l'intérêt de l'impression 3D du point de vue écologique ?**

*« **Le principe de l'impression 3D est de n'utiliser que la matière nécessaire à la fabrication d'un produit**. Dans cette logique, on utilise moins de matières et on produit moins de déchets. En même temps, l'impression 3D est aujourd'hui surtout utilisée pour du prototypage, et le prototype est un déchet qu'il faut recycler. La technologie permet d'internaliser le prototypage plutôt que de le sous-traiter loin de son lieu de production. C'est un avantage, mais il faut faire attention à **l'effet pervers** d'avoir des imprimantes 3D un peu partout. **Elles génèreront des déchets diffus plus difficilement récupérables. Une usine produit peut-être plus de déchets, mais ces derniers sont générés en un point.** Au niveau de la consommation énergétique, il est cependant difficile de calculer les économies.*

L'impression 3D ne remplacera pas tout de suite les usines traditionnelles pour faire de la production de masse. Elle n'est pas utilisée à cette fin, mais plutôt pour faire de la petite série, du sur-mesure, de l'outillage et des prototypes. Je pense que le prototypage va rester important dans les prochaines années. Toutefois, dans les dix à quinze ans à venir, la tendance va sûrement s'inverser pour aller de plus en plus vers la production de produits finis. »

Reprenons quelques-uns de ces avis :

1°) rôle de l'impression 3D sur les transports et les stockages ; la simplicité de cette technique est à l'origine de ses différences par rapport aux usines classiques : une imprimante, des filaments, un logiciel et un fichier numérique suffisent pour permettre de fabriquer un objet. Si on imprimait tout en 3D au lieu d'acheter des objets manufacturés, resteraient donc des usines fabriquant des imprimantes et des filaments à côté d'infrastructures numériques, limitant donc les transports (puisque les objets seraient fabriqués directement près de l'utilisateur) et les stockages (car fabriqués rapidement au fur et à mesure de la demande).

2°) Diminution des déchets et possibilité d'utiliser ceux d'autres sources en les recyclant. La fabrication additive doit conduire dans la plupart des cas à moins de chûtes et de déchets que la fabrication soustractive qui procède par ponçage, découpage ou fraisage, toutes méthodes conduisant à des déchets par excès de matériaux d'origine.

Par ailleurs la possibilité d'utiliser cette méthode pour préparer soi-même les pièces détachées, permet de « réparer » au lieu de « jeter », mettant fin, en théorie, à l'obsolescence programmée.

Enfin, si la plupart des plastiques constituant les filaments, sont d'origine fossile, on assiste depuis quelque temps à l'utilisation de plastiques recyclés (emballages divers, bouteilles, toners d'imprimantes, etc…). C'est ainsi que :

1) l'entreprise américaine 3D Fuel, en partenariat avec c2rnew (qui utilise des résidus, des coproduits et des déchets issus de l'agriculture dans ses matériaux composites), propose une gamme de quatre filaments biocomposites contenant des drêches de bière, du chanvre, du marc de café, ou même des cendres d'incinération.

2) la société Algix 3D propose, elle, des filaments à base d'algues.

3) des designers hollandais utilisent aussi les algues, mais encore du mycélium, de l'amidon de pomme de terre ou de coques de noix de coco.

4) Un biomatériau à base de cellulose a été mis au point par l'Université du Maine en collaboration avec le laboratoire national d'Oak Ridge (ORNL).Il s'agit un matériau composite à base de nanofibres de cellulose intégrées à des thermoplastiques. Ce matériau biosourcé, aussi solide que le métal, transformable en filament pour l'impression 3D, est très léger, rigide et

recyclable. L'utilisation de matériaux biosourcés pour l'impression 3D permet, d'après l'Université du Maine, de réduire les coûts de 50 % et le bilan carbone de 90 %.

Cette énumération incomplète suggère que de nombreux biopolymères devraient également faire l'objet d'utilisation similaire pour la production de filaments.

3°) Une initiative également louable est celle prise par des start-ups qui développent des broyeurs de déchets plastiques, directement reliés aux imprimantes 3D. Après broyage les résidus sont fondus, transformés en filaments et enfin en objets dans l'imprimante. *In fine,* cette innovation pourrait conduire à la diminution, ou disparition, des usines productrices de filaments.

Cas particulier du bois : mise au point d'un matériau pour l'impression 3D à base de bois.

Le bois est constitué d'un assemblage de biopolymères à qui il doit ses propriétés de légèreté et de solidité. Il présente une structure hiérarchique qui s'inscrit à partir des cercles concentriques, visibles à l'œil nu, constitués de cellules microscopiques en forme de nid d'abeilles aux parois également constituées comme un matériau composite : plusieurs couches concentriques de fibres de cellulose contenant des microfibrilles nanométriques enrobées d'une matrice organique.

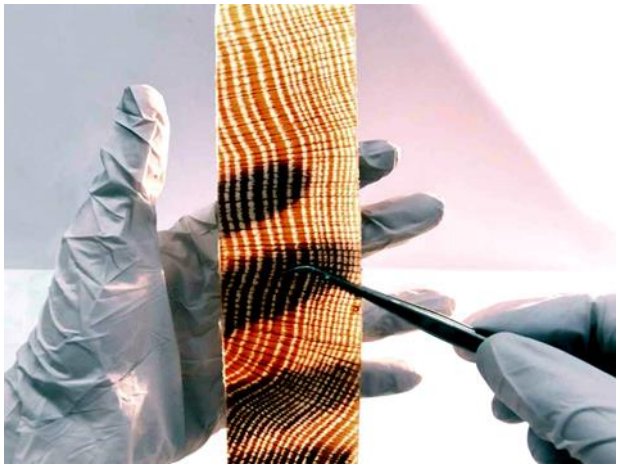
L'équipe du professeur Paul Gatenholm, de l'université de technologie de Chalmers en Suède a préparé un gel de nanocellulose à partir de pâte de bois et l'a transformé en matériau d'impression 3D tout en reconstituant la structure hiérarchique du bois et la disposition en nid d'abeilles des cellules au moment de l'impression. Cette structure, biomimétique, conduit à des produits qui devraient d'économiser des ressources tout en évitant des émissions massives. Parmi ces produits, citons :

- les emballages classiques d'usage courant, qui pourraient être imprimés localement,
- des emballages nouveaux, hermétiques, pour des produits alimentaires ou pharmaceutiques,
- des meubles,
- des habitations.
- des applications dans le domaine spatial ; en effet, l'impression 3D apparait comme un élément clé dans le domaine spatial car elle permet aux cosmonautes de réparer des équipements, de concevoir des outillages, de planter des végétaux pour produire de la nourriture lors des longs voyages du futur. Dans ces conditions la cellulose s'impose dans de nombreuses situations en raison de sa qualité de matière renouvelable facilement extractible des plantes.

La démonstration de cette technologie a déjà été faite lors d'un workshop

organisé par l'agence spatiale européenne (ESA) et les chercheurs travaillent actuellement avec la NASA.

Du bois transparent. En injectant des polymères biosourcées dans le bois, l'entreprise WOODOO réalise des planches en bois transparent qui laisse passer 10 à 20% de la lumière, tout en étant plus dense et résistant.



- *Emissions de particules et de COV*. Lors de l'utilisation des imprimantes 3D on constate l'émission de particules fines (moins de 100 nm de diamètre) et même des particules de 200 et 500 nm de diamètre, émissions constatées par des équipes de scientifiques de l'Institut de Technologie de l'Illinois (IIT) et de l'Institut National des Sciences Appliquées (INSA) de Lyon. Ces chercheurs ont souligné la « très grande quantité de particules fines » et ont publié un avertissement quant aux effets négatifs sur la santé de l'inhalation de particules mais aussi de composés organiques volatils toxiques. Ces derniers peuvent provenir des matériaux plastiques d'impression fondus et des additifs dont l'identité n'est pas connue pour la plupart : les études montrent que plus de 200 composés organiques volatils peuvent être libérés pendant le fonctionnement d'une imprimante 3D. On peut caractériser ainsi :

- avec l'ABS(Acrylonitrile, Butadiène, Styrène), l'émission de styrène et de formol,
- avec le PLA (acide polylactique), du méthacrylate de méthyle,
- avec le nylon, du caprolactame.

Ajoutons à cela que les pièces, une fois terminées et utilisées, peuvent lixivier des produits chimiques toxiques liés à la composition de la formulation de l'encre d'impression.

Ces problèmes n'ont pas échappé aux constructeurs qui conseillent

souvent de n'utiliser l'imprimante que dans des locaux bien aérés et même, avec le plastique ABS, qui émet le plus de particules fines par rapport au PLA, de mettre en place une hotte. Il est évident que cette dernière proposition est difficile à vérifier dans le cas d'utilisation par des particuliers.

Enfin, les émissions dépendant en partie du type de filament de plastique utilisé, il est également conseillé de n'utiliser que des matériaux étant connus comme émettant le moins possible de particules et de COV.

Les normes de test des imprimantes ANSI/UL prévoient un seuil volontaire pour les niveaux d'émission, mais alors qu'il existe de nombreuses normes pour les COV, les informations limitées sur les particules ultrafines obligent UL à fixer une limite en fonction de ce qui est possible actuellement. L'ANSI quant à elle révisera la norme de façon continue au fur et à mesure que les connaissances des effets sur la santé seront mieux connues.

Dangers et risques spécifiques de l'utilisation d'impressions 3D particulières ou orientées.

- Impression en continu. Cette technique met en œuvre la stéréolithographie où une lumière ultraviolette provoque la polymérisation d'une résine liquide en un solide 3D. L'impression en continu nécessite une polymérisation rapide, ce qui est obtenu en dirigeant la lumière UV à travers une fenêtre transparente au fond du réservoir au lieu de la disperser dans la résine liquide. En utilisant une plaque mobile pour construire l'objet, celui-ci se développe en continu sur cette plaque au fur et à mesure qu'il sort du réservoir.

Malgré tous les progrès apportés par l'impression en continu cette technique souffre d'un défaut qui accentue les reproches faits quant à l'émission de particules : il se produit au cours de la polymérisation un dégagement très important de chaleur pouvant provoquer des défauts sur l'objet ou mettre le feu à la résine.

- ***Impression 3D de prothèses ultra personnalisées sur mesure.*** Une façon de concevoir la médecine est de considérer le corps humain comme un ensemble d'organes à entretenir, réparer, changer, transformer, ou améliorer. Il en résulte deux importants problèmes liés à l'opinion que le traitant peut avoir de la façon d'exercer son art :

1°) pourquoi soigner si on peut « changer la pièce » ? Ce serait une dérive que l'on ne peut imaginer dans notre société, mais que l'on se doit quand même de définir pour la dénoncer ;

2°) de la bio-impression à l'homme augmenté, il y a alors qu'un seul petit pas à franchir ! Pour le confort d'un être ou un moyen de battre des records, hésiterons-nous à « transformer » ?

Exemple de la facilité avec laquelle on peut utiliser l'impression 3D :

Les élèves d'une classe de troisième et leur professeur de technologie du collège Les Courlis de Nevers, ont fabriqué une prothèse de main en plastique aux mains mobiles pour Camille une petite fille de 9ans handicapée du bras gauche. Ils ont intégralement réalisé toutes les opérations d'impression 3D et l'assemblage des pièces.

Dans un reportage de France 3 Bourgogne-Franche Comté, la petite fille a expliqué : *« Elle me plaît beaucoup, car elle peut se plier. Je pourrai mieux attraper les choses… Ça va changer ma vie »*.

- Impression 3D et les processus de fabrication de produits chimiques, ou : standardiser la synthèse chimique. Après avoir pris connaissance de la nature des produits et des réactifs nécessaires à la synthèse d'une cible chimique, ainsi que des différentes opérations et processus engagés, l'utilisateur peut procéder à la numérisation de l'ensemble. A l'aide d'un réacteur conçu à partir de ces données, réacteur (qui peut lui-même être le fruit d'une impression 3D) dans lequel on introduit les divers matériaux puis, en appliquant les méthodes de la conception contrôlée par l'ordinateur à l'impression 3D, la fabrication de la molécule recherchée se fera simplement.

La numérisation du processus rend accessible la synthèse par des non-chimistes et même par des utilisateurs n'ayant qu'une formation scientifique limitée, mais aidés par des recettes traduites en termes simples, éventuellement accessibles sur Internet !! ***C'est cette facilité d'utilisation qui rend, là encore, cette technique dangereuse…on peut imaginer que des personnes mal***

intentionnées l'utilisent pour fabriquer des drogues, poisons ou autres substances destinées à des actes délictueux.

....et cela en toute impunité en raison de la difficulté à remonter à « l'identité » du réacteur (imprimé 3D, sans référence) à l'origine de la préparation.

- Impression 3D des médicaments et les traitements personnalisés. Nous avons présenté plus haut les potentialités de l'impression 3D permettant des traitements personnalisés des patients qui pourraient eux-mêmes imprimer leurs médicaments après s'être munis du blueprint, de l'encre chimique et des applications nécessaires, le tout proposé sur Internet ! Ce qui peut paraître futuriste a déjà fait l'objet, en août 2015, de l'approbation par l'U.S Food and Drug Administration de la mise sur le marché d'une première pilule imprimée en 3D : le *Spritam Levetiracetam,*utilisée pour le traitement des crises d'épilepsie. C'est la compagnie ***Aprecia pharmaceuticals***, américaine, spécialisée dans les applications de l'impression 3D à la thérapeutique, qui propose cette pilule fabriquée par le ***procédé couche par couche***. Cette société, implantée dans l'OHIO, envisage d'étendre la technologie 3D à d'autres médicaments.

Les traitements personnalisés vont permettre de mieux maîtriser les traitements en rendant la prise des médicaments plus adaptée au patient, par exemple en supprimant le ou les composants auquel ou auxquels il est allergique et en adaptant les doses en fonction de ses caractéristiques, etc. Cependant il semble difficile de contrôler sur place la façon dont le patient traduit les instructions reçues, tout comme on peut aussi imaginer des dérives médicamenteuses et toxiques qui lui seraient destinées ou appliquées en secret à d'autres individus.

- Impression 3D et la sécurité alimentaire. Parmi les problèmes liés à l'utilisation de l'impression 3D dans le secteur alimentaire, l'entière communauté de cette technique insiste sur l'existence de fissures et des espaces dans le modèle, impossibles à éviter totalement : les bactéries trouvent là un terrain propice à leur développement. Comme on ne peut, pour des raisons de sensibilité mécanique des modèles, utiliser les machines à laver la vaisselle, seule l'eau tiède et le savon, ou un détergent antibactérien, peuvent apporter une solution.

Pour éviter, ou limiter cette situation, les professionnels préconisent l'utilisation d'un scellant alimentaire, en particulier une résine époxy ou, avec le PLA, le polyuréthane. Mais ils insistent sur le fait d'éviter toujours le contact direct avec la viande et les œufs : dans tous les cas pour des raisons de sécurité alimentaire il est conseillé de limiter le temps de contact avec les aliments.

Le **filament** peut également être une source de danger car l'ABS, le PLA,

ou autres additifs, peuvent contenir des produits toxiques. Dans ces conditions il est recommandé d'utiliser des filaments du marché, sans danger, adaptés aux usages alimentaires.

Autre souci : les particules toxiques libérées lors du **processus** d'impression 3D qui peuvent se retrouver à la surface de l'impression 3D et qui peuvent être inhalées ou même ingérées.

En ce qui concerne le matériel lui-même, il est recommandé de choisir des buses d'extrusion sans danger, en évitant le laiton, source de **pollution au plomb,** et en privilégiant les buses en acier inoxydable.

De l'impression 3D à l'impression 4D

Lors de l'étude concernant l'impression de la peau, il a été rapporté que la start-up bordelaise Poietis, avait développé une méthode d'impression 3D, cellule par cellule, conduisant à un premier modèle de peau totale humaine bioimprimé (Poieskin). Cela a été rendu possible grâce à une nouvelle bioimprimante par laser qui, contrôlée par une suite logicielle de CAO, a permis d'intégrer une dimension temps qui s'ajoute aux 3 dimensions de la 3D et rend possible le contrôle de la morphogénèse des tissus dans le temps : dès lors, en ajoutant la dimension temps, il s'agit d'un système 4D !

C'est aux Etats Unis, au début des années 2010, que le concept d'impression 4D a été proposé, en particulier pour pallier quelques limitations du mode 3D. En effet, le choix des matériaux, résines ou polymères utilisables avec ce procédé, est très réduit, ce qui se traduit, au final, par une forte limitation des propriétés ou des fonctionnalités des objets 3D ainsi obtenus, alors que l'impression 3D fait l'objet d'enjeux industriels concernant de nouveaux produits complexes, par exemple l'impression d'organe peu modulable ou trop long à produire avec la 3D. En réponse à ces enjeux et défis, l'impression 4D apparait comme susceptible d'apporter une réponse en élargissant le champ des potentialités du mode 3D.

Cette nouvelle technique d'impression 4D peut s'exprimer dans divers domaines, comme :

- la réalisation d'objets par impression 3D mais dont la **forme** et/ou la **fonctionnalité** peut évoluer de façon programmée en fonction du temps et/ou de sollicitations extérieures (contrainte mécanique, lumière, pH, solvants, temps …). Cela s'inscrit dans la technique générale d'étude des matériaux à « mémoire de forme ».

- l'auto-assemblage d'objets ou de matériaux, grâce à la matière programmable qui les compose.

Exemple d'application de la bio-impression 4D : Réalisation de la1ère cornée sur mesure, imprimée en 4D, qui prend forme automatiquement autour de l'œil après avoir été imprimée.

Ici l'objet 4D possède la propriété de se modifier lui-même en réponse à un stimulus provoqué par un sérum bovin. Le procédé repose sur la nature du matériau : un gel composé de collagène et de cellules souches cornéennes encapsulées. Le gel est disposé en 2 cercles concentriques, dans l'un seulement on ajoute des peptides amphiphiles de molécules composées de plusieurs chaînes moléculaires différentes, l'une est hydrophile et une autre est lipidique, molécules amphiphiles qui s'autoassemblent. Les peptides sont activés par un sérum bovin : le processus est entièrement piloté par les cellules elles-mêmes. La forme incurvée est due au fait que le gel de l'anneau sans peptide subit une forte contraction en se liant aux cellules cornéennes, alors que celui avec peptides se lie peu. Grâce à ces peptides spécifiques, en moins de 5 jours la cornée artificielle est ainsi moulée autour de l'œil, 5 jours au cours desquels on peut suivre la façon dont la cornée imprimée se courbe peu à peu sous l'effet du sérum.

Compte tenu de l'extraordinaire potentiel de l'impression 4D, et afin de favoriser l'émergence de cette technique en France, il a été créé une **école thématique CNRS Impression 4D**, qui a pour objectif :

- Informer des enjeux et défis de l'impression 4D,
- Donner un état de l'art des matériaux et des procédés en impression 3D,
-Communiquer sur les matériaux adaptatifs et leur compatibilité ou non avec les procédés 3D,
- Stimuler les discussions entre communauté pour identifier les verrous scientifiques/technologiques du domaine.

La bio-éthique de la bio-impression 3D.

La bio-impression peut être définie comme l'utilisation de la technologie d'impression tridimensionnelle (3D et +) avec des matériaux qui incorporent des cellules vivantes viables, par exemple, pour produire des tissus et qui a la capacité à créer des tissus fonctionnels biomimétiques 3D qui pourraient évoluer, à l'avenir, vers l'impression d'organes humains pour la chirurgie. Pour cela des biopolymères ou des hydrogels chargés de cellules sont disposés

spatialement dans un motif 3D et les tissus sont construits, le plus souvent couche par couche.

La présentation de la bio-impression et de ses applications a montré combien cette méthode impacte de façon très large la médecine régénérative. Pratiquement tous les tissus humains sont concernés : osseux, cartilagineux, cutanés, vasculaires, valvulaires cardiaques et hépatiques, ainsi que les travaux sur le cancer, la médecine personnalisée et la médecine de précision.

Imprimer en laboratoire des organes entièrement fonctionnels semble donc à la portée des chercheurs. Néanmoins les organes imprimés jusqu'alors sont encore peu nombreux , on peut citer des parties du corps comme les os, les cornées, le cartilage, les cœurs et la peau. Ces travaux ont été menés dans diverses universités à travers le monde, aux États-Unis, en Europe et en Asie et, à part quelques essais d'avant-garde, leur utilisation s'inscrit encore dans le champ des essais in vitro.

La faisabilité d'avoir un tissu fonctionnel ou un organe fabriqué par bio-impression a encore des défis à relever comme la vascularisation et l'innervation des tissus bio-imprimés.

Parmi les autres défis techniques on peut citer :

- la qualité de la résolution d'impression,
- les limitations de la viscosité des bio-liens,
- la viabilité à long terme des cellules imprimées,
- la maturation de la construction imprimée dans un tissu,
- et une compréhension du métabolisme cellulaire tout au long du processus de bio-impression, avant, pendant et après.

Nous assistons à une explosion de résultats et d'applications diverses, accompagnés par de nombreuses publications et brevets, tandis que le matériel devient de plus en plus accessible à tous, que se sont créées des unités de développement et que s'implantent des industries commercialisant déjà des « objets du vivant ». Il est aussi évident que, en plus de l'accès aux bio-imprimantes, les cartouches et les formulations des différentes fabrications (et même les échantillons correspondants) seront commercialisés. Rappelons à cet égard qu'il existe déjà des services d'imprimerie 3D en ligne, où les entreprises proposent de fournir ces services aussi bien pour la réalisation de prototypes que pour la production en série, et cela en proposant plusieurs technologies de bio-impression. Il suffirait donc d'avoir les moyens financiers nécessaires et quelques compétences pour accéder aux tissus et organes désirés !

Nous avons insisté plus haut sur les dangers et risques que suscite une telle situation difficile à contrôler alors que de nombreuses personnes seront intéressées malgré une formation parfois insuffisante : rappelons le bricolage en commun avec ouverture d'ateliers partagés. Il faudra donc débattre :

- des qualités des personnes acceptées pour mener le travail de recherche, et de développement,
- de la nature des travaux entrepris,
- des sources de financement.

Compte tenu du grand potentiel que présente cette technologie dans le domaine de la santé et des applications qui lui sont liées, il n'est évidemment pas question d'arrêter ou de limiter ces recherches, ces expérimentations ! Mais il est difficile de les laisser évoluer sans recommandations ni de laisser le libre choix aux expérimentateurs ; on sait que parfois deux attitudes non responsables sont observées parmi eux :

Le complexe de délice technique

Où le plaisir de la recherche dirige le chercheur pour lequel la responsabilité n'est ni son affaire, ni celle de son institution.

L'esprit d'aventure

Qui pousse à se lancer dans une aventure scientifique où tout ce qui est faisable se fait sans considération des retombées négatives.

Bien qu'il y ait ces progrès techniques appréciables dans le domaine, les défis éthiques associés à cette technologie ne sont pas encore envisagés. Il est temps de prévoir les éventuels problèmes éthiques et politiques et soulever nombre de questions morales qui pourraient devenir des obstacles à la traduction clinique de cette technologie. Dans cet esprit nous allons passer en revue et tenter de prévoir les défis éthiques auxquels fait face la bio-impression et discuter les différentes solutions proposées pour surmonter ces défis. Bien que la réalisation de l'impression d'organes entièrement fonctionnels puisse prendre beaucoup de temps, elle n'est pas impossible et les scientifiques du monde entier s'efforcent d'atteindre cet objectif. Aussi aborderons nous cette étude en y intégrant cet objectif que nous supposerons atteint.

Débat éthique et sociétal

Pour compléter la liste des éléments à préciser dans le cadre d'un débat et social, et avant de l'examiner en fonction de la nature des objectifs à réaliser, signalons que ce débat a été remarquablement amorcé par des chercheurs de l'Université de Singapour. Citons plus spécialement le travail de Sanjairaj Vijayavenkataraman, du «Department of Mechanical Engineering National, University of Singapore », e-mail: vijayavenkataraman@u.nus.edu

dont l'éditorial : ***A Perspective on Bioprinting Ethics, Invited editorial, Artificial Organs, [sl], v. 40, n. 11, p. 1033–1038, 2016. DOI 10.1111/aor.12873.*** traite de la plupart des problèmes éthiques et sociétaux que pose l'impression 3D.

On peut aborder ces problèmes à partir des « matériaux biologiques » qui feront l'objet de la bio-impression : les cellules, les tissus et les organes.

Ethique et cellules.

Pour déterminer les caractéristiques finales du tissu bio-imprimé, l'utilisateur devra connaître le type de cellules utilisées et le métabolisme cellulaire, avant, pendant et après la bio-impression : ce dernier paramètre apparaissant parmi les défis techniques à relever. Deux situations sont à considérer :

- il est possible d'utiliser les propres cellules du patient dans la bio-impression, ce qui est le plus favorable car de nombreux problèmes, seront automatiquement résolus, en particulier celui du rejet des greffes ;

- on ne peut utiliser les cellules du patient, pour différentes raisons comme la difficulté de récolter des cellules saines car l'état du site de récolte est trop dégradé. Dans ce cas il faut utiliser des cellules provenant de donneurs consentants, et la bioéthique exige alors la confidentialité du donneur et son consentement éclairé. Une réponse doit pouvoir être apportée à la question « A qui appartient la cellule, et le tissu ? » tandis qu'il faudra respecter le processus d'examen et de certification des cellules et du tissu donnés malgré son caractère parfois compliqué.

Cas particulier des cellules souches qui présentent l'avantage de pouvoir se multiplier et se spécialiser

Les progrès de la technologie amène de plus en plus à utiliser des cellules souches dont la principale question éthique est de connaître leur origine, soit d'examiner la source de celles-ci. On peut utiliser des cellules souches provenant de différentes sources :

1°) **les cellules fœtales humaines et les cellules germinales embryonnaires humaines,** qui ont comme source principale l'embryon, ou le fœtus, obtenu par avortement provoqué. Ceci légitime la pratique de l'avortement, dont il faudra mesurer l'impact culturel et sociétal, à compléter par le problème des femmes qui sont amenées à concevoir uniquement pour obtenir des cellules fœtales par l'avortement.

De plus, en France, la loi n°2004 – 800, mise en place en 2004, a interdit toute utilisation scientifique ou commerciale des cellules souches embryonnaires car le prélèvement de ces dernières provoque la mort de l'embryon considéré comme un être humain en devenir. Il est possible d'obtenir des dérogations mais cela est très strict et très encadré. Pour cela, il faut répondre aux critères de la loi de 2004 :

- Les recherches doivent être “susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs”.
- Il ne doit pas exister de “méthode alternative d’efficacité comparable”.
- Les cellules utilisées seront issues d’embryon surnuméraire conçu in vitro et ne faisant plus l'objet d’un projet parental.
  Toutes ces préconisations et obligations réduisent donc fortement les possibilités de recherches.

2°) **les cellules du tronc mésenchymateux (CSM).** Les cellules souches mésenchymateuses ont d’abord été décrites à partir de la moelle osseuse, pour être des cellules non-hématopoïétiques, mais par la suite ces cellules ont montré des capacités de différenciation en différents types cellulaires dérivant du feuillet embryonnaire mésodermique : elles sont appelées plus couramment cellules stromales mésenchymateuses (CSM) et sont importantes pour produire et réparer les tissus squelettiques tels que le cartilage, les os et les graisses. C’est donc une alternative possible aux cellules fœtales et aux cellules germinales embryonnaires, mais il reste à évaluer l'adéquation de ces cellules en bio-impression.

3°) **les cellules xénogéniques**, soit des cellules provenant d’espèces différentes, dans le cas présent, des cellules animales. En plus des problèmes d’acceptabilité par les organismes humains :
- il faut prendre en compte les aspects sociaux et religieux,
- fournir des données sur la provenance des animaux (origine géographique, élevage, qualité des installations animales, âge), et les précautions prises pour maîtriser les infections chez les animaux sources et donneurs,
- préciser les mesures prises pour détecter les agents infectieux (virus et micro-organismes compris), car dans le cas de produits contenant des cellules animales, il faut impérativement étudier les questions de sécurité spécifiques associées (par exemple la transmission de pathogènes xénogéniques aux êtres humains).

Métabolisme cellulaire

L’utilisation des cellules, de quelque origine que ce soit, pose le problème du maintien de leurs propriétés tout au long du processus d’impression, plus particulièrement il faut examiner comment se comporte alors le métabolisme cellulaire avant, pendant et après la bio-impression car un changement est possible et l’on peut même craindre qu’intervienne la mutagène cellulaire ! Cette dernière hypothèse pourrait être à l’origine d’une évolution conduisant au cancer ou à d’autres maladies héréditaires. En raison

de l’absence de données accessibles il est nécessaire d’engager des études *in vivo* pour s’assurer que les cellules conservent leurs caractéristiques normales après le processus, pour pouvoir évaluer les risques à long terme, et définir où se situe la responsabilité quand on est confronté à des situations dramatiques comme celles que l’on vient de décrire.

Ethique de l'organe bioimprimé

Les transplantations d’organes sont désormais des pratiques courantes car rendues possibles par les dons par altruisme ou tout autre facteur. La seule source pour une greffe d’organe, quelque soit le vrai motif qui accompagne le don, est limitée aux donneurs d’organes.

Le premier problème éthique est de savoir si le don sera dirigé, cas où le donneur choisit le receveur, ou si l’anonymat doit être conservé. En effet ce choix se répercute sur le concept de liste d’attente associée aux transplantations d’organes, dont s’écarte le don dirigé, alors qu’il se pose dans le cas des dons anonymes. La bio-impression permet de résoudre ce dilemme car les organes pourraient être fabriqués sur mesure pour des patients bien individualisés et, si possible, avec leurs propres cellules.

Lorsque les propres cellules des patients ne peuvent pas être utilisées pour la bio-impression de l’organe la question se pose de la propriété de l'organe bio-imprimé :

- l’organe imprimé à l’aide des cellules du donneur appartient-il au donneur ?
- ou appartient-il à l'entreprise clinique ou de bio-impression ou à l'hôpital ?
- ou s'agit-il d'une propriété partagée ?

Ce problème de la propriété a déjà été soulevé avec des produits issus de l'ingénierie tissulaire, mais il est amplifié en ce qui concerne les bio-impressions.

Organes : membres d’un corps ou dispositifs médicaux ?

La réponse à cette importante question rentre bien dans le débat éthique :

- si ce sont les membres d’un corps, selon les lois communes à de nombreux pays ils ne peuvent pas être achetés et personne ne les possède ! D’où leur prix resterait bas et des abus seraient évités ;
- si ce sont des dispositifs médicaux, ils appartiennent à des personnes, des brevets peuvent être déposés, et leur propriétaire peut les vendre très cher, ce qui empêcherait certains patients d’en profiter.

Propriété du matériel génétique d’un patient

La bio-impression pose un nouveau problème éthique en rapport avec

l'une des étapes fondamentales du processus : les cellules du patient sont utilisées par l'entreprise qui va imprimer les tissus et organes. Est-ce que cela autorise le patient à vendre à l'entreprise le droit d'utiliser ces cellules et ces tissus pour imprimer d'autres organes ou pour d'autres objectifs ? À qui appartiendront les cellules, une fois prélevées et isolées du corps ?

Dans plusieurs pays le matériel génétique appartient à une personne qui doit donner son consentement aux médecins et scientifiques qui souhaitent l'utiliser.

Utilisation restreinte et open source.

La bio-impression est, sans conteste, l'une des avancées les plus prometteuses de ces dernières années dans le domaine biomédical. Cette technologie va permettre à de nombreux patients de bénéficier de services et de soins rapides, ciblés et efficaces, dont l'exemple le plus pertinent est l'absence de temps d'attente pour ceux qui ont besoin de tissus et, bientôt sans doute, d'organes de remplacement. Des sciences fondamentales, essentiellement les sciences de la vie, aux grosses entreprises du domaine, comme les industries pharmaceutiques, toutes bénéficieront des progrès qu'elle apporte, de la découverte des médicaments à leur production en passant par la mise au point de tests.

Dans ce contexte il est souhaitable que l'accès aux méthodes et résultats soit le plus large possible. Mais, par ailleurs, nous avons souligné les dangers et risques de les voir exploités par des individus animés de mauvaise intention ou, plus simplement, n'ayant pas une formation suffisante pour utiliser la bio-impression.

Un premier garde-fou, restrictif, est l'empêchement de l'utilisation de cellules ou de tissus donnés à des fins autres que celles prévues, dont il faudra préciser les modalités de diffusion et d'application.

Pour la suite, la mise à disposition des logiciels qui conduisent du début de la mise en route de la technique aux objets imprimés, à la fin du processus, doit être réfléchie en fonction d'un compromis entre une politique « open source » (ou mieux **code source ouvert**), et l'octroi de licences.

1) Rappelons que l'expression « open source » s'applique aux logiciels dont la licence respecte des critères établis précisément par l'*Open Source Initiative* en particulier la possibilité de libre redistribution, la liberté d'accès au code source et de création de travaux dérivés. La bio-impression, technologie susceptible d'améliorer le quotidien des patients, et même de sauver des vies, doit pouvoir beaucoup bénéficier de l'open source qui favorise toutes nouvelles innovations dans les traitements.

L'open source accroit le développement de cette technologie en facilitant l'accès aux méthodes, aux produits et aux résultats. C'est donc un progrès dans l'obtention des objets bio-imprimés. Cependant on peut s'interroger sur l'intérêt

pratique de ce concept en termes de qualité et de fiabilité comparées au même produit fabriqué sous licence par une entreprise.

2) l'octroi de licence ou la délivrance de brevets, peut conduire à une restriction dans l'utilisation de la technologie, à une limitation de l'innovation, donc à l'effet inverse attendu pour le développement. A partir de la composition des « encres » pour l'impression, des composants de la formulation, et du matériel nécessaire pour suivre le processus, on peut identifier cinq grandes catégories auxquelles les différents brevets sur la bio-impression peuvent appartenir :

- Hydrogel/matériaux matriciels extracellulaire (ECM)
- Techniques d'Isolation et de croissance de cellules
- Bio-imprimante
- Méthodes de fabrication et de distribution
- Méthodes d'impression 3D

On voit que ces catégories représentent tous les éléments intervenant dans le processus : matériaux, produits, matériel, procédés, ce qui amène à examiner ce qui convient le mieux individuellement pour chacun d'entre eux, open source, octroi de licence, de brevet, ou refus de l'élément examiné. A partir de la distinction entre les procédés et les produits, Jasper L.TRAN propose d'accorder les brevets aux procédés de bio-impression mais pas aux produits bio-imprimés (Patenting Bioprinting - Harvard Journal of Law & Technology, 23 sept. 2015 - By Jasper L. *Tran* – Edited by Henry Thomas)

Cette solution aurait aussi l'avantage de ne plus se soucier du débat concernent la brevetabilité du vivant.

Entre l'octroi de licences, de brevets, et la politique open source, des compromis doivent donc être envisagés et un cadre doit être établi.

Acceptation religieuse et socioculturelle

L'utilisation de matériel provenant de sources diverses, mais toujours issu de l'humain ou d'animaux, peut être plus ou moins bien accepté par les personnes. Leur décision peut dépendre de facteurs religieux et socioculturels, de la nature des objets imprimés, tissus et organes, et de l'origine de la source.

Nous avons déjà abordé le **problème religieux** lorsque nous avons évoqué l'utilisation de cellules souches animales. Indépendamment d'autres facteurs, il est évident que les juifs et les musulmans ne pourraient accepter de requérir à des cochons comme source du matériel imprimé ! De toute façon, l'intransigeance religieuse sera confrontée au besoin de recourir aux nouvelles thérapies pour sauver des vies ou améliorer les conditions de vie des patients

En se limitant aux cellules souches embryonnaires humaines qui, grâce aux progrès techniques, permettent aujourd'hui de produire des tissus humains, et de réaliser le clonage thérapeutique et reproductif, au seul plan des religions plusieurs cas doivent être considérés

- leur utilisation est interdite par les catholiques et les orthodoxes,
- le clonage fait l'objet d'avis plus diversifiés depuis l'annonce de la naissance du mouton Dolly dans la revue *Nature* en 1997. Par la suite le film d'anticipation des années 2005 « The Island » réalisé par Mickael Bay, a proposé l'application de cette technique à l'homme dans une perspective où tout humain possède un clone qui lui sert de réserve d'organe pour intervenir dans l'éventualité où il aurait besoin de remplacer ou de corriger un organe malade !

L'importance de la question éthique soulevée par la perspective d'application de cette technique à l'homme a rapidement conduit à distinguer le clonage reproductif aboutissant à la naissance d'un jeune, du clonage non reproductif dit « clonage thérapeutique » se limitant à la production de cellules embryonnaires.

Dans cette perspective :

- les catholiques et les orthodoxes interdisent le clonage reproductif et thérapeutique,
- les chrétiens (hors catholiques et orthodoxes) et les musulmans, acceptent la recherche sur les cellules souches et le clonage thérapeutique mais interdisent le clonage reproductif,
- les bouddhistes refusent certaines recherches sur les cellules souches embryonnaires et le clonage thérapeutique, mais acceptent le clonage reproductif,
- les juifs acceptent les trois applications des cellules souches embryonnaires.

Il existe aussi des différences d'acceptation marquées entre les différents pays :

- le recours au clonage reproductif humain fait maintenant l'objet d'une désapprobation quasi unanime dans le monde ;
- le clonage thérapeutique est autorisé dans les pays suivants : Angleterre, Danemark, Japon, Pays Bas, et Corée, mais interdit en France, Allemagne, Espagne, Italie, Autriche, Irlande, Suède, Belgique, Inde, Canada et Australie. Précisons, qu'en France, le clonage humain est interdit par l'Article N°54 de la loi du 22 avril 1997 : "une tentative de reproduction à l'identique d'êtres humains dont le génome dépendrait non plus de la loterie de l'hérédité, mais d'une volonté extérieure, porterait ainsi gravement atteinte à l'indispensable indétermination originaire ainsi qu'à d'autres traits fondamentaux de la personne"

Acceptation socio-culturelle

L'une des questions posées par cette acceptation est encore celle du statut des produits biologiques imprimés car la perception de cette technologie par le

grand public est différente selon l'environnement socioculturel. Les greffes de tissus peuvent être considérées par certains comme une nouvelle méthode de traitement alors que la fabrication d'organes artificiels peut être rapprochée du concept de clonage :

- la perception des personnes change lorsque les objets imprimés sont des organes plutôt que des tissus : elles pourraient s'intéresser davantage à un organe fonctionnel imprimé, comme un cœur ou un rein, qu'à une greffe de tissu ;
- il pourrait aussi y avoir des différences entre différents domaines organiques. Par exemple, l'association mentale d'un donneur avec un cœur ou un cerveau constitué de ses cellules peut être bien plus élevée qu'avec un greffon osseux ou des constructions orthopédiques ;
- l'acceptation sociale d'une personne vivant avec un bioorganisme artificiel et vue différemment peut être discutée de la même façon que l'a été celle du premier bébé fécondé in vitro ou de l'animal cloné.

Par ailleurs, la bio-impression est une technologie récente et de pointe potentiellement coûteuse. En effet, s'il était possible de remplacer un organe par un autre identique, de bio-imprimer grâce aux cellules du malade et de greffer sans risque de rejet, cela pourrait poser un problème de clonage intégral interdit par la loi, et permettre aux personnes les plus riches de vivre plus longtemps et en meilleure santé. Une telle situation entraînerait une surpopulation toujours plus importante et de grandes inégalités.

Autre problème d'éthique : « l'évolution artificielle de l'homme ». Capables d'imprimer des copies de nos organes, nous devrions pouvoir améliorer les capacités et les performances humaines, ainsi que prolonger l'espérance de vie, par des organes bio-imprimés conçus à partir des performances recherchées. « L'amélioration » de l'espèce humaine et la permission de poursuivre des recherches qui lui sont liées va nécessiter à l'avenir, que les législations évoluent pour prendre en compte ce nouveau domaine.

Dégradation morale et progrès de la Bio-Impression

La facilité (!) avec laquelle l'impression 3D permet l'accès à des tissus humains, à des portions d'organes et, bientôt (?) à des organes synthétiques, peut laisser penser que tout ce qui concerne le corps humain est banalisé ! Même si nous sommes encore loin de cette situation, il n'est pas inutile de s'y préparer en examinant les possibilités de dégradation morale qui en résulterait.

Avec les progrès constants de la 3D et le remplacement possible de leurs organes, est-ce que les personnes se soucieront-elles moins bien de leur corps ? En clair, se livreront-elles plus facilement à des excès de consommation de substances nocives (alcool, tabac, drogues diverses) susceptibles d'endommager certains organes, mais dont l'accès facile à un substitut disponible dans une sorte de banque d'organes libérerait leur conscience et leur liberté de consommer ?

Faudra-t-il, dès lors, que seuls les patients dont l'état de santé le nécessite aient la permission d'acheter des organes bio-imprimés et l'interdire aux autres, même si cela peut être dénoncé comme une privation de droits individuels ?

Cette grave question sera à considérer lorsque l'encadrement éthique de la technologie 3D fera l'objet d'une étude approfondie dont la nécessité apparait de plus en plus fort.

Financement de la recherche, utilisation des subventions et protection des résultats de la recherche

.

Le caractère fortement technique de la bio-impression, et les liens étroits et immédiats entre la recherche, l'innovation et l'industrialisation, ne doivent pas faire oublier que, sans recherches fondamentales suivies de développements, la technologie 3D ne peut réellement se développer. La publicité intensive qui accompagne tout apport nouveau de la bio-impression, se répercute sur les orientations des travaux des universitaires, comme ceux des industriels, et se traduit par un intérêt croissant des investisseurs et des organismes de financement.

De nombreux échecs dans le lancement de produits résultant de l'ingénierie tissulaire (--) incitent à la prudence dans le domaine proche de la bio-impression, et donc un investissement en recherche bien réfléchi et correctement attribué. De plus, afin de pouvoir promouvoir l'innovation et que les inventeurs puissent récupérer un retour sur leur investissement, il est nécessaire de pouvoir breveter. Les compromis entre **l'octroi de licences et la politique open source** doivent être envisagés et un cadre doit être établi

En ce qui concerne la brevetabilité des résultats, dont nous avons déjà évoqué quelques problèmes, la discussion s'instaure toujours sur la différence entre les procédés et les produits :

Pour que les produits soient brevetables il faut qu'ils aient été créés par l'homme (tout dans la bio-impression résulte de la création humaine), et ne se trouve pas aisément dans la nature. C'est ce dernier point qui est le plus difficile à prouver car, si les produits de la bio-impression sont des répliques exactes d'un tissu humain ou d'un organe, ils ne peuvent être brevetés. Heureusement, pour le moment, même si leurs fonctions sont évidemment semblables à celles d'un tissu humain, la structure des produits bio-imprimés est différente de celui-ci et donc ils restent brevetables.

Rappelons que la solution qui pourrait éviter les divers défis et oppositions envers la brevetabilité des produits bio-imprimés, serait de pouvoir uniquement breveter les processus de fabrication et non le produit en tant que tel.

Quant aux chercheurs, comme dans tout travail de recherche, mais avec une intensité de conviction très forte en raison des objets humains de celle-ci, ils

ne devront être pas signaler de fausses allégations et de réussites pour attirer plus de fonds. Pour aider à résoudre le dilemme éthique entre les chercheurs et les organismes de financement, il a été proposé d'établir un **registre mondial commun** pour les essais précliniques et cliniques des produits bio-imprimés, sans que les résultats rapportés le soient sans amendement ni embellissement, de façon à évaluer le véritable taux de réussite et de s'assurer du niveau de préparation technologique préparant aux essais cliniques. Il reste encore beaucoup de choses à découvrir dans le futur, mais il ne fait aucun doute que la bio-impression 3D sera l'un des plus grands progrès médicaux dans le futur immédiat et une véritable révolution pour l'avenir de la médecine.

Autres questions juridiques et politiques

Les autres questions juridiques et politiques concernant la bio-impression **sont liées aux produits, aux brevets, à la recherche de la propriété, aux essais, à la classification et aux réglementations** Il existe des défis éthiques uniques face à la bio-impression par rapport à l'ingénierie tissulaire en général et les préoccupations politiques. La nécessité d'un cadre distinct **« d'éthique de la bio-impression »** devrait être appréciée et reconnue.

L'évolution de la bio-impression a été si rapide qu'aucune loi n'a été créée pour l'accompagner. En théorie il serait nécessaire d'attendre ces lois avant de tester l'efficacité et la sécurité des greffes : en fait il est possible de créer des organes fonctionnels mais sans connaître les éventuels problèmes qu'ils pourraient poser aux patients.

Restent cependant un certain nombre de questions juridiques et politiques qu'il importe de préciser concernant l'encadrement de cette technologie. Il existe aussi des défis éthiques spécifiques à la bio-impression par rapport à l'ingénierie tissulaire en général. La nécessité d'un cadre distinct « d'éthique de la bio-impression» devrait être appréciée et reconnue.

(1) Les droits de brevet et de propriété intellectuelle (PI),

Il importe que des mesures soient prises pour maîtriser le **problème du vol de propriété intellectuelle**. Comme discuté plus haut, les compromis entre une utilisation restreinte et l'open source doivent être évalués. Des lignes directrices doivent être mises en place concernant la propriété de l'organisme bio-imprimé.

Le choix de la brevetabilité du produit issu ou copié du vivant est rarement envisagé en raison, en particulier, des lois de Bioéthique du 29 juillet 1994 qui stipulaient que sont « exclus de la brevetabilité le corps humain, ses éléments, ses produits ainsi que la connaissance de la structure totale ou partielle d'un gène humain, en tant que tel. ». Le statut des produits biologiques imprimés reste quand même à préciser et plusieurs juristes réfléchissent à la façon de prendre en compte les droits d'auteur concernant les tissus « industriels ».

Par contre la brevetabilité des techniques conduisant aux produits du vivant est possible et a déjà conduit à des dépôts de brevets dans le domaine de la biotechnologie. Cette situation incite cependant à imaginer de nouvelles barrières pour accompagner ce qui reste possible et pourra *in fine* trouver sa solution dans de nouvelles certifications (*vide infra).*

(2) Les voies de classification et d'autorisation des produits bio-imprimés.

Parmi les législations existantes, la classification de la Food and Drug Administration suivie des décisions d'autorisation, pourrait-elle convenir ?

La classification « **FDA product »** existante permet de classer les dispositifs, les produits biologiques, les médicaments et leurs produits de combinaison (dispositif / médicament ou dispositif / produit biologique). Est-elle suffisante pour les produits bio-imprimés ?

Si NON, faut-il établir un nouveau système de classification et une nouvelle voie d'autorisation ?

La question devient pertinente avec la nature hautement interdisciplinaire des produits bio-imprimés. Un produit bio-imprimé peut fonctionner comme un organe ayant la possibilité de délivrer des médicaments, éventuellement de façon ciblée, ou des facteurs de croissance. Il est évidemment important d'identifier la classification sous laquelle un tel produit multifonctionnel sera fourni et quels sont les tests requis pour l'approuver. Mais Il existe des défis éthiques uniques propres à la bio-impression par rapport à l'ingénierie tissulaire en général. Là encore il semble nécessaire de disposer d'un cadre distinct « d'éthique de la bio-impression» .

(3) Les essais précliniques et cliniques et les réglementations gouvernementales.

Comme dans toute application concernant le vivant, la **faisabilité d'essais précliniques et cliniques avec des produits bio-imprimés doit être évaluée**. La sélection des patients, leur spécificité et l'évaluation équitable du succès des essais cliniques et l'accessibilité des données des essais cliniques par les cliniciens dans le monde sont des questions importantes et liées.

Étant donné que la bio-impression implique la manipulation des données cliniques des patients (données d'imagerie médicale, rapports de laboratoire), des mesures doivent être prises **pour garantir la confidentialité et la confidentialité des dons.**

Enfin et **surtout**, les politiques et les réglementations gouvernementales en matière d'utilisation de la technologie, qui tiennent compte de toutes les considérations et défis ci-dessus, doivent jouer un rôle important dans le succès

de cette technologie. Les questions juridiques et politiques associées à cette technologie doivent donc être traitées par les gouvernements.

En conclusion, il est important de proposer la mise en place d'un groupe multidisciplinaire, au niveau national et international, pour discuter et débattre du cadre politique retenu pour la bio-impression. Ce groupe aidera à la traduction clinique en douceur de cette technologie, trouvant ainsi de meilleures options de traitement pour les patients malades.