

LA MÉDECINE DU FUTUR

L'IMPRESSION 3D EN SANTÉ (1^{ÈRE} PARTIE) : LES STRUCTURES À FONCTION NON VITALE

COUCKE PA (1)

RÉSUMÉ : L'impression 3D révolutionne nos processus de fabrication dans la plupart des domaines, y compris en médecine. Elle comporte différents avantages dont le coût, la réduction des déchets, et l'économie d'énergie. Dans le secteur médical, elle est d'application pour la fabrication de matériel, particulièrement intéressant pour les pays émergents ayant des capacités financières restreintes. On voit également, et de plus en plus, son application pour la fabrication «d'organes» destinés à réparer et remplacer une fonction déficiente. Ce premier article fera le point sur la fabrication d'outils médicaux et des structures anatomiques «dures» comme l'os, le cartilage et les dents. Dans un deuxième article nous ferons le point sur des organes plus complexes à imprimer parce qu'ils ont une fonction vitale.

MOTS-CLÉS : *Impression 3D - Matériel médical - Os - Cartilage - Dentisterie - Orthodontie*

ADDITIVE MANUFACTURING IN HEALTH CARE (PART 1) : PRINTING OF NON VITAL STRUCTURES

SUMMARY: Additive manufacturing is creating a real revolution in every sector of human activity, including health care. The main reasons are a reduction of manufacturing cost, of waste production, and of energy consumption. In the health care sector, it offers unique production opportunities for medical material, especially in low-income and emerging countries. However, as the 3D (bio-)printing techniques evolve, there are more and more viable alternatives for total or partial organ replacement in order to restore function. In this first article, we will focus on medical materials and on "hard" tissues such as bone, cartilage and teeth. In a second article, we will highlight the potential of 3D bio-printing to produce tissues of vital importance.

KEYWORDS : *Additive manufacturing - Bone - Cartilage - Dentistry - Orthodontics*

INTRODUCTION

Dans tous les domaines de fabrication - même ceux qui requièrent une qualité et une précision extrêmes comme le secteur aérospatial - la fabrication additive par impression 3D (la 3DP) fait irruption, car elle répond aux contraintes sévères qui sont le propre de ces domaines d'activité industrielle. Les avantages de la 3DP pour les fabricants sont multiples : le coût de l'investissement initial s'est fortement démocratisé, elle offre un moyen rapide et peu coûteux pour concevoir et tester de nouveaux produits, elle stimule la créativité et offre une multitude de possibilités en *design*, le seuil pour y accéder en matière de formation est bas, elle permet de faire des économies puisque la quantité de déchets est réduite (jusqu'à 90 % comparativement à - par exemple - une fraiseuse, qui fonctionne en soustrayant de la matière d'un bloc initial) et, enfin, cette technique est nettement moins énergivore (1). Ajoutons à cela le fait que les plans numériques de l'objet à fabriquer (*blueprint*) peuvent être disponibles en «source ouverte» et donc accessibles partout, dès le moment où une connexion internet est possible.

Cette technologie fait également une percée dans le monde médical, essentiellement dans deux domaines : d'une part, la fabrication de matériel à usage médical, et d'autre part, du «matériel» destiné à réparer la fonction chez certains patients. Dans ce domaine particulier, il peut s'agir de matériel de type purement mécanique non organique (comme la fabrication de prothèses, d'exosquelettes), ou carrément de développement de parties d'organes ou d'organes entiers fonctionnels. Pour ce dernier point, le but est simple : nous sommes de plus en plus confrontés à une réelle pénurie en matière de dons d'organes. La demande dépasse largement l'offre, et le schisme ne fait qu'augmenter. Par ailleurs, le nombre d'accidents mortels sur nos routes va se réduire dès le moment où l'on introduira la conduite autonome, et donc, forcément aussi le nombre de donneurs potentiels. Rappelons-nous aussi que nous sommes confrontés à une population vieillissante, même si - comme l'indique Olivier Bastien, directeur du prélèvement greffe à l'Agence de la Biomédecine en France (ABM : agence nationale qui a pour mission d'encadrer, d'accompagner, d'évaluer et d'informer dans ses domaines de compétences qui sont bien entendu le prélèvement et la greffe d'organes et de la moelle osseuse, mais aussi la procréation médicalement assistée, la recherche sur l'embryon, le diagnostic prénatal et préimplantatoire et la génétique humaine) - les critères d'évaluation pour le don se font organe par organe, patient par patient.

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

Par ailleurs, dans certains cas, il est possible de tester la fonctionnalité du greffon préalablement à son implantation (exemple: on perfuse le greffon rénal afin de le réhabiliter et de tester son fonctionnement avant l'implant). Les statistiques nationales fournies par l'ABM montrent que cette politique non restrictive en matière d'âge du donneur, est à l'origine d'une augmentation significative des donneurs âgés, à tel point que la proportion des donneurs au-delà de 65 ans et en état de mort cérébrale, dépasse la cohorte des donneurs entre 18 et 49 ans et celle entre 50 et 64 ans (2).

Mais pour autant, la pénurie d'organes persiste et les listes d'attente se rallongent. Cette pénurie peut être abordée par différents moyens. Une première approche, par ailleurs largement utilisée, est de considérer chaque individu comme donneur potentiel sauf si, de son vivant, il fait activement la démarche de refuser le don de tous, ou d'une partie de ses organes. Ensuite, on peut élargir le cadre de prélèvement, en y incluant non seulement les patients en état de mort cérébrale, mais aussi - comme c'est le cas en France et en Espagne - les patients en mort cardiaque (c'est-à-dire les patients cardiaques chez qui la mort s'installe suite à tout arrêt de traitement). Enfin, on peut aussi élargir le cercle de donneurs vivants potentiels au-delà du cercle familial (par exemple les amis proches). Mais soyons réalistes, devant les besoins sans cesse grandissants de donneurs, les vraies solutions proviendront de technologies qui englobent l'impression 3D, l'utilisation d'organes provenant d'animaux génétiquement modifiés, et d'organes chimériques (chimère = organisme vivant formé de deux - ou plus - populations de cellules génétiquement distinctes).

L'IMPRESSION 3D DE MATÉRIEL MÉDICAL

En 2013, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclarait déjà, dans un communiqué de presse, qu'il y avait une pénurie majeure en matière de professionnels de soins et que cette pénurie n'allait que s'accroître pour atteindre le niveau vertigineux de 12.9 millions en 2035 (3). Le constat est malheureux, mais dans certains pays, il faut se contenter d'un accès excessivement limité à des professionnels de soins, qui par ailleurs - ce qui aggrave la situation - ne disposent pas des ressources financières requises pour s'équiper du minimum de matériel indispensable. Nous sommes donc vraiment très éloignés d'une «*couverture sanitaire universelle*».

Pour les accessoires médicaux, indispensables dans le processus diagnostique et/ou thérapeutique, il faut s'attendre à ce que l'impression 3D apporte réellement une solution et ce, pour les mêmes raisons qui la rendent déjà si populaire dans les autres secteurs d'activités humaines comme la construction, l'aéronautique, les transports... De là à imaginer que la trousse d'un médecin généraliste contienne une imprimante 3D à bas prix, il n'y a qu'un pas qui semble être franchi par la société 3D4MD. Celle-ci envisage même l'impression 3D de matériel médical dans des conditions extrêmes puisqu'elle développe des solutions pour une population de patients très éloignés, en l'occurrence les astronautes en voyage interstellaire (4, 5). 3D4MD n'est pas le seul acteur dans ce créneau d'impression 3D de matériel médical, puisque la société Glia (basée dans la bande de Gaza), en collaboration scientifique avec la University of Western Ontario et la Western University aux USA, déclare imprimer en 3D, depuis 2015, différents ustensiles médicaux, dont le stéthoscope. Le matériel de base utilisé est tout simplement du plastique recyclé (6, 7). Ce stéthoscope est d'une qualité comparable au bien connu Littman Cardiology III. La seule différence marquée étant son prix d'achat : 2.5 à 3 dollars (coût de fabrication 30 cents). Le stéthoscope fabriqué par Glia a été, par ailleurs, validé cliniquement (8).

Il est indéniable que certains pays, plus que d'autres, vont rapidement bénéficier d'une telle technologie. On pense ici à ce qu'on appelle «les déserts médicaux», situés en particulier - mais pas seulement - en Afrique. L'initiative de l'organisation «ReFab Dar» mérite d'être citée (9). Cette initiative en Tanzanie vise à réutiliser des déchets plastiques afin de les convertir en filaments de matière première destinée, soit à la vente, soit pour alimenter une imprimante 3D dans la fabrication d'objets médicaux sur place.

Un groupe constitué d'une quinzaine d'étudiants de l'Institut Massimiliano Massimo (basé à Rome), a lancé une campagne de recherche de fonds sur internet (*crowdfunding*) afin de doter deux hôpitaux africains, l'hôpital Lacor à Gulu en Ouganda et l'hôpital Kenge Caritas Center à Kenge au Congo, d'une «mini-usine» dans le but de permettre l'impression des pièces requises pour les prothèses orthopédiques (10). La mini-usine est constituée d'une déchiqueteuse à plastique, d'une machine à extraire et à trier les pellets de plastique pour les transformer en filaments utilisables par deux imprimantes 3D (une pour des objets de petite taille, et une pour des objets plus volumineux), de deux ordinateurs et d'une base de données de «*blueprints*» (plans numériques d'objets imprimables en 3D).

Ce type de technologie n'est pas l'apanage des pays dits «en voie de développement». Le US Department for Veterans Affairs (VA) vient de signer un accord avec la société israélienne Stratasys®, bien connue dans le monde de l'impression 3D, afin de mettre en place sa solution technique et ce, dans cinq hôpitaux VA dispersés à travers le pays. Ils veulent utiliser la 3DP dans l'optique de rendre certaines opérations chirurgicales plus simples en construisant des modèles en plastique totalement conformes à l'anatomie du patient, qui facilitent l'orientation spatiale du chirurgien avant l'opération. Ils utilisent également la 3DP pour créer des modèles anatomiques qui servent à la formation de leurs étudiants en médecine, et pour produire des prothèses fonctionnelles pour leurs patients (11).

Même le matériel requis pour l'analyse au laboratoire peut être imprimé en 3D. Akili Labs, start-up basée en Afrique du Sud, développe un produit appelé FieldLab, destiné au monde médical (en particulier pour les laboratoires médicaux), mais ils envisagent aussi des applications purement industrielles (contrôle de qualité et analyse de l'environnement), et des applications en matière de formation des étudiants. Dans un premier temps, ils veulent fournir aux professionnels du matériel robuste et de qualité, entre autres pour la microscopie et pour du PCR (Polymerase Chain Reaction = test d'amplification des acides nucléiques). Le but pour la microscopie est d'être capable de diagnostiquer la malaria, et pour le PCR de diagnostiquer rapidement des maladies infectieuses (virales, bactériennes et fongiques). Ce qui frappe à nouveau, c'est le coût de fabrication de la technologie. Ils estiment que du matériel de laboratoire comparable vaut, au minimum, sept fois plus cher. En matière de microscopie, les Australiens du RMIT University (Institut Royal de Technologie à Melbourne) ont produit, en impression 3D, un filtre que l'on ajoute au smartphone et qui le transforme en microscope puissant, capable de détecter des objets de 1/200^{ème} de millimètre (13).

Dans des domaines d'analyse biologique autrement plus complexes, comme le séquençage du génome, l'équipe du New York Genome Center propose une solution technique imprimable à bas prix (600 dollars), qui permet un séquençage de l'ARN d'organismes unicellulaires et ce, au pied du lit du patient (14).

Toutes ces initiatives méritent d'être soutenues. C'est à cet effet que Scott Gottlieb, actuel patron de la toute-puissante FDA (Food and Drug Administration), fortement intéressé aux progrès dans ce domaine, a édicté - avec son

administration - un nouveau règlement destiné à promouvoir le développement de l'impression 3D, afin d'aider et d'accompagner les entreprises qui la pratiquent (15).

L'IMPRESSION 3D D'ORGANES

Un bio-ingénieur, Stuart K. William, à la tête du très ambitieux Cardiovascular Innovation Institute de l'Université de Louisville-Kentucky, a déclaré en 2013 que *«le cœur est probablement l'organe le plus simple à imprimer en 3D, et que l'on pouvait dès lors s'attendre à ce que cela soit réalisé en moins de dix ans»* (16).

Selon Gartner Inc., entreprise américaine de Conseil et de Recherche dans le domaine des techniques avancées, l'impression 3D a passé le cap des attentes parfois peu réalistes des premiers adeptes (par définition hyper-enthousiastes et souvent de façon démesurée) et entre aujourd'hui de plain pied dans la phase de production. Cela semble se confirmer quand on observe la courbe de croissance des revenus annuels d'un des leaders en la matière, la société Organovo®. Cette nouvelle réalité se traduit aussi par des investissements conséquents consentis par le NIH (National Institute of Health) qui, en 2017, a investi 6.25 millions de dollars pour créer de toutes pièces son nouveau centre dédié à l'impression 3D et l'ingénierie tissulaire. Le NHS anglais (National Health Service) a engagé, pour sa part, son premier technicien en impression 3D en juillet 2017.

Avant d'illustrer le progrès fait en la matière (sans pour autant aller dans le détail) rappelons que l'impression 3D d'un organe requiert 6 étapes successives : l'imagerie numérique (CT-scanner et/ou imagerie par résonance magnétique), le choix d'une technique (construction par bio-mimétisme, auto-assemblage d'éléments de base, construction de mini-tissus assemblés ultérieurement), la sélection du matériel pour «l'échafaudage» (polymères synthétiques, polymères naturels, matrice extracellulaire), la sélection des cellules (souches, pluri- et multi-potentielles), le choix de la technique d'impression à proprement parler (jet d'encre, micro-extrusion, et assisté par laser) et, enfin, la réalisation du processus d'impression en 3D. Les techniques s'améliorent sans cesse et permettent de plus en plus d'entrevoir la production de constructions tissulaires complexes. Le but n'est pas ici de les passer systématiquement en revue. Par contre, il semble plus intéressant de lever le voile sur certaines applications très prometteuses et, pour certaines d'entre elles, proches d'une utilisation clinique. Dans cet

article, nous nous limiterons aux structures osseuses, cartilagineuses et dentaires. Dans un article séparé, nous aborderons d'autres organes cibles qui, *a priori*, sont plus complexes à produire, car ils ont une fonction vitale.

L'IMPRESSION 3D DANS LE DOMAINE OSTÉO-ARTICULAIRE

LE DOMAINE OSSEUX

Nous n'aborderons pas la production par impression 3D des prothèses de hanche et de genou, applications devenues, somme toute, assez banales. Par contre, nous allons évoquer quelques exemples qui montrent les perspectives rendues possibles par ces nouvelles technologies.

En 2014, des chirurgiens de Beijing en Chine, ont fait état d'un remplacement de vertèbre par un implant synthétique chez un jeune enfant atteint de cancer. Comme matériel de base pour la construction de l'implant, ils ont utilisé de la poudre de titane (17). Ce matériel est aussi celui utilisé par Oxford Performance Materials qui reconstruit, avec des pièces imprimées en 3D et adaptées à chaque individu, le massif cranio-facial. Ils ont d'ailleurs obtenu le précieux label du FDA pour ce type d'application (18).

Ce qui est conceptuellement encore plus intéressant, c'est la reconstruction osseuse à partir de cellules souches propres à l'individu, combinées ou non à des matériaux synthétiques qui peuvent servir «d'échafaudage», et qui sont potentiellement résorbables. C'est le concept proposé, entre autres, par l'équipe de chercheurs de la John Hopkins University à Baltimore-USA. La matrice (l'échafaudage) est constituée d'un mélange de poudre osseuse exempte de cellules, et de polycaprolactone (un polyester biodégradable). L'ensemble hybride attire les cellules qui recolonisent la structure vectrice (19). Des chimistes de l'université d'Helsinki ont utilisé des nanofibres, également biodégradables, qui semblent avoir le même effet sur la repopulation osseuse de l'implant (20). D'autres matériaux sont envisageables pour construire l'échafaudage en 3D, comme par exemple une structure hybride constituée de polymères et de nanoparticules d'argile (21), ou du β -tricalcium phosphate bioactif (β -TCP) (22). Ce β -TCP est considéré comme une alternative sûre et efficace qui permet d'envisager de remplacer l'autogreffe (23).

Des étudiants mexicains ont développé un matériel synthétique dégradable, dont la conceptualisation est basée sur des al-

gorithmes qui permettent de mimer la façon dont l'os se régénère, et qui remplacerait très avantageusement tout matériel de type métallique utilisé pour la consolidation de fractures complexes (24).

Ce concept d'implant spécifique personnalisé, basé sur une structure biodégradable qui stimule la recolonisation osseuse de l'implant, ne va pas tarder à être commercialisé depuis le rachat de Tissue Regeneration System (TRS) par DePuy Synthes, la division neurologique et orthopédique du groupe Johnson & Johnson (25). Le principe mis au point par TRS est un enrobage minéral de structures constituées de titane et de matériaux de type PEEK. Le PEEK est un thermoplastique semi-cristallin utilisé pour la fabrication de prothèses orthopédiques, mais aussi pour renforcer des structures en fibre de carbone afin de consolider - par exemple - le revêtement de pièces mécaniques non lubrifiées. Certains chercheurs, dont ceux de l'université de Greifswald en Allemagne, travaillent par ailleurs sur la possibilité de relargage de composants actifs par ces filaments de polyester qui constituent l'échafaudage. Ces composants actifs sont destinés au traitement local de la douleur et/ou de l'inflammation (26).

LE DOMAINE ARTICULAIRE

L'arthrite est un réel problème de santé publique qui touche 350.000.000 de personnes dans le monde. Les causes sont diverses (on en dénombre une centaine) mais les conséquences sont similaires, avec une destruction progressive des surfaces articulaires, et une diminution de la fonction. Le cartilage une fois lésé ne se régénère quasiment pas car il n'est pas vascularisé. Dès le moment où la surface articulaire est entamée, il faut trouver des solutions pour remplacer ce cartilage manquant. Les traitements anti-inflammatoires ne constituent pas - par définition - la solution puisque le défaut cartilagineux persiste. On propose à certains patients l'injection topique (en intra-articulaire) d'acide hyaluronique (AH). L'AH, la glycosaminoglycane présente dans le liquide synovial, est une substance critique pour le maintien du cartilage articulaire. Son application permet, selon certains auteurs, une réponse symptomatique avec parfois une disparition complète des douleurs, mais la American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) estime, sur la base d'une revue de 14 études, que l'AH ne répond pas aux critères minimaux pour le recommander comme traitement. Ce n'est donc certainement pas un remède miracle, ce qui nous renvoie au problème de base : comment remplacer le cartilage atteint ?

Pour répondre à cette question, on passera rapidement en revue différentes techniques chirurgicales. Il y a tout d'abord celles qui visent essentiellement le débridement (pour enlever les fragments de cartilage qui flottent dans le liquide synovial, et qui, potentiellement, peuvent bloquer le mouvement de l'articulation). Les chirurgiens pratiquent aussi l'abrasion osseuse (sous les zones de cartilage détruit), afin de faire saigner l'os lésé, ce qui facilite la migration et la croissance cellulaire et donc, la régénération du cartilage. D'autres techniques consistent à pratiquer une autogreffe ostéo-chondrale (avec du cartilage provenant d'une zone articulaire non porteuse), ou une allogreffe ostéo-chondrale (avec du cartilage de provenance cadavérique), ou encore une implantation de chondrocytes autologues (ce qui requiert une intervention chirurgicale en deux temps : un premier temps - par arthroscopie - pour prélever du cartilage sain afin de mettre en culture au laboratoire les chondrocytes, et un deuxième temps - par chirurgie ouverte - pour implanter les cellules dans le genou lésé).

Ces techniques pourraient bien laisser la place au remplacement des structures cartilagineuses par des objets imprimés en 3D qui confèrent à l'articulation stabilité et souplesse.

A l'Université de Duke, une équipe de recherche a utilisé une imprimante 3D bas de gamme (prix d'achat 300 dollars), et un mélange de deux hydrogels particuliers - poly(2-acrylamido-2-méthylpropanesulfonate) et polyacrylamide - pour créer des ménisques dont la capacité de résistance à la pression et l'élasticité sont supérieures au cartilage naturel (27). Il suffit de reproduire exactement le ménisque d'un patient en partant d'un set d'images numériques fournies par CT-scanner. Ce serait une alternative simple et peu coûteuse pour remplacer les 500.000 ménisques traumatisés par an aux USA. Aujourd'hui, ce genre de lésions requiert une intervention chirurgicale, qui permet en effet d'exciser la partie lésée, mais qui, ultérieurement, prédispose à l'ostéo-arthrite. A nouveau, Depuy Synthes s'intéresse à cette technologie et, dans cette optique, a conclu un accord de partenariat avec Aspect Biosystems qui apporte son expertise d'impression 3D en la matière (28).

Au laboratoire de Gothenburg en Suède, on a réussi pour la première fois à imprimer des cellules souches pluripotentes en co-culture avec des chondrocytes irradiés (pour éviter une prolifération non contrôlée), sur une matrice constituée d'hydrogel (une base de cellulose nanofibrillée, associée avec soit de l'alginate, soit de l'acide hyaluronique) et ce, afin de créer de toutes pièces

du cartilage. Ce qui est étonnant, c'est qu'il y a finalement moins de prolifération et de différenciation des cellules pluripotentes sur l'hydrogel qui contient de l'acide hyaluronique, et beaucoup plus sur celui qui contient de l'alginate (29, 30).

A l'Université d'Utrecht, aux Pays-Bas, on utilise, pour construire la matrice, du polycaprolactone biodégradable, soumis à un champ électrique afin de produire des fibres qui confèrent solidité au gel mais qui permettent aux cellules de générer de la matrice extracellulaire et de mûrir vers un tissu qui ressemble à du cartilage (31). Utilisant des techniques similaires pour créer des structures osseuses, l'équipe espère bien arriver à recréer une articulation complète personnalisée, sur base de l'information numérique contenue dans le «*blueprint*», en l'occurrence l'image du patient obtenue, par exemple, par un CT-scanner ou une IRM.

Il reste bien entendu la possibilité de remplacer le cartilage par un produit totalement artificiel, mais ce produit doit répondre à deux exigences fondamentales : résistance à la pression et souplesse. Dans ce domaine, les travaux de l'Université du Michigan et de l'Université de Jiangnan en Chine valent la peine d'être cités. Le matériel de base utilisé est du Kevlar, une fibre synthétique que tout le monde connaît bien puisque qu'elle est utilisée pour sa résistance dans la fabrication des gilets pare-balles. Pour le transformer en cartilage, le Kevlar est associé à un hydrogel (polyvinyl alcohol) (32). Le produit ainsi créé, le Kevlartilage, contient 92 % d'eau, mais est aussi solide que du cartilage naturel. Il fonctionne comme une éponge, relâchant de l'eau quand il est soumis à une pression, et la réabsorbant immédiatement dès que la pression disparaît, mimant de cette façon la solidité et la flexibilité du cartilage naturel.

RECONSTRUCTION MUSCULAIRE

Une articulation est constituée de structures osseuses, de cartilage, le tout entouré de muscles. Peut-on raisonnablement remplacer du muscle lésé ? C'est le pari que fait la société Organovo®.

Pour l'instant, la seule solution en cas de dommages musculaires majeurs (qui ne permettent pas une régénérescence fonctionnelle suffisante), c'est l'autogreffe. Organovo® se lance dans une collaboration avec l'Université de Virginie, qui fait partie d'un consortium (Advanced Regenerative Manufacturing Institute) dans le but de trouver une alternative à ces interventions chirurgicales peu cosmétiques, peu efficaces et qui, souvent, se soldent par un échec dû à la survenue de complications au niveau de la greffe (par exemple la

nécrose). Ensemble, ils ont pour projet d'arriver à une «structure musculaire de remplacement» imprimée en 3D. Ils espèrent rapidement en tester la fonctionnalité sur un modèle animalier et, par la suite, l'exporter en milieu clinique (33).

L'IMPRESSIION 3D EN MÉDECINE DENTAIRE

Ce n'est certes pas un concept nouveau dans ce domaine particulier, puisque l'impression 3D a déjà clairement fait irruption dans les laboratoires dentaires. Il existe déjà une multitude d'applications possibles, allant de la fabrication de guides chirurgicaux, au matériel d'orthodontie et aux implants dentaires (34).

Ce domaine est tellement porteur, que l'on y retrouve des acteurs pour le moins inattendus tels que Disney®. Le groupe Disney Research travaille sur un logiciel qui est capable de piloter, à partir de photos ou de vidéos numériques, la reconstruction virtuelle de l'empreinte dentaire (35). Ils évoquent même la possibilité d'utiliser ce logiciel sur un smartphone, ce qui pourrait permettre au dentiste d'obtenir très rapidement l'empreinte dentaire en format numérique, et ainsi d'alimenter l'imprimante 3D dans le cabinet pour la production, par exemple, des attelles dentaires, des plombages provisoires et autre matériel.

Une équipe de l'Université de Groningen aux Pays-Bas, travaille sur un concept original d'implants dentaires imprimés en 3D, en utilisant des plastiques aux avantages antimicrobiens (36). Il s'agit d'un mélange de monomères de résine comprenant des groupes antibactériens d'ammonium quaternaire et de diuréthaneméthacrylate/glycérol méthacrylate (UDMA/GDMA). A l'Université de Buffalo (USA), on a incorporé des microcapsules contenant de l'Amphotéricine B dans les prothèses dentaires constituées majoritairement d'acrylamide. Les microcapsules protègent l'antifongique pendant l'impression 3D de la prothèse, et permettent un relargage de l'antifongique espacé dans le temps (37).

La simplicité de conception et d'exécution ainsi que le seuil d'accessibilité extrêmement

bas, ouvrent largement le marché à une multitude d'acteurs. Le simple fait qu'un étudiant d'un collège du New Jersey, las de payer trop cher ses soins en orthodontie, ait créé ses propres attelles dentaires en plastique transparent, en est la parfaite illustration (38). Il a d'abord réalisé lui-même son empreinte dentaire et l'a numérisée pour pouvoir virtuellement optimiser l'alignement. Il a, par la suite, imprimé en 3D les empreintes optimisées, sur lesquelles il a formé, sous vide, ses attelles personnalisées.

CONCLUSIONS

Dans ce premier article dédié à l'impression 3D en médecine, nous avons d'abord fait - de façon générale - le point sur les avantages apportés par cette technologie. Nous avons choisi d'illustrer son potentiel par quelques applications dans le domaine de la fabrication additive d'objets à usage médical, destinés à la pratique journalière, voire même au remplacement de matériel de laboratoire coûteux. Par la suite, nous avons abordé son utilité dans la fabrication d'éléments de remplacement, qui permettent la restauration d'une fonction lésée, en particulier dans le domaine ostéo-articulaire et dentaire. Les développements en cours pour la fabrication d'organes remplissant des fonctions vitales seront abordés dans un deuxième article.

La technique de l'impression 3D en médecine est en plein essor, et le marché, colossal, intéresse une multitude d'acteurs, parfois même totalement inattendus. Gartner constate qu'en 2017, 3 % des hôpitaux et institutions de recherche étaient déjà dotés de la technologie, et ce chiffre ne va faire qu'augmenter (39). Il prédit, par exemple, que d'ici 2021, 25 % des chirurgiens vont utiliser des modèles imprimés en 3D pour se familiariser avec l'anatomie du patient avant l'intervention. Déjà en 2019, 10 % de la population du monde industrialisé vivra avec des objets imprimés en 3D (sur eux ou carrément implantés) (40). L'impression 3D en santé sera d'une importance stratégique car elle produira le matériel à implanter (prothèses ou organes synthétiques) dans 35 % des cas.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brand S. (2017). 5 major benefits of additive manufacturing you should consider. <https://www.cmtc.com/blog/benefits-of-additive-manufacturing> Dernière consultation en ligne le 26 décembre 2018
2. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. (2017). <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/01-prelevement/synthese.htm#IP5>. Dernière consultation en ligne le 26 décembre 2018.
3. Il manque 7.2 millions de soignants de par le monde. (2013). <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/health-workforce-shortage/fr/> Dernière consultation en ligne le 26 décembre 2018.
4. Sher D. (2015). 3D4MD puts a 3D printer in the doctor's bag of the future. <https://3dprintingindustry.com/news/3d4md-puts-3d-printer-doctors-bag-future-57048/> Dernière consultation en ligne le 24 décembre 2018.
5. Davies S. (2017). 3D4MD delivers concept for 3D printing medical applications in space. <https://www.tctmagazine.com/3d-printing-news/3d4md-concept-3d-printing-medical-applications-space/> Dernière consultation en ligne le 26 décembre 2018.
6. Anderson-Goehrke S. (2015). Made in Gaza: Glia Project offers open source, low-cost, locally 3D printed medical supplies. <https://3dprint.com/95097/project-glia-gaza-strip/> Dernière consultation en ligne le 26 décembre 2018.
7. Hastings C. (2018). Low-cost 3D-printed stethoscope for low-resource areas. <https://www.medgadget.com/2018/03/low-cost-3d-printed-stethoscope-low-resource-areas.html> Dernière consultation en ligne le 26 décembre 2018.
8. Pavlovsky A, Glauche J, Chambers S, et al.— Validation of an effective, low cost, free/open access 3D printed stethoscope. *PlosOne*, 2018, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193087>
9. Clarke C. (2017). 3D Printing to redefine the medical supply chain in Africa. <https://3dprintingindustry.com/news/3d-printing-redefine-medical-supply-chain-africa-105989/> Dernière consultation en ligne le 26 décembre 2018.
10. Koslow T. (2016). Students launch campaign to provide African hospitals with 3D printing "mini factory". <https://3dprintingindustry.com/news/students-launch-campaign-to-provide-african-hospitals-with-3d-printing-mini-factory-75033/> Dernière consultation en ligne le 26 décembre 2018.
11. Jackson B. (2017). Stratasys introduces 3D printers to hospitals in five states to help US veterans. <https://3dprintingindustry.com/news/stratasys-introduce-3d-printers-hospitals-five-states-help-us-veterans-108335/> Dernière consultation en ligne le 26 décembre 2018.
12. Haria R. (2017). Akili Labs makes medical field testing ten times cheaper using 3D printing. <https://3dprintingindustry.com/news/akili-labs-makes-medical-field-testing-ten-times-cheaper-using-3d-printing-126024/> Dernière consultation en ligne le 26 décembre 2018.
13. Jackson B. (2018). RMIT develops 3D printed smartphone microscope for remote healthcare. <https://3dprintingindustry.com/news/rmit-develops-3d-printed-smartphone-microscope-remote-healthcare-129231/> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
14. Hastings C. (2018). 3D-printed microfluidic device for point-of-care single-cell analysis. <https://www.medgadget.com/2018/02/3d-printed-microfluidic-device-point-care-single-cell-analysis.html> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
15. Jackson B. (2018). FDA makes statement concerning the future of 3D printing in medicine. <https://3dprint.com/201880/fda-interview/> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
16. Clark L. (2013). Bioengineer: the heart is one of the easiest organs to bioprint, we'll do it in a decade. <https://cv2i.org/bioengineer-heart-one-easiest-organs-bioprint-well-decade/> Dernière consultation en ligne le 24 décembre 2018.
17. Vincent J. (2014). First 3D printed vertebra successfully implanted in 12 year old boy. <https://themindunleashed.com/2014/09/first-3d-printed-vertebra-successfully-implanted-12-year-old-boy.html> Dernière consultation en ligne le 24 décembre 2018.
18. Molitch M. (2016). FDA approves 3D printed titanium cranio-facial implants. <https://3dprintingindustry.com/news/fda-approves-3d-printed-titanium-craniofacial-implants-66136/> Dernière consultation en ligne le 24 décembre 2018.
19. Hung BP, Naved BA, Nyberg EL, et al.— Three-dimensional printing of bone extracellular matrix for craniofacial regeneration. *ACS Biomater Sci Eng*, 2016, **2**, 1806-1816.
20. Editors Medgadget. (2017). Electrospun nanofibers as orthopedic scaffolds help bones heal, new implants settle in. <https://www.medgadget.com/2017/01/electrospun-nanofibers-orthopedic-scaffolds-help-bones-heal-new-implants-settle.html> Dernière consultation en ligne le 24 décembre 2018.
21. Jackson B. (2017). Researchers regenerate bone using 3D printed clay hydrogel. <https://3dprintingindustry.com/news/researchers-regenerate-bone-using-3d-printed-clay-hydrogel-113911/> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
22. Tovar N, Witek L, Atria P, et al.— Form and functional repair of long bone using 3D-printed bioactive scaffolds. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, **12**, 1986-1999. <https://doi.org/10.1002/term.2733>

23. Hernigou P, Dubory A, Pariat J, et al.— Beta-tricalcium phosphate for orthopedic reconstructions as an alternative to autogenous bone graft. *Morphologie*, 2017, **101**, 173-179.
24. Clarke C. (2017). Mexican students use 3D printer to create synthetic bone implant. <https://3dprintingindustry.com/news/mexican-students-use-3d-printer-create-synthetic-bone-implant-117518/> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
25. Jackson B. (2017). DePuy Synthes acquires 3D printing technology for patient-specific implants. <https://3dprintingindustry.com/news/depuysynthes-acquires-3d-printing-technology-patient-specific-implants-111340/> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
26. Jackson B. (2017). 3D printed polyester filament is just the tonic for drug releasing implants. <https://3dprintingindustry.com/news/3d-printed-polyester-filament-just-tonic-drug-releasing-implants-106694/> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
27. Yang F, Tadevall V, Wiley BJ.— 3D Printing of a double network hydrogel with a compression strength and elastic modulus greater than those of cartilage. *ACS Biomater Sci Eng*, 2017, **3**, 863-869.
28. Clarke C. (2017). Johnson & Johnson partner with Bioprinters to create 3D printed knee. <https://3dprintingindustry.com/news/johnson-johnson-partner-bioprinters-create-3d-printed-knee-102336/> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
29. Petch M. (2017). 3D Bioprinting research aims to treat osteoarthritis with cartilage replacements. <https://3dprintingindustry.com/news/3d-bioprinting-research-aims-treat-osteoarthritis-cartilage-replacements-112055/> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
30. Nguyen D, Hägg DA, Forsman A, et al.— Cartilage tissue engineering by the 3D bioprinting of iPS cells in a nanocellulose/alginate bioink. *Scientific Rep*, 2017, **7**, 658. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00690-y>
31. Vialva T. (2018). University Medical Centre Utrecht researchers experiment with 3D bioprinted living tissues to treat arthritis. <https://3dprintingindustry.com/news/university-medical-centre-utrecht-researchers-experiment-with-3d-bioprinted-living-tissues-to-treat-arthritis-135587/> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
32. Hastings C. (2017). High-strength artificial cartilage made from Kevlar. <https://www.medgadget.com/2017/11/high-strength-artificial-cartilage-made-kevlar.html> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
33. Clarke C. (2017). Organovo working with University of Virginia on bioprinting research into muscle reconstruction. <https://3dprintingindustry.com/news/organovo-working-university-virginia-bioprinting-research-muscle-reconstruction-112006/> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
34. Prasad S, Kader NA, Sujatha G, et al.— 3D Printing in dentistry. *J 3D Print Med*, 2018, **2**, <https://doi.org/10.2217/3dp-2018-0012>
35. Editors Medgadget. (2016). Disney research software turns photos into digital dental impressions. <https://www.medgadget.com/2016/12/disney-research-software-turns-photos-digital-dental-impressions.html> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
36. Yue J, Zhao P, Gerasimov JY, et al.— 3D-Printable antimicrobial composite resins. *Adv Funct Mat*, 2015, **25**, 6756-6767.
37. Nagrath M, Sikora A, Graca J, et al.— Functionalized prosthetic interfaces using 3D printing: generating infection-neutralizing prosthesis in dentistry. *Materials Today Communications*, 2018, **15**, 114-119.
38. Mahon L. (2016). Sick of expensive orthodontic care? A student prints his own for cheap! <https://3dprintingindustry.com/news/sick-expensive-orthodontic-care-student-prints-cheap-87674/> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
39. Basiliere P. (2017). Gartner predicts 2018: 3D Printing changes business models. <https://blogs.gartner.com/pete-basiliere/2017/12/12/gartner-predicts-2018-3d-printing-changes-business-models/> Dernière consultation en ligne le 27 décembre 2018.
40. Basiliere P. (2015). Gartner predicts 2016: 3D Printing disrupts healthcare and manufacturing. <https://blogs.gartner.com/pete-basiliere/2015/12/02/gartner-predicts-2016-3d-printing-disrupts-healthcare-and-manufacturing/> Dernière consultation en ligne le 28 décembre 2018.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P.A. Coucke, Chef du Service de Radiothérapie, Département de Physique Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : pcoucke@chuliege.be