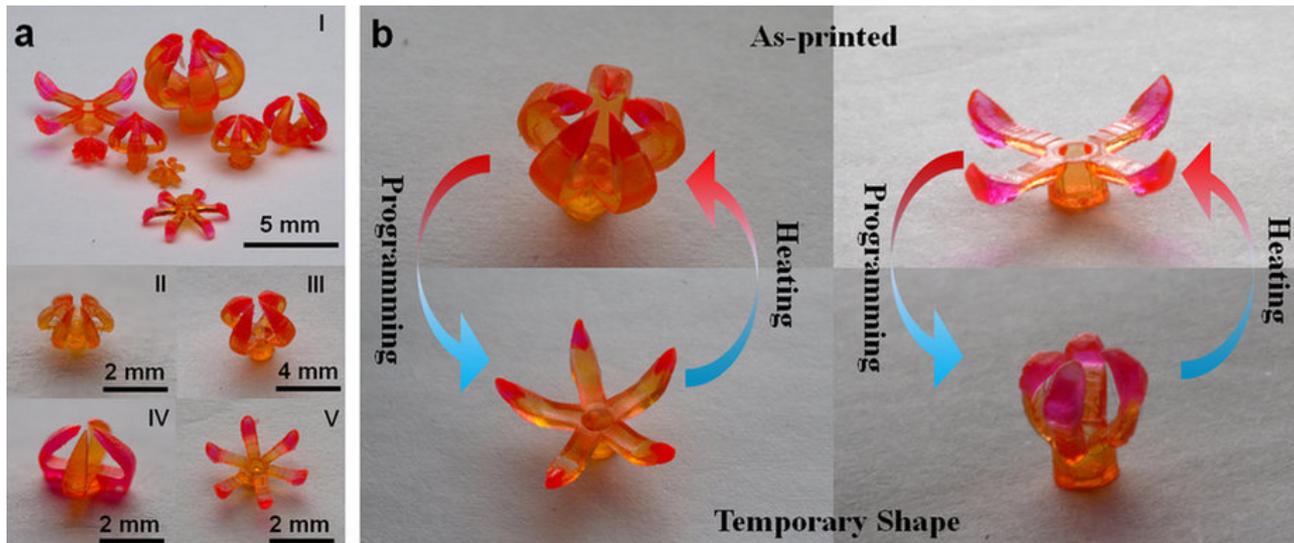
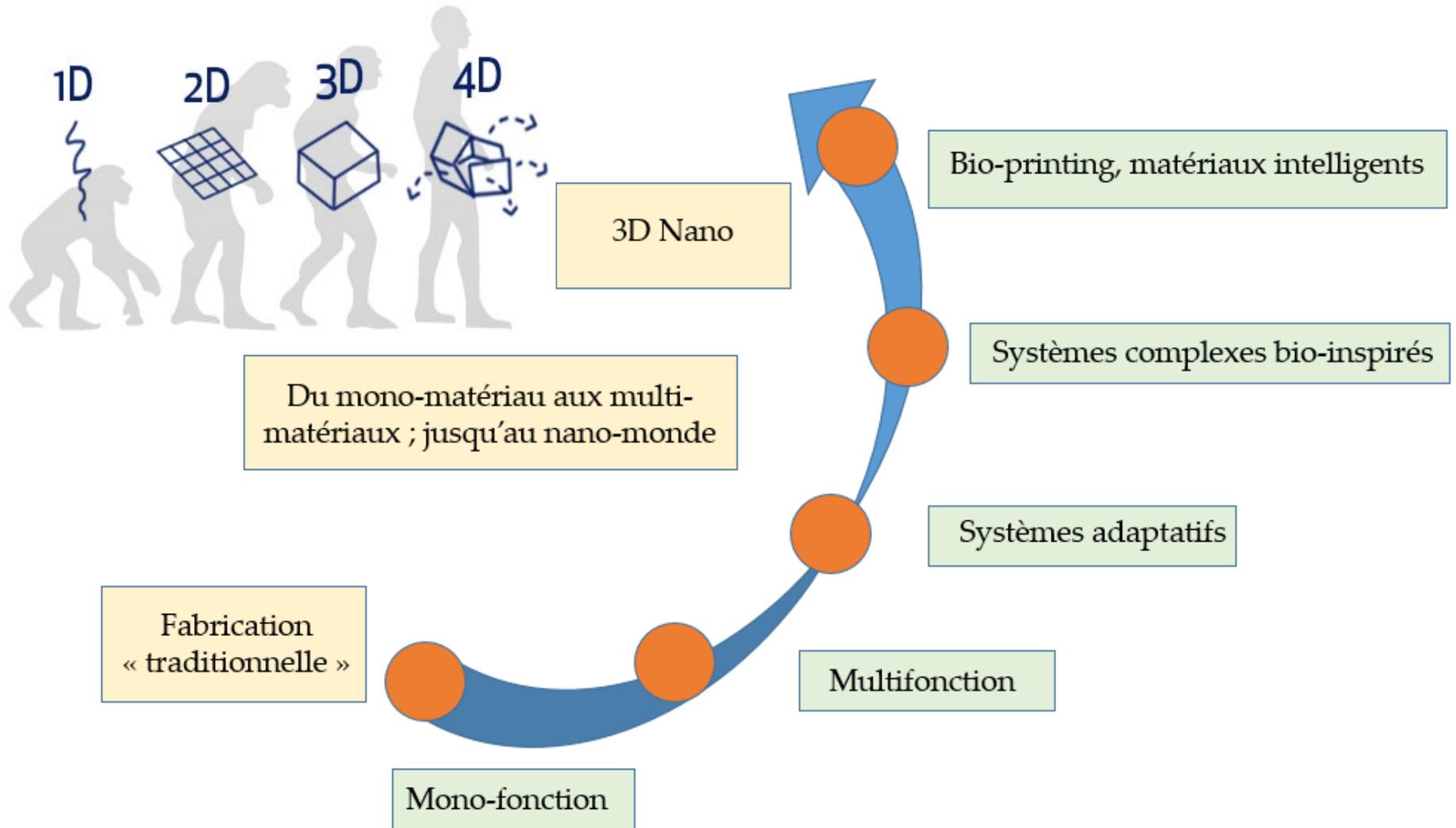


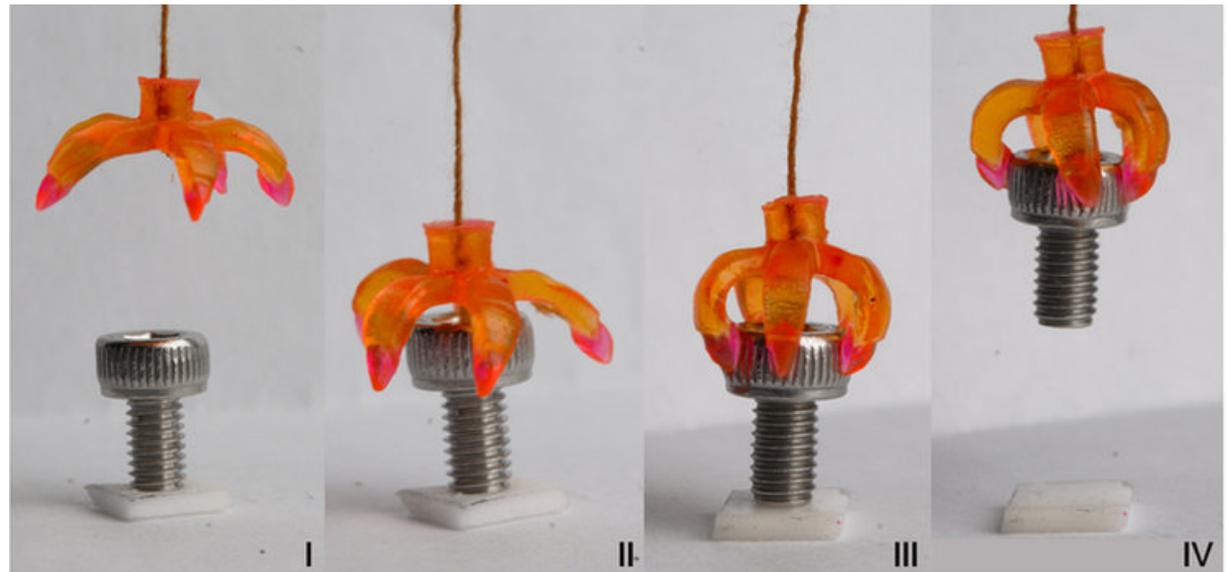
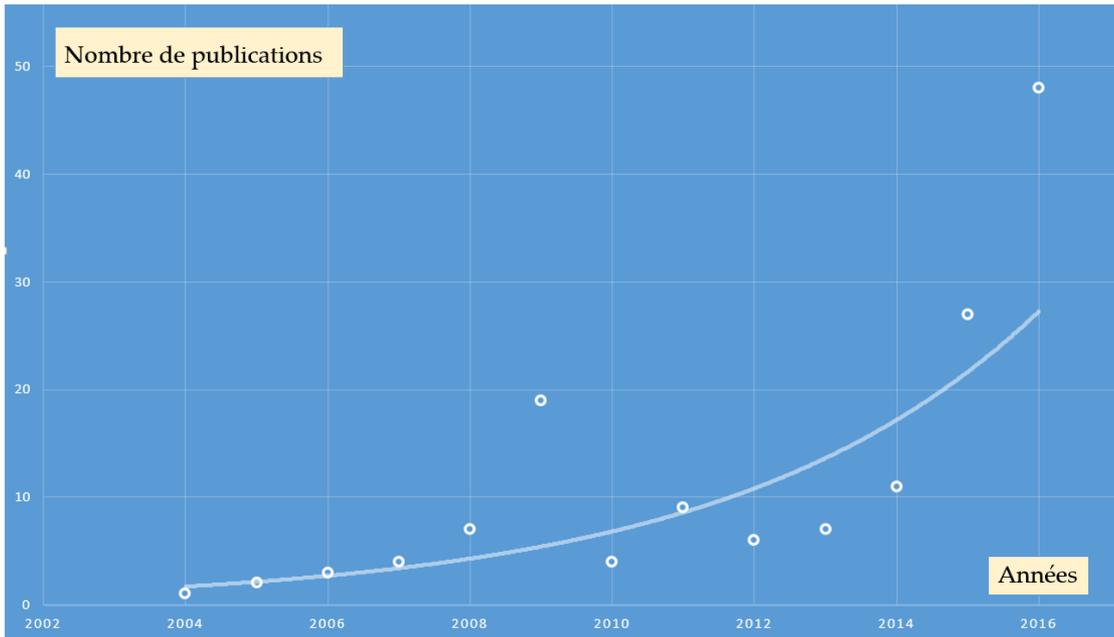
Ouvertures et questions épistémologiques associées à l'impression 4D : de l'inerte au vivant

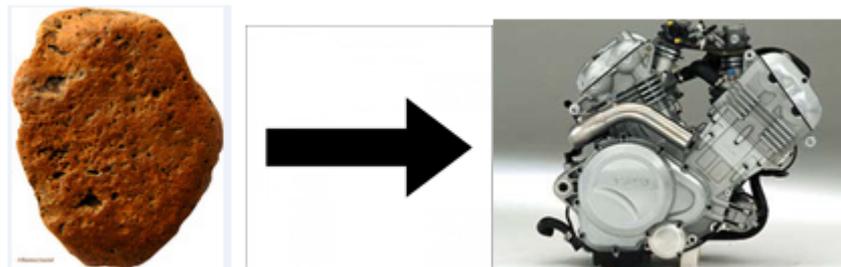
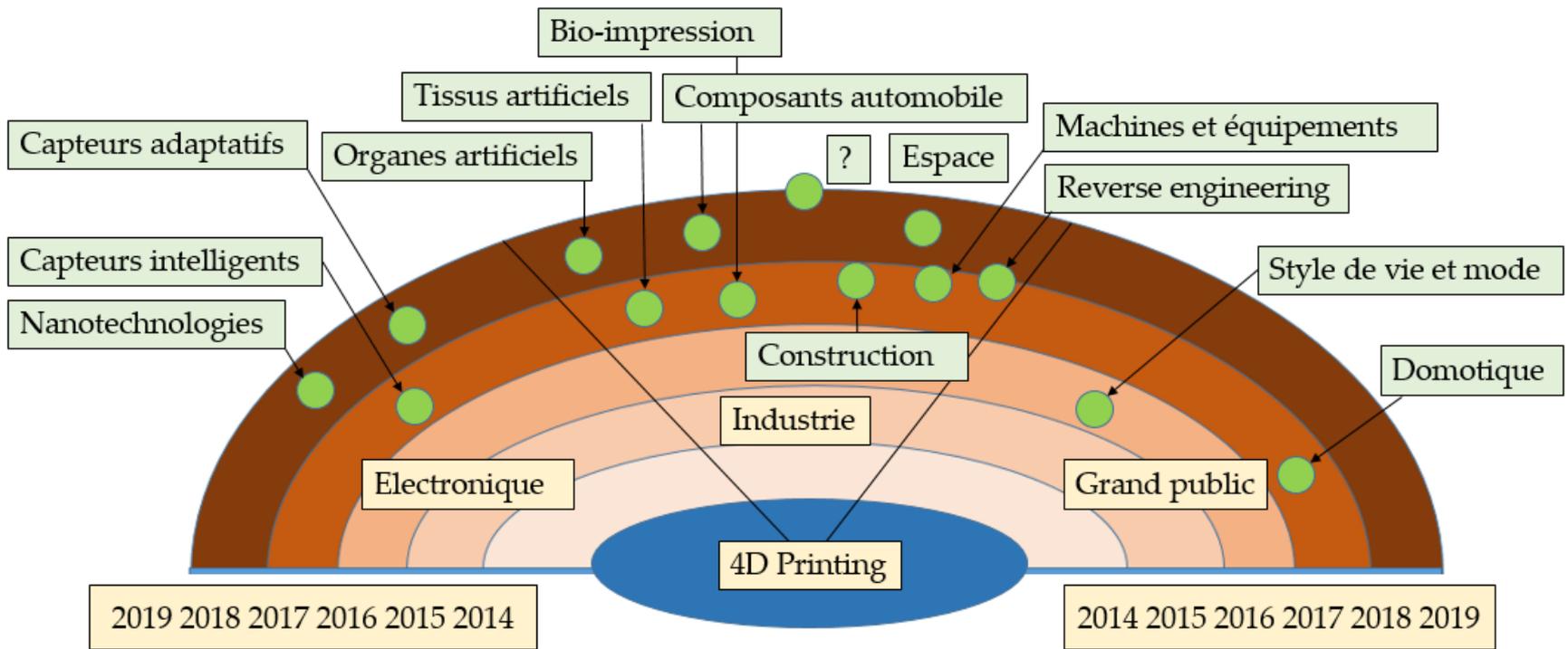


André Jean-Claude
UMR7274 CNRS-UL Nancy
4-7 Juillet, 2017 - Marseille

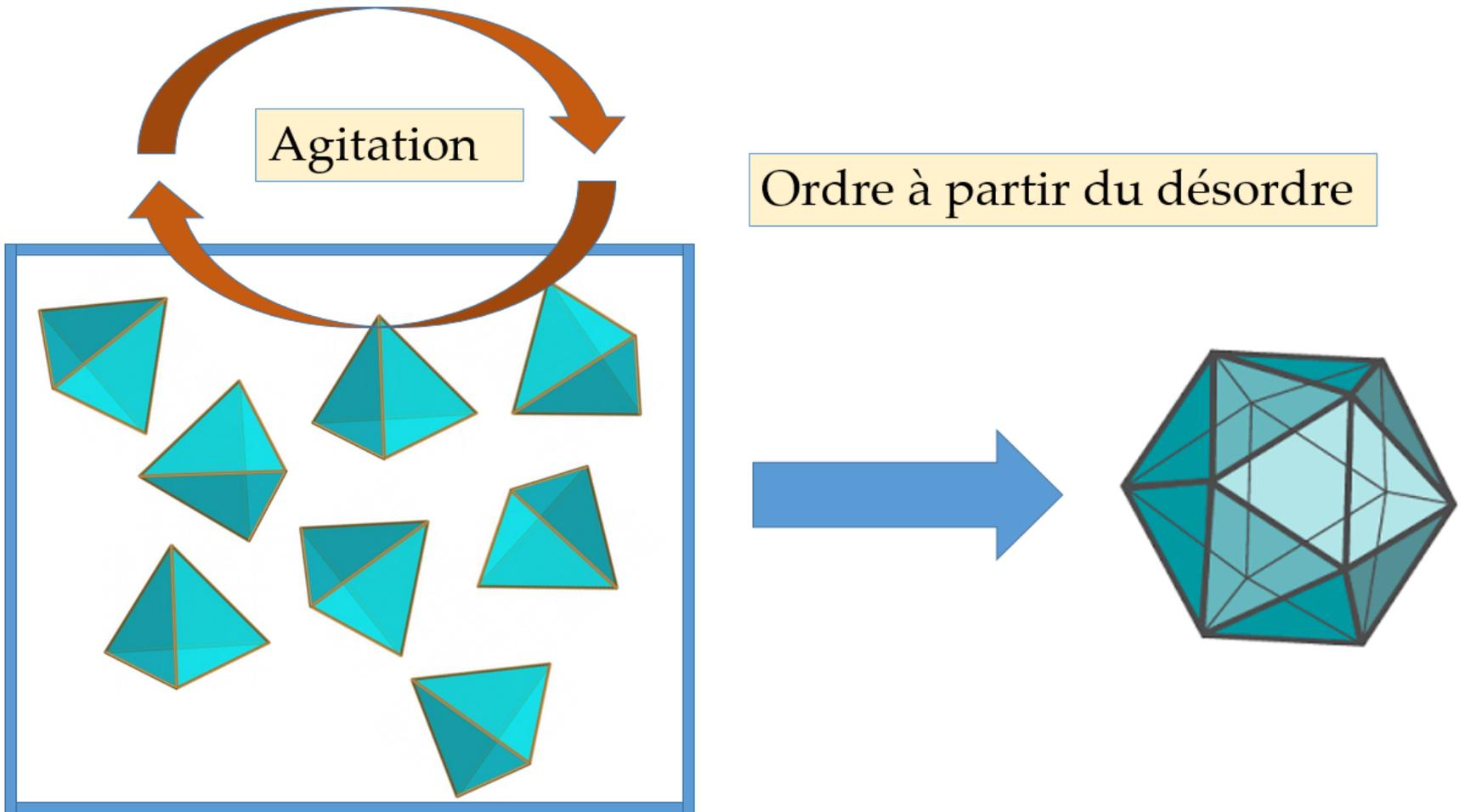
De la 3D à la 4D et au Bio-printing



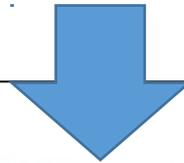
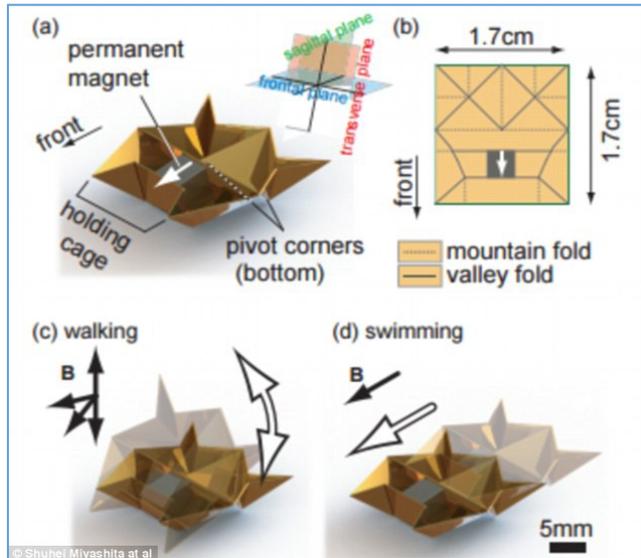
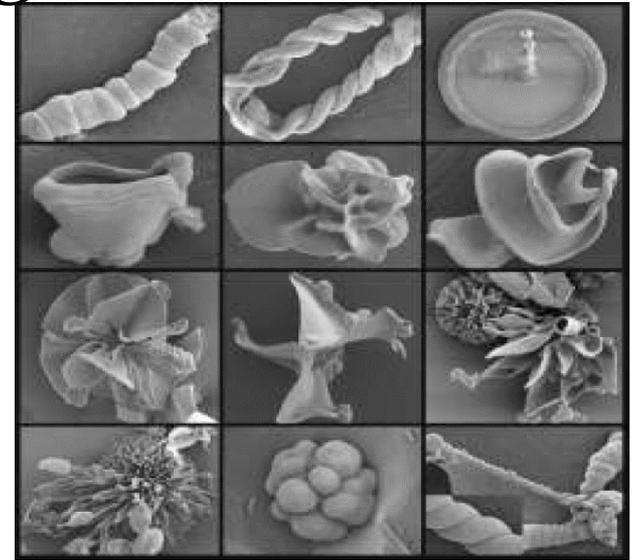
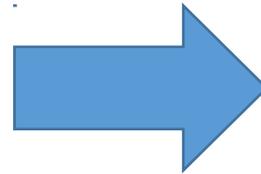


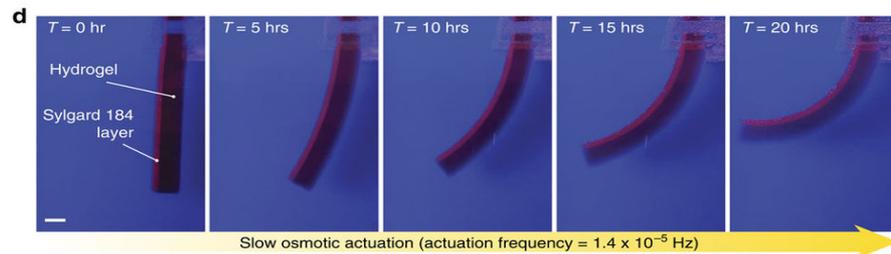
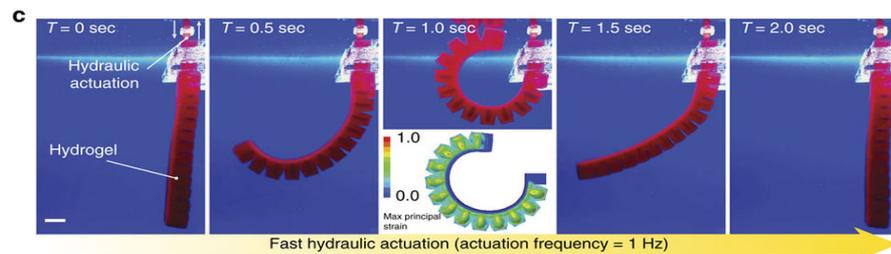
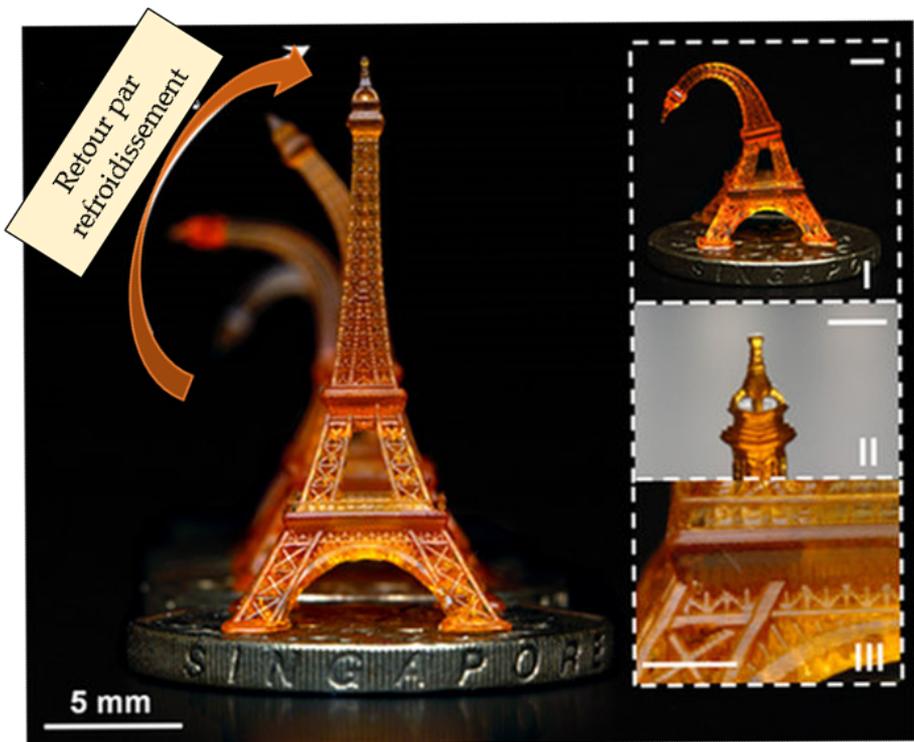
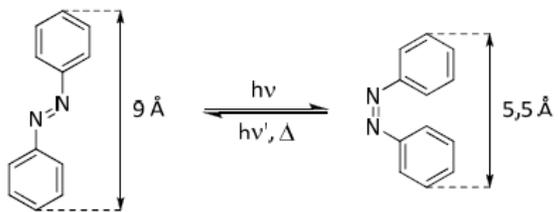
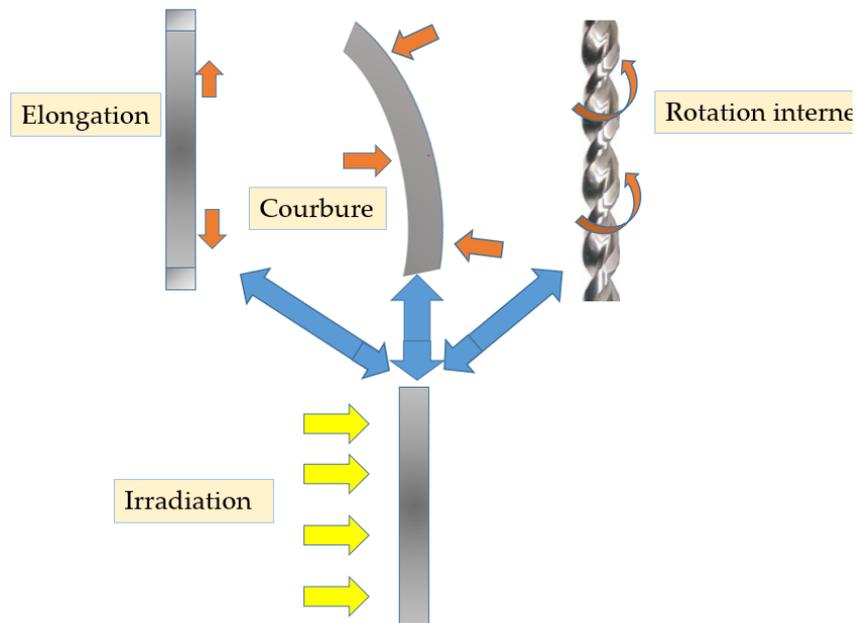
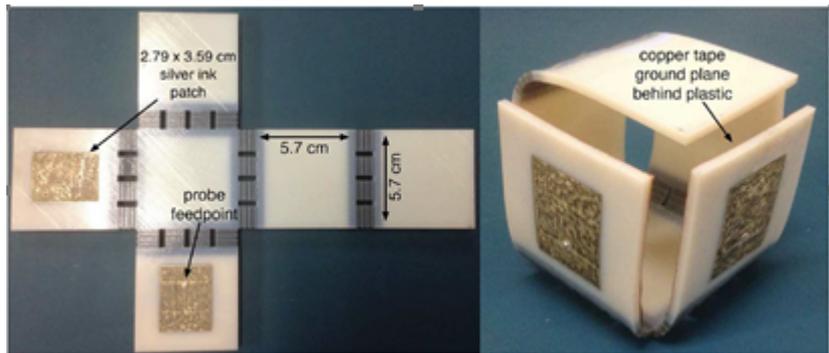


Idée

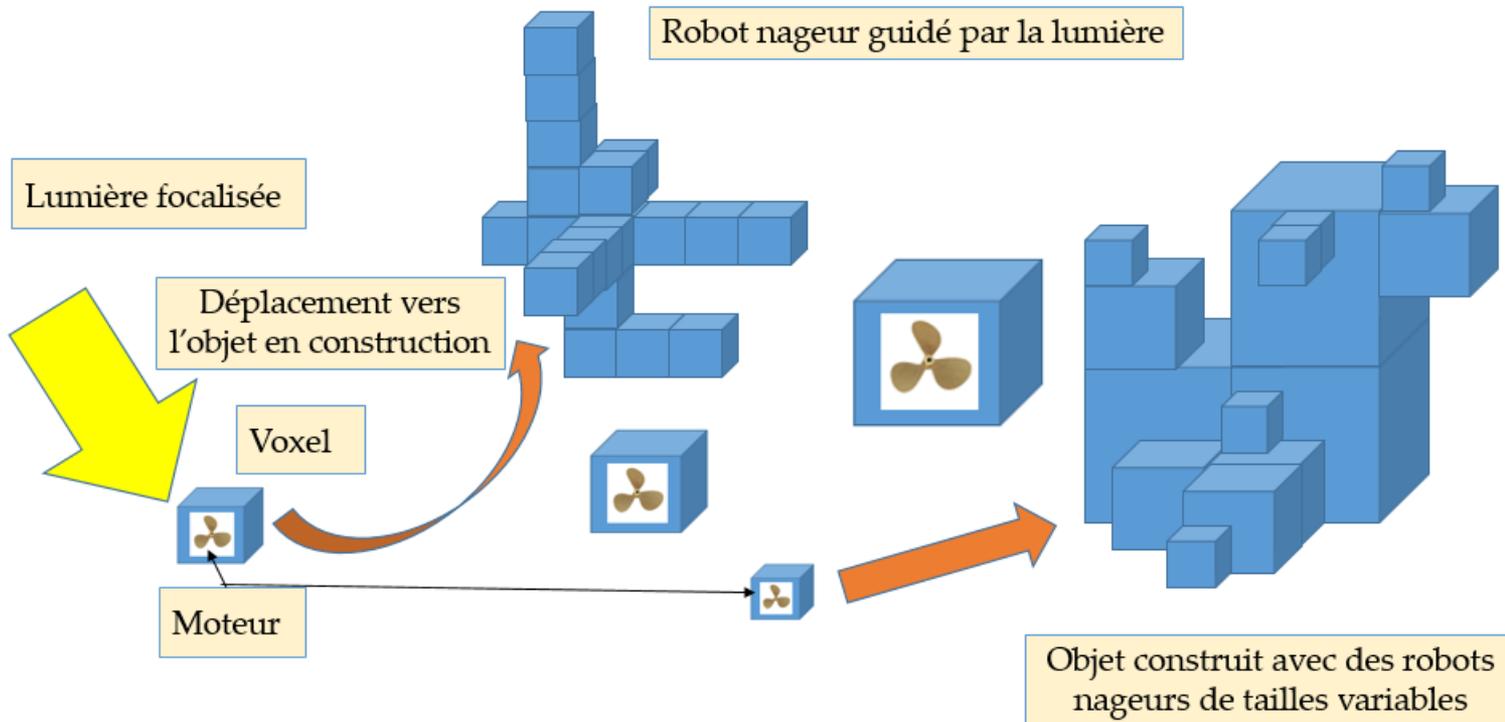
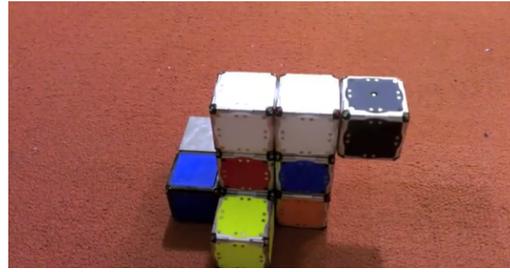


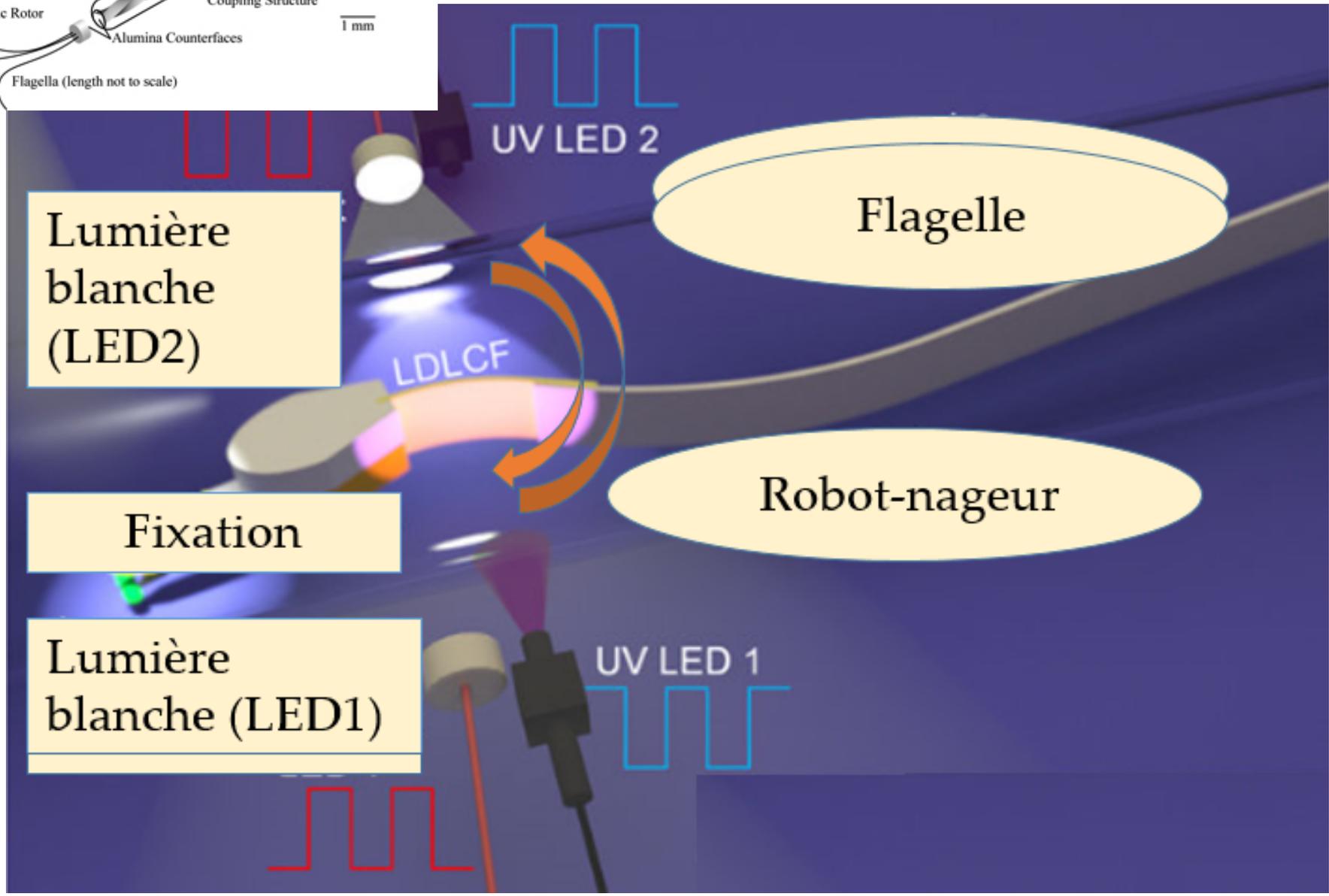
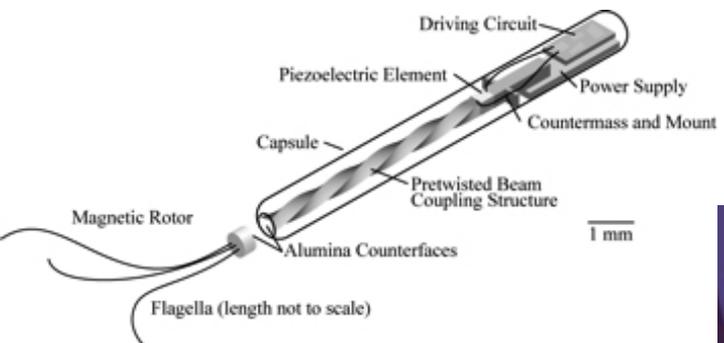
De Leduc (1911) aux origamis d'ADN





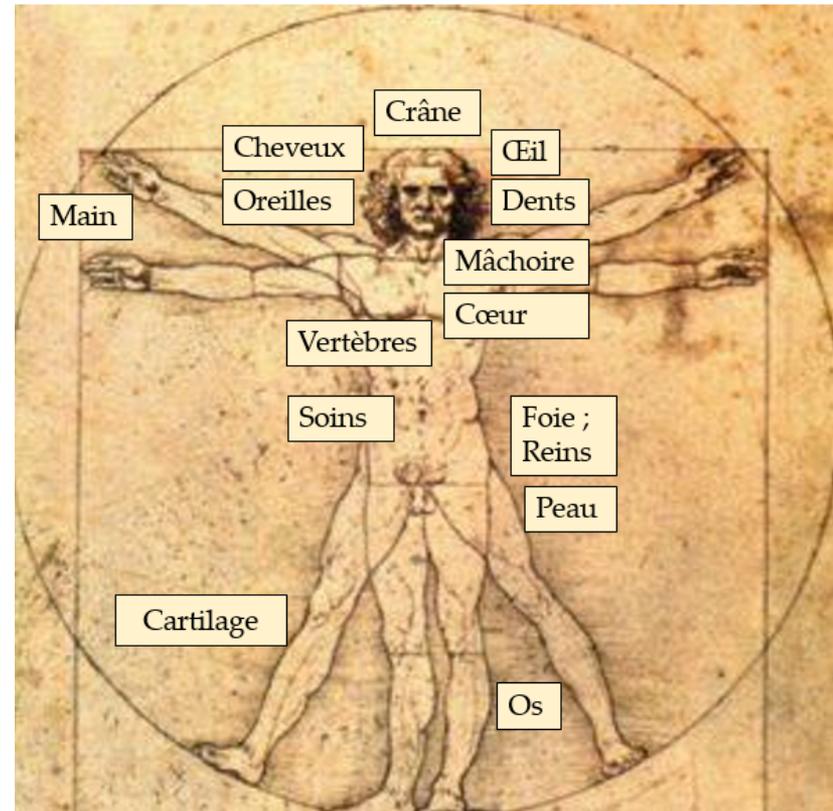
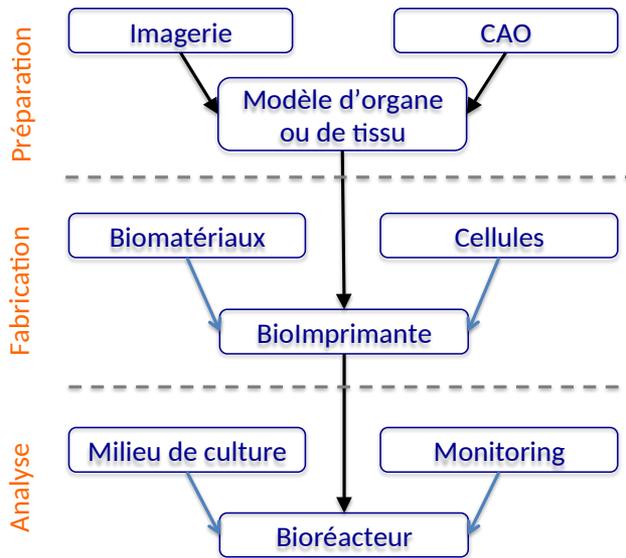
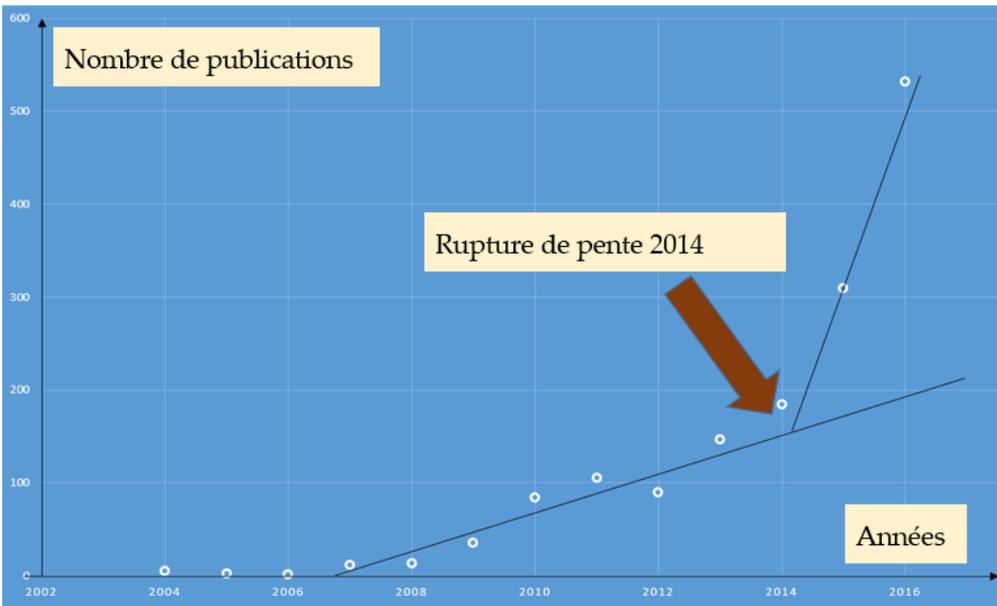
Robots nageurs ou pas...





Le bio-printing appartient à l'ingénierie du vivant ou à la bio-ingénierie, qui intègre les sciences physiques, chimiques, mathématiques, ainsi que les principes d'ingénierie pour étudier la biologie, la médecine, les comportements et la santé : il vise la fabrication d'organes vivants.

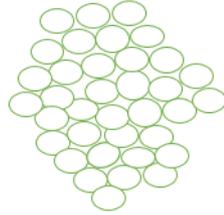




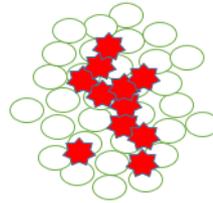
Injection



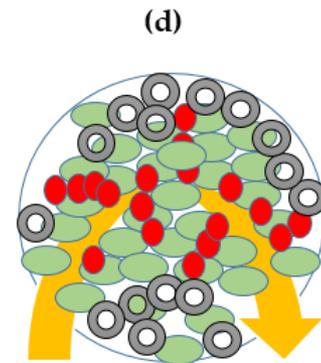
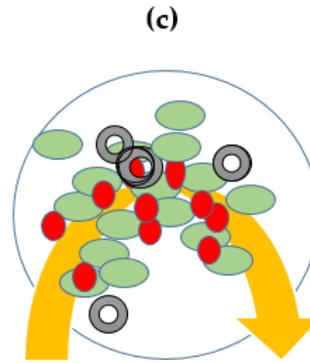
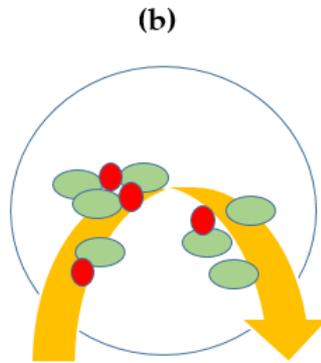
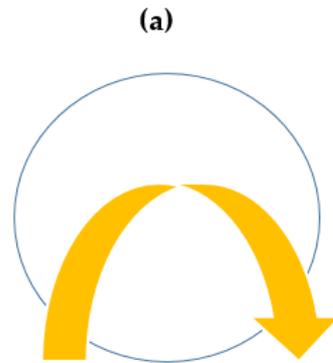
Echafaudage dans lequel (sur lequel) se développent des cellules ✱



Echafaudage inerte
(a)

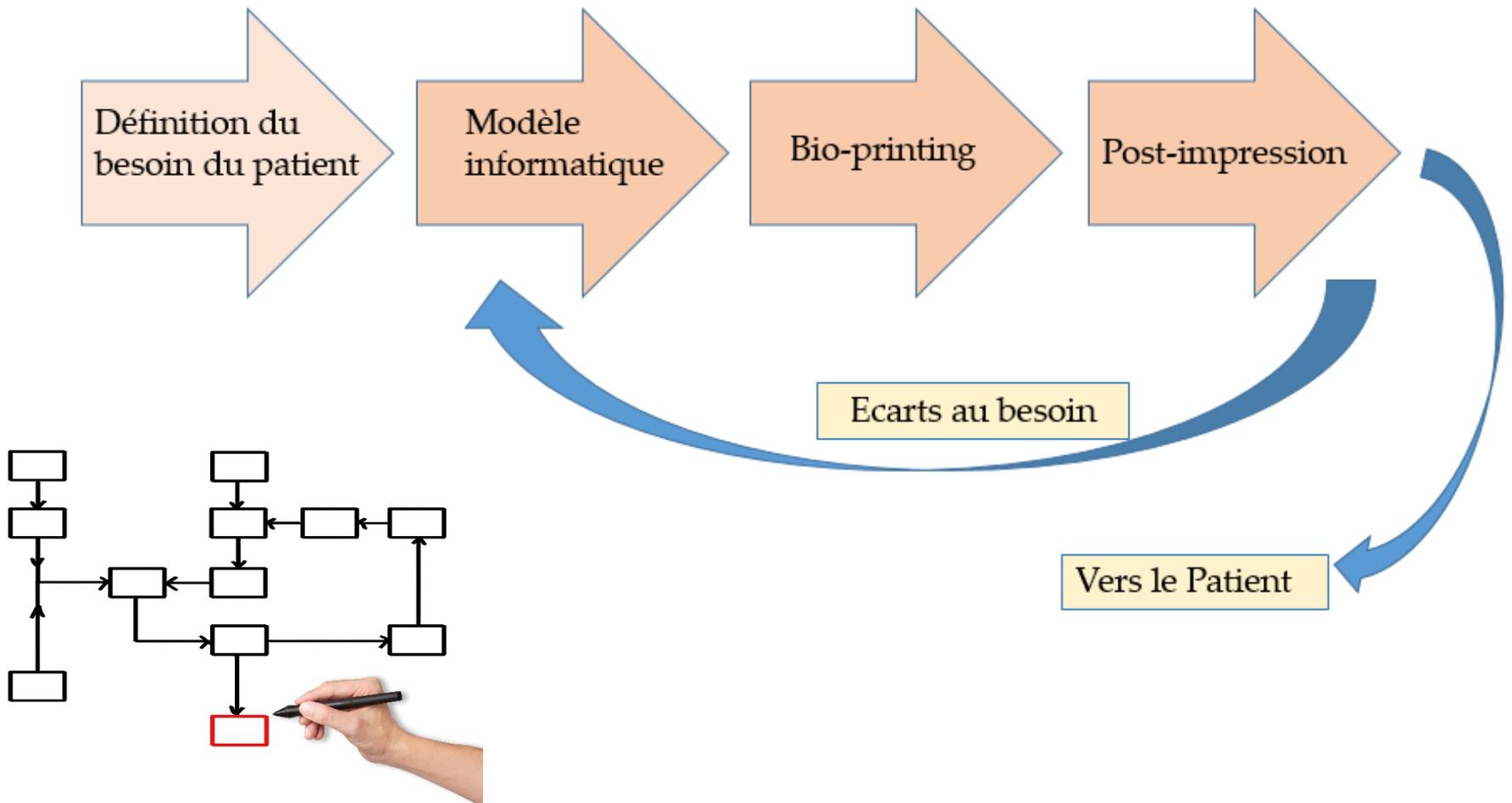


(b)

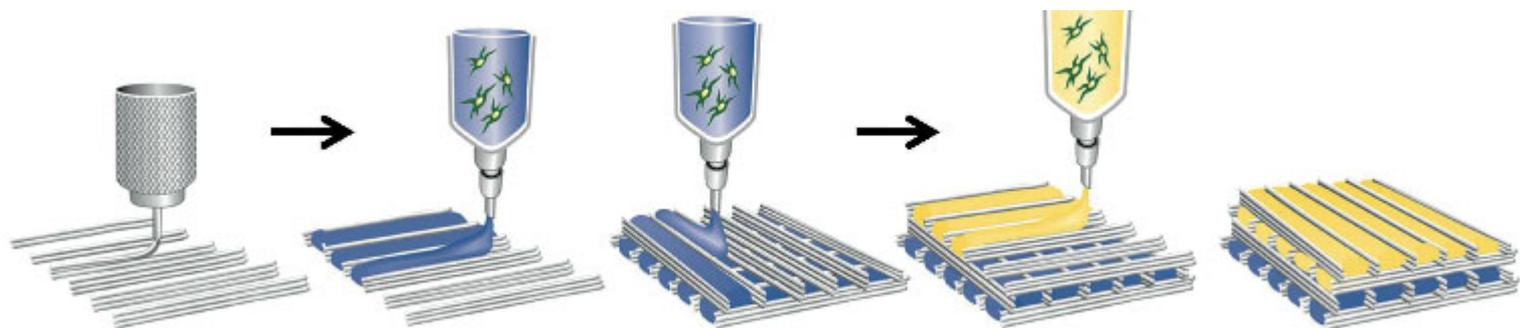


-  Tissu en croissance
-  Vascularisation
-  Cellules mortes

Flow-chart (de principe) du BP



3D-bio-Printing



a

Injection d'encre

b

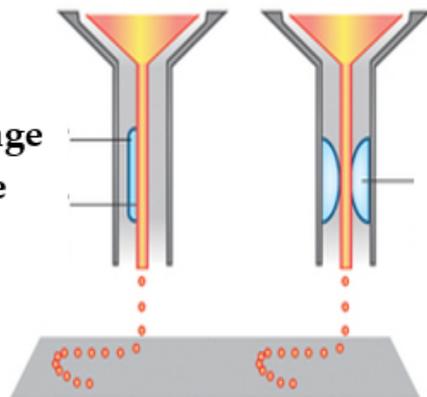
Micro-extrusion

c

Assistance laser

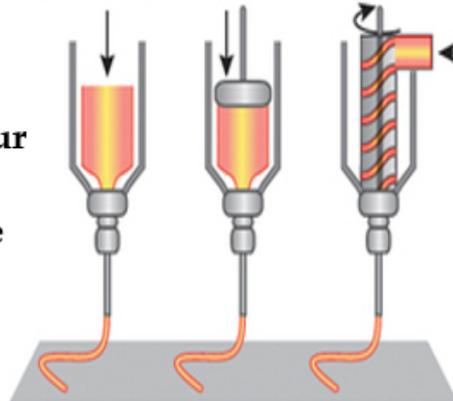
Thermique Piézo-électrique

Chauffage
Bulle de
vapeur



Actionneur
piézo-
électrique

Pneumatique Piston Vis

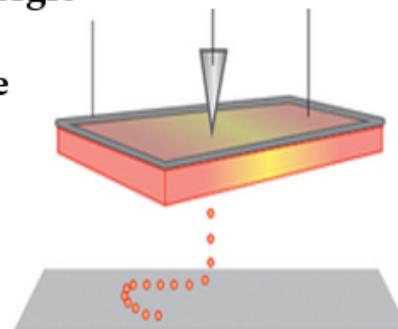


Soupape

Couche
absorbant
l'énergie

Impulsion
laser

Support
« donneur »



Produits : Cellules, enzymes, produits chimiques et pharmaceutiques, bio-polymères, sucres, nutriments, oxygène

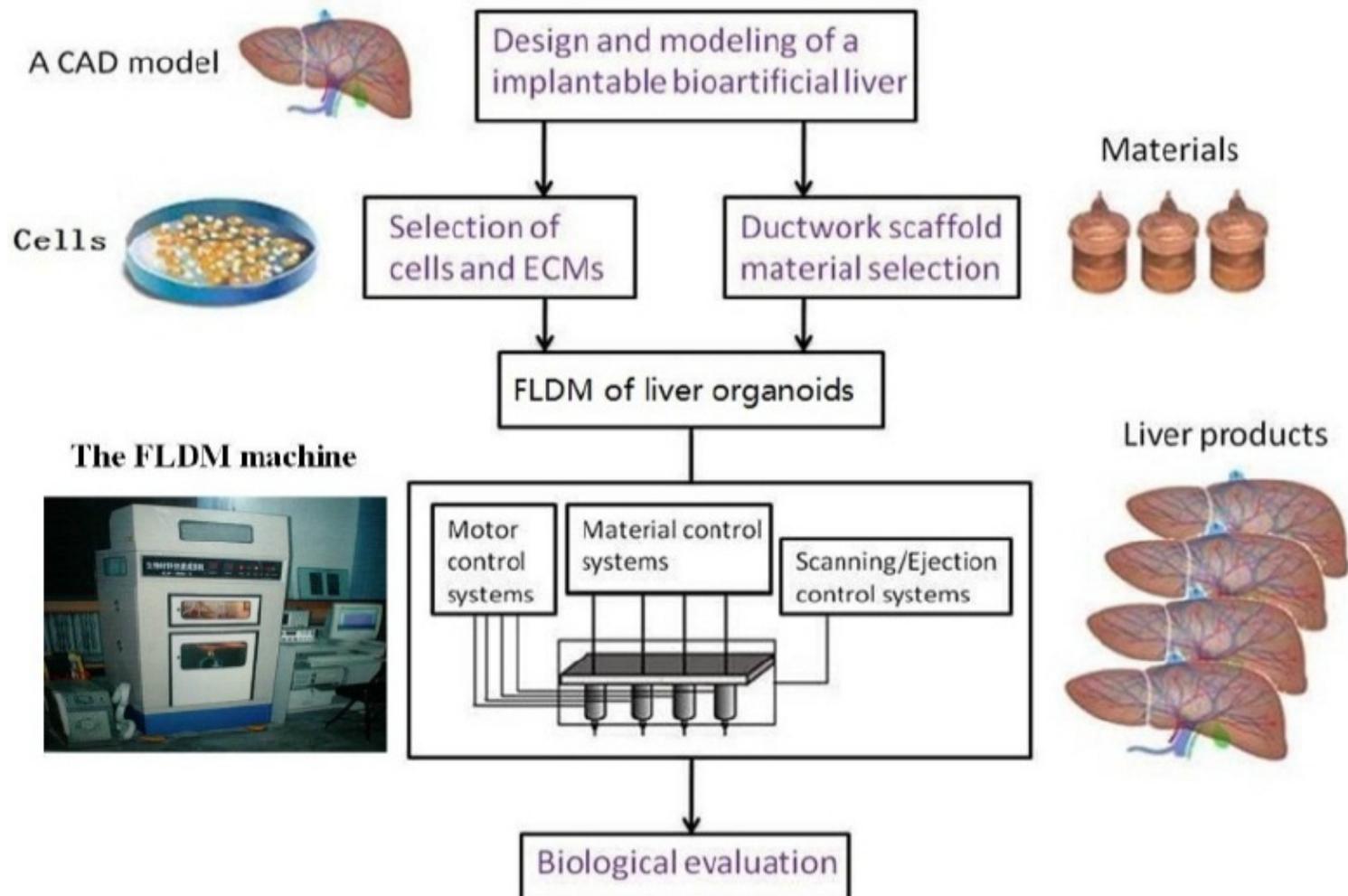
Procédés : Bio-ingénierie, Génie des procédés, séparations, contrôle qualité

Fondements : Compréhension des mécanismes de base (B., Ing., P., C., Inf., M.A.)

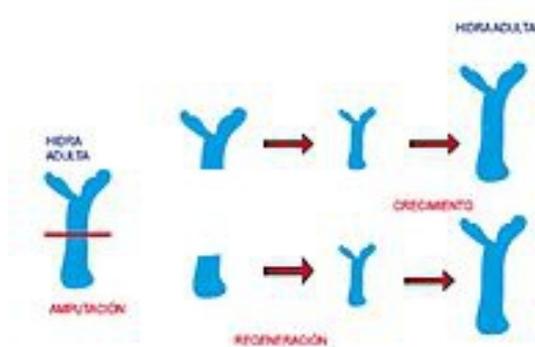
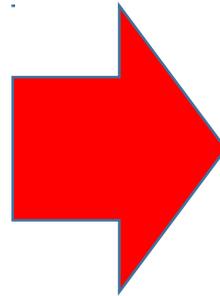
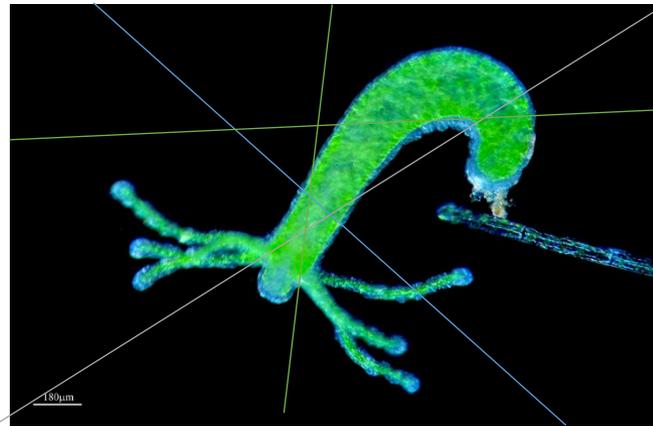
Outils : Biologie moléculaire et synthétique, automatisation, 3D Printing, Modélisation, Capteurs

Théories : Approches systèmes, contrôle, mécanique des fluides, ingénierie biologique et thermodynamique

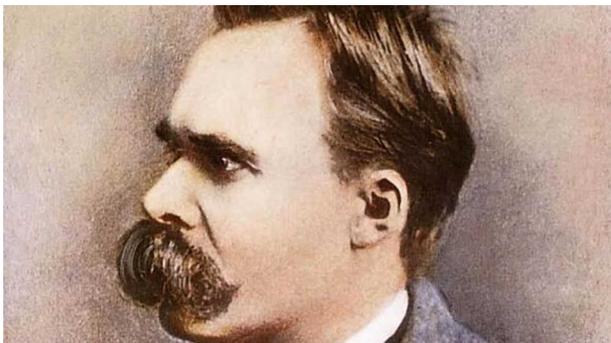
Mais c'est « tout » simple...



Copions l'hydre...

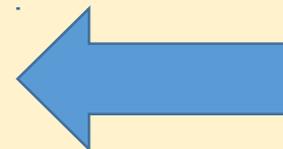
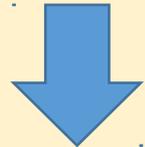


L'enfer est encore dans le détail



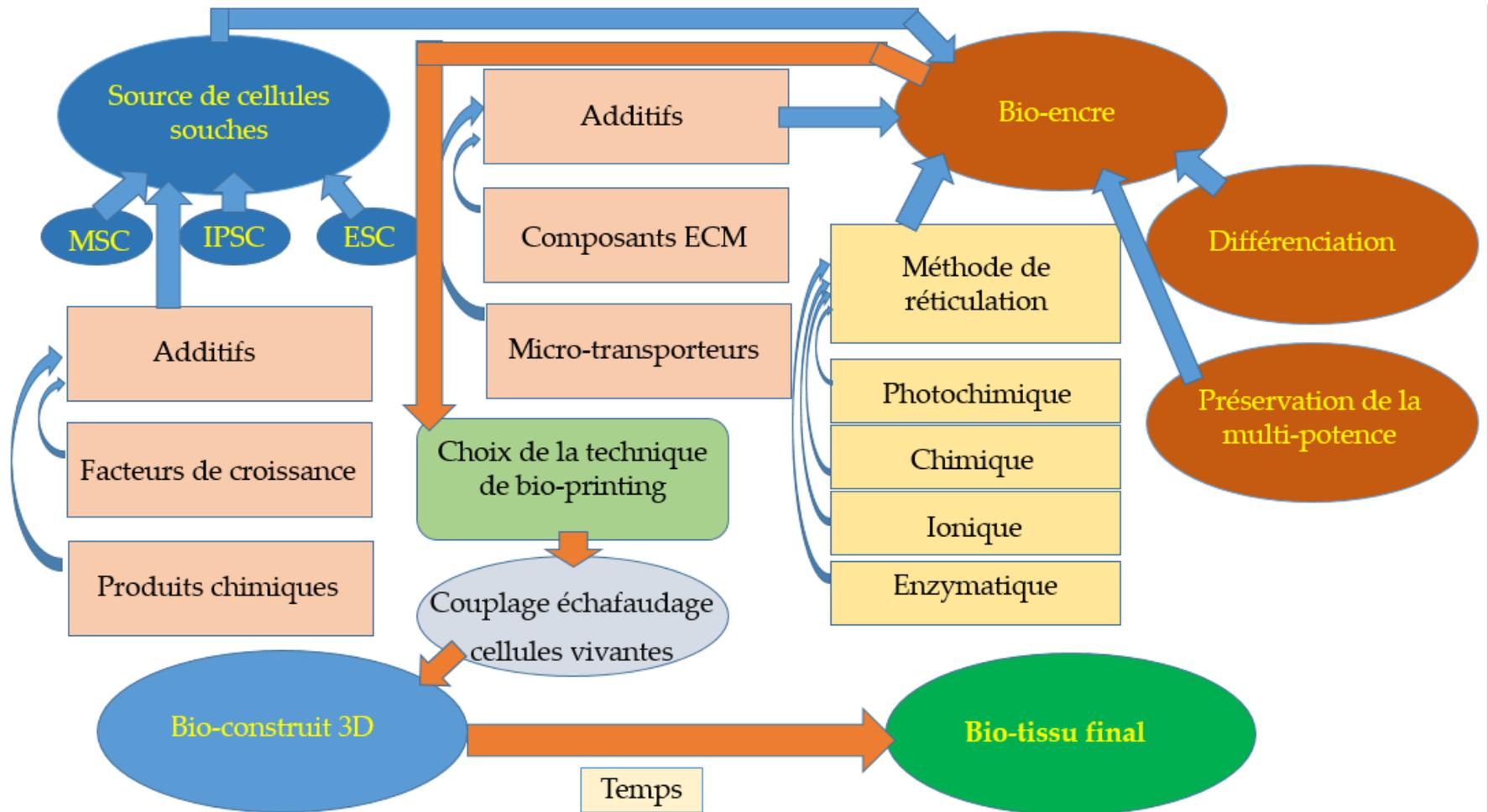
Questions associées (cas de la peau)

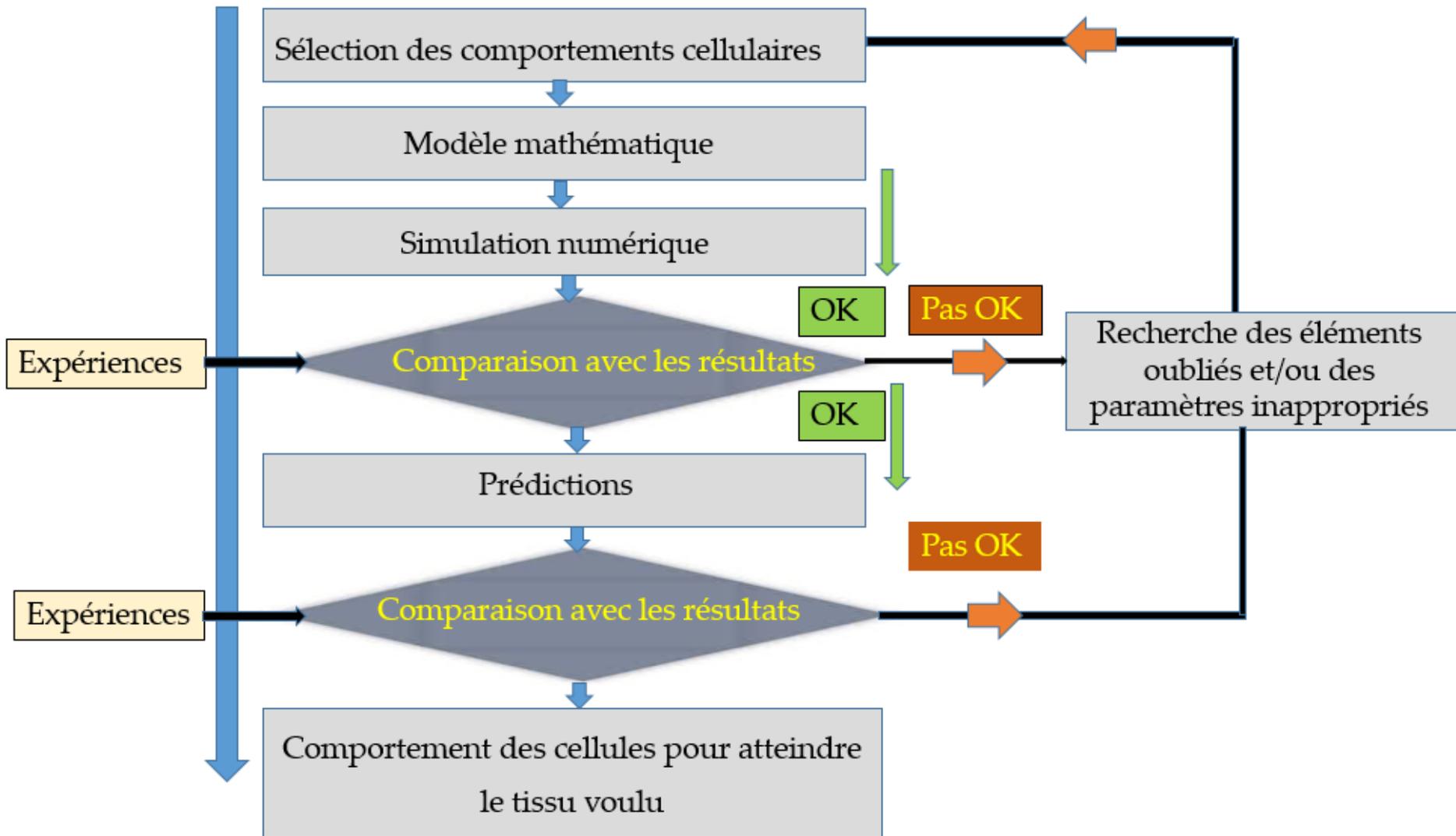
- Robustesse du procédé – répétabilité : croissance cellulaire en particulier ;
- Épaisseur de peau (dépend du procédé)
- Aspects réglementaires ;
- Pigmentation de la peau ;
- Vascularisation, follicules de poils ;
- Vieillessement de la peau « artificielle » ;
- Ethique ;
- Coût.



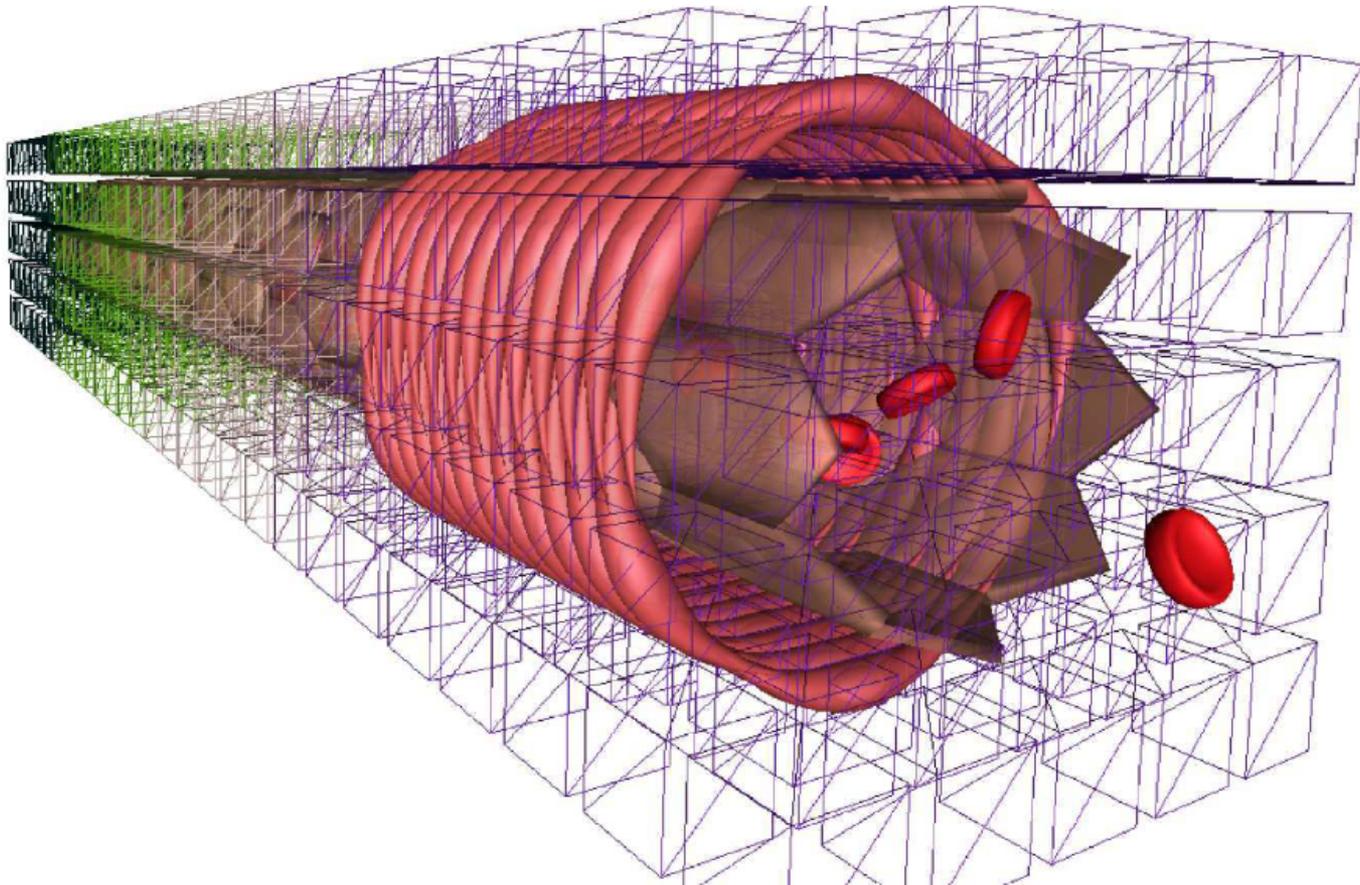


Feuille de route



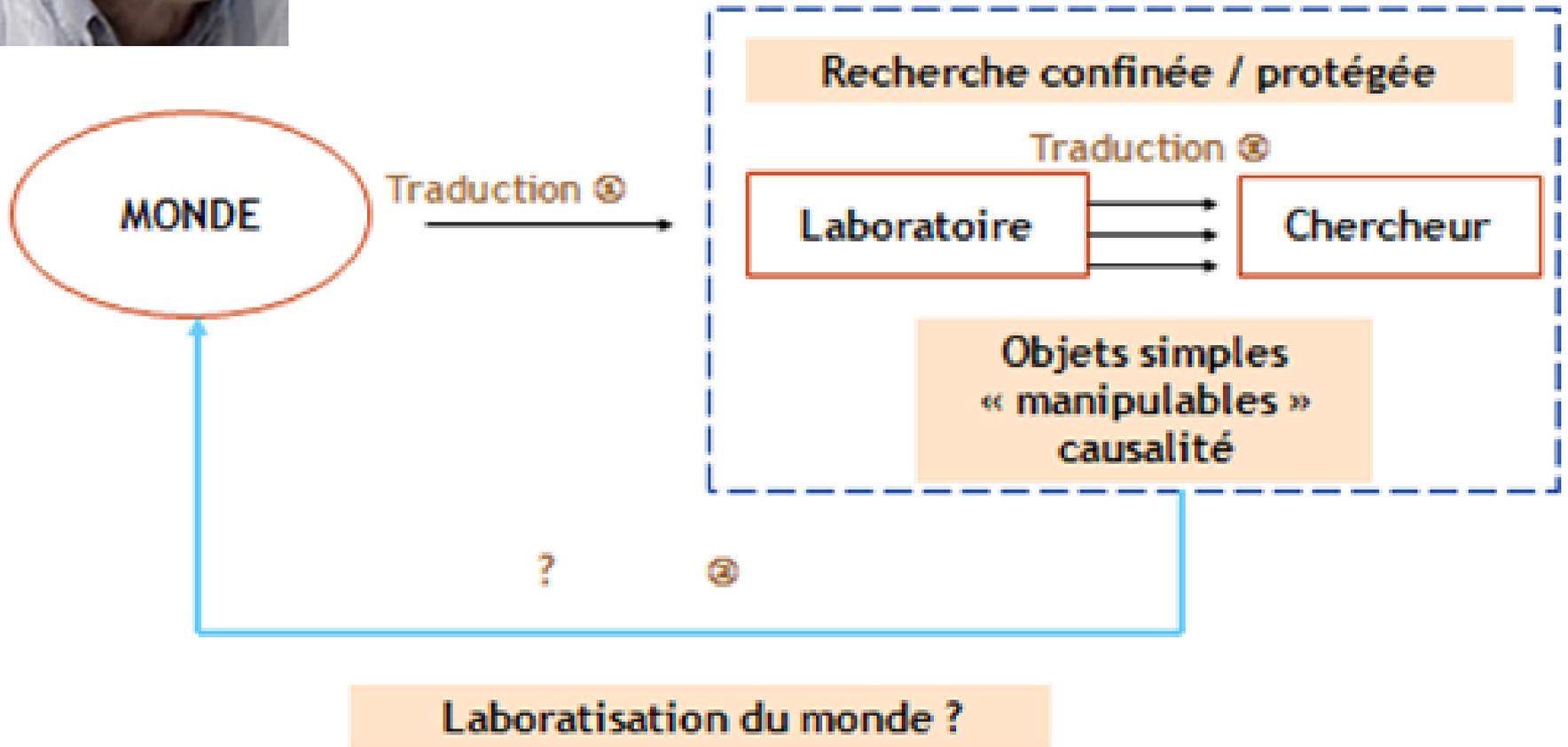


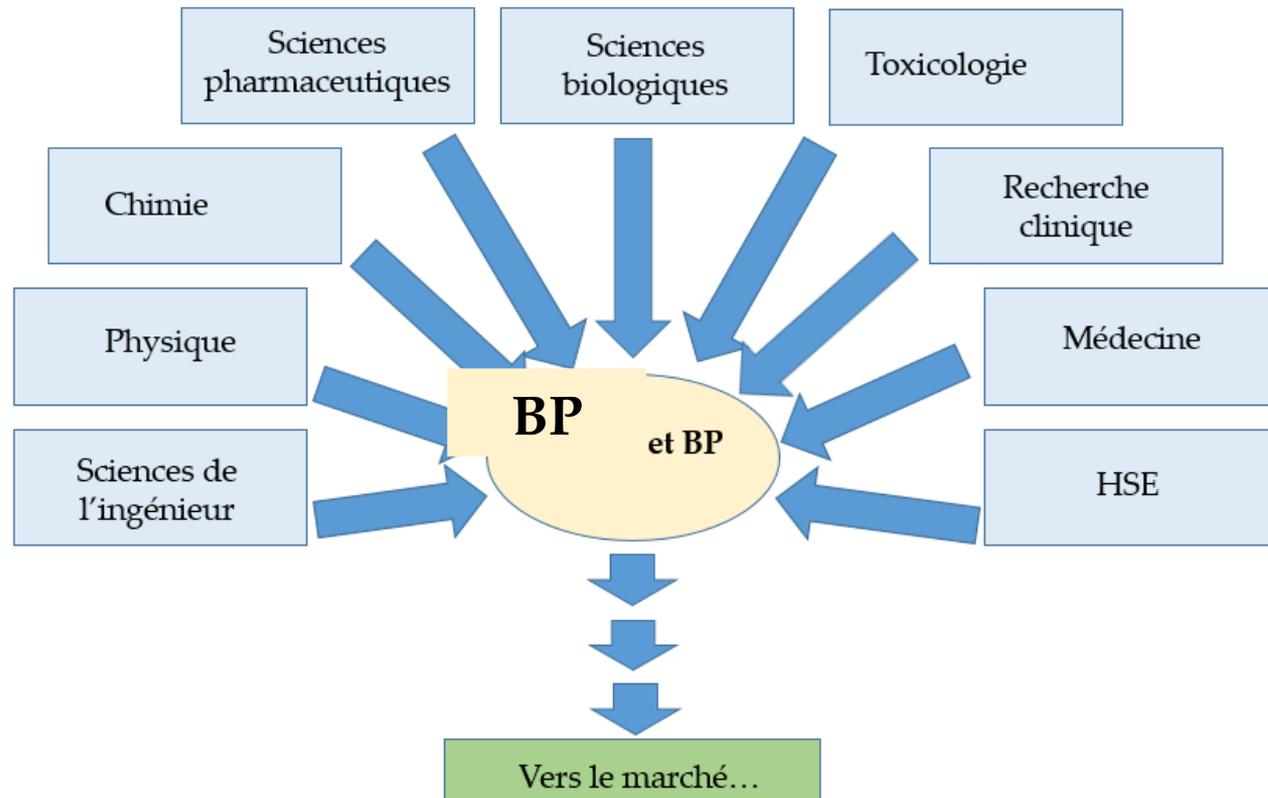
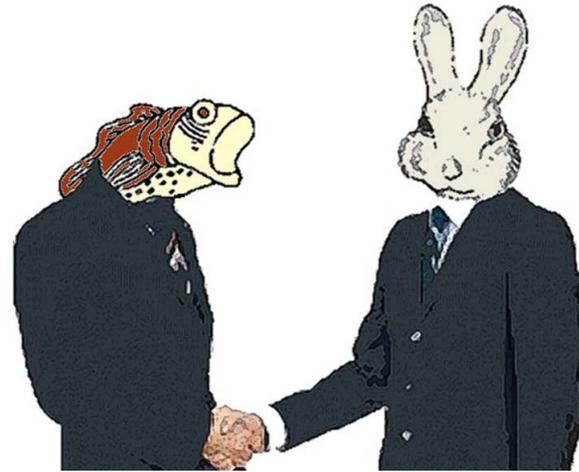
Question : Peut-on bien modéliser la réalisation d'un tissu ?



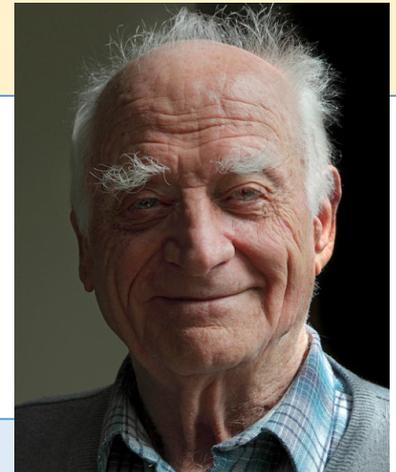


Vers une modélisation ?





« Nous n'arrivons pas à comprendre pourquoi nous n'y arrivons plus. Tous ces problèmes n'ont qu'une cause, mais qui passe inaperçue : nous avons vécu pendant au moins trois cents ans de fruits qui ne demandaient qu'à être cueillis [...]. Or, depuis quarante ans, ces fruits ont commencé à se faire rares, et nous avons fait comme s'ils étaient encore là. Nous n'avons pas voulu reconnaître que nous avons atteint un plateau technologique et que l'arbre était bien plus dépouillé que nous voulions l'admettre » (Cowen, 2011).



Simple



Complexe



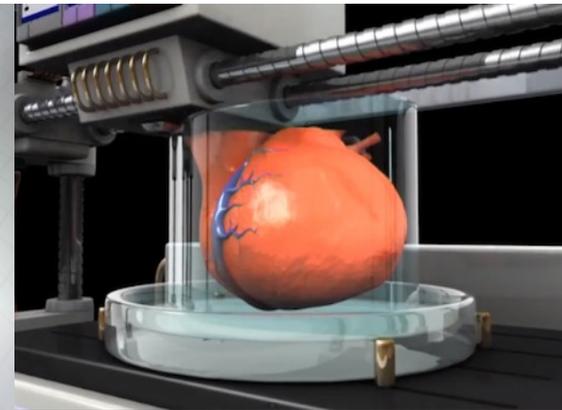
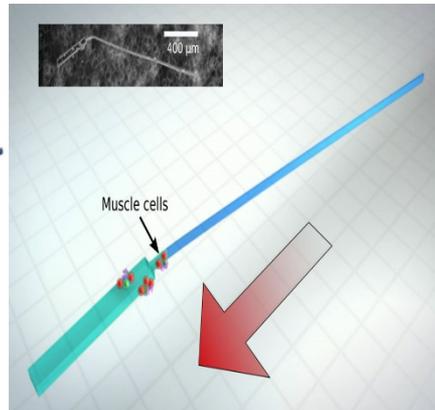
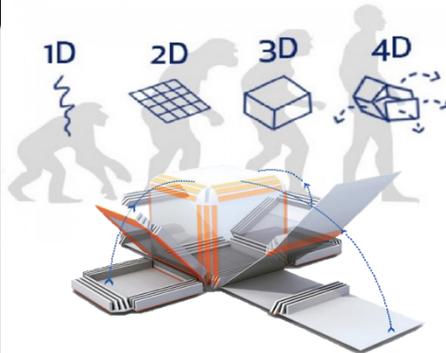
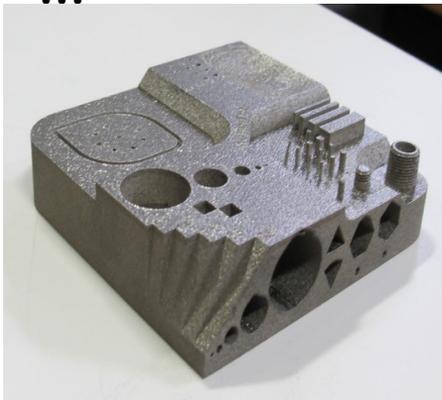
3D : Matériaux + SPI

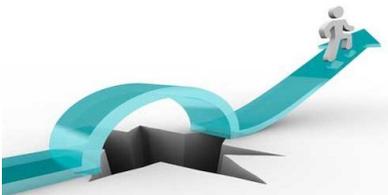
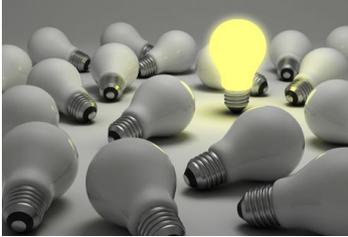
4D : Matériaux actifs + SPI

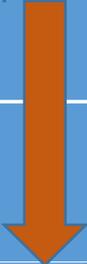
Bio-Bots : Matériaux actifs + SPI + Biologie

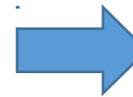
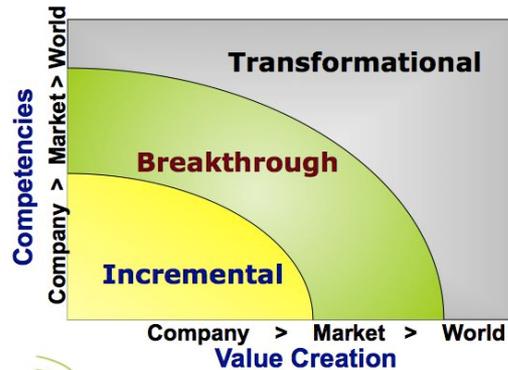
Bio-printing : Biologie + Matériaux biocompatibles + SPI + Médecine + Ethique +

...

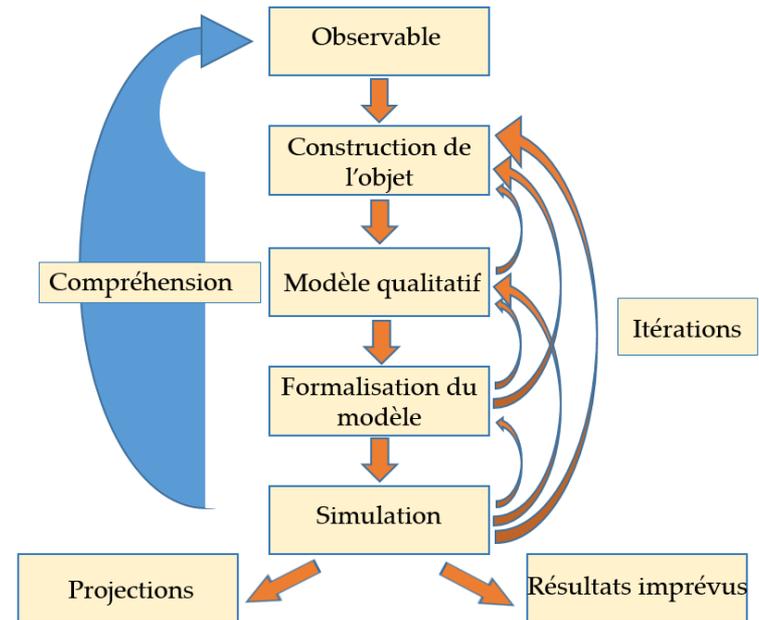
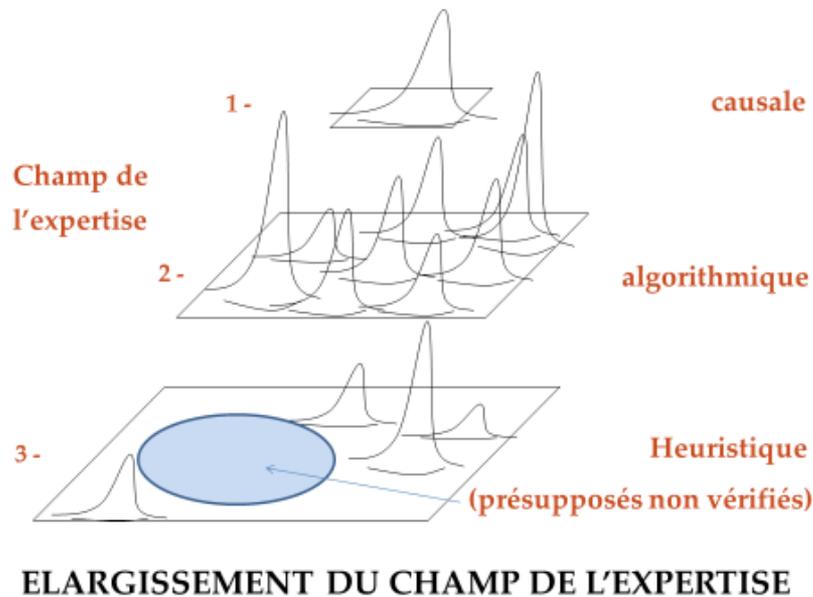
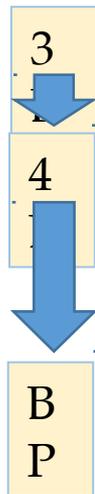




Succès	Innovation incrémentale
	Personnels formés engagés dans ce qui fait le succès
Conformisme	Au mieux, technologies poussées à leurs limites

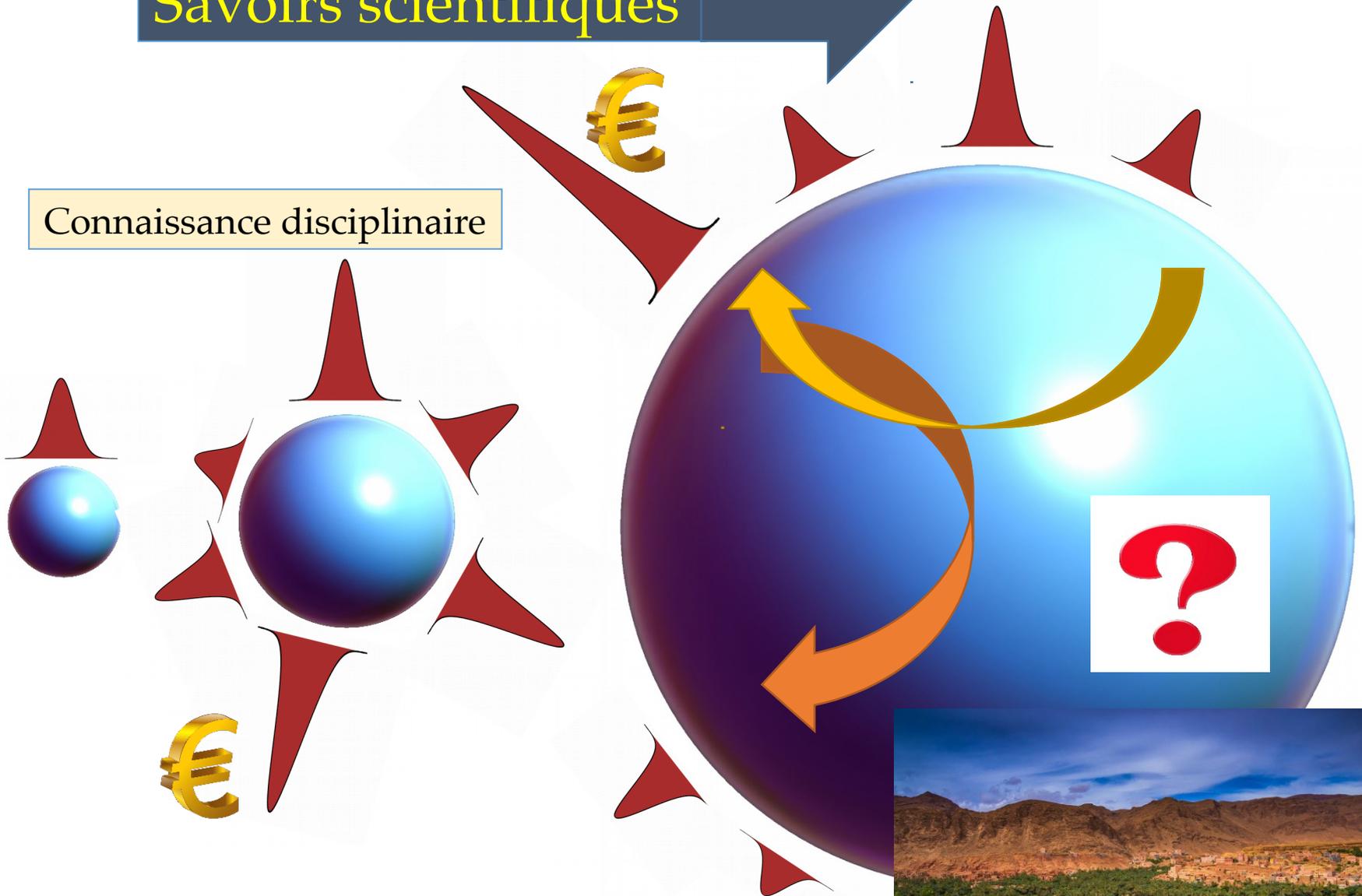


Démarches heuristique et systémique Connaissance



Savoirs scientifiques

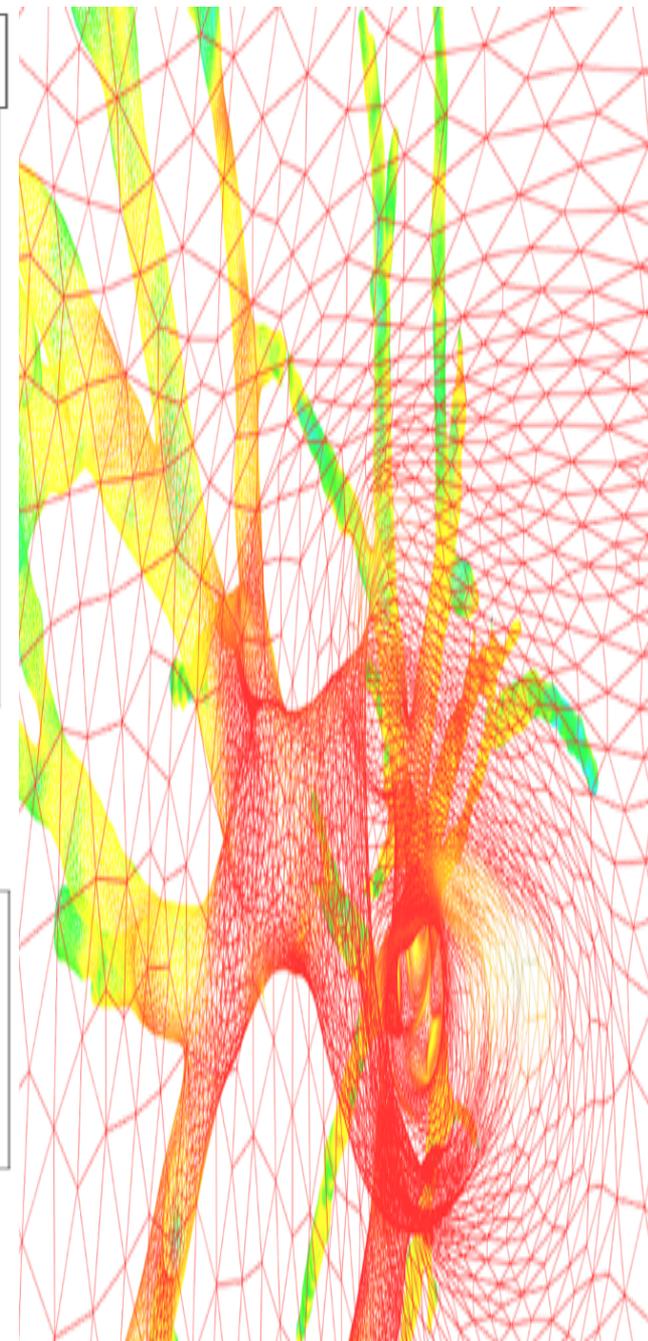
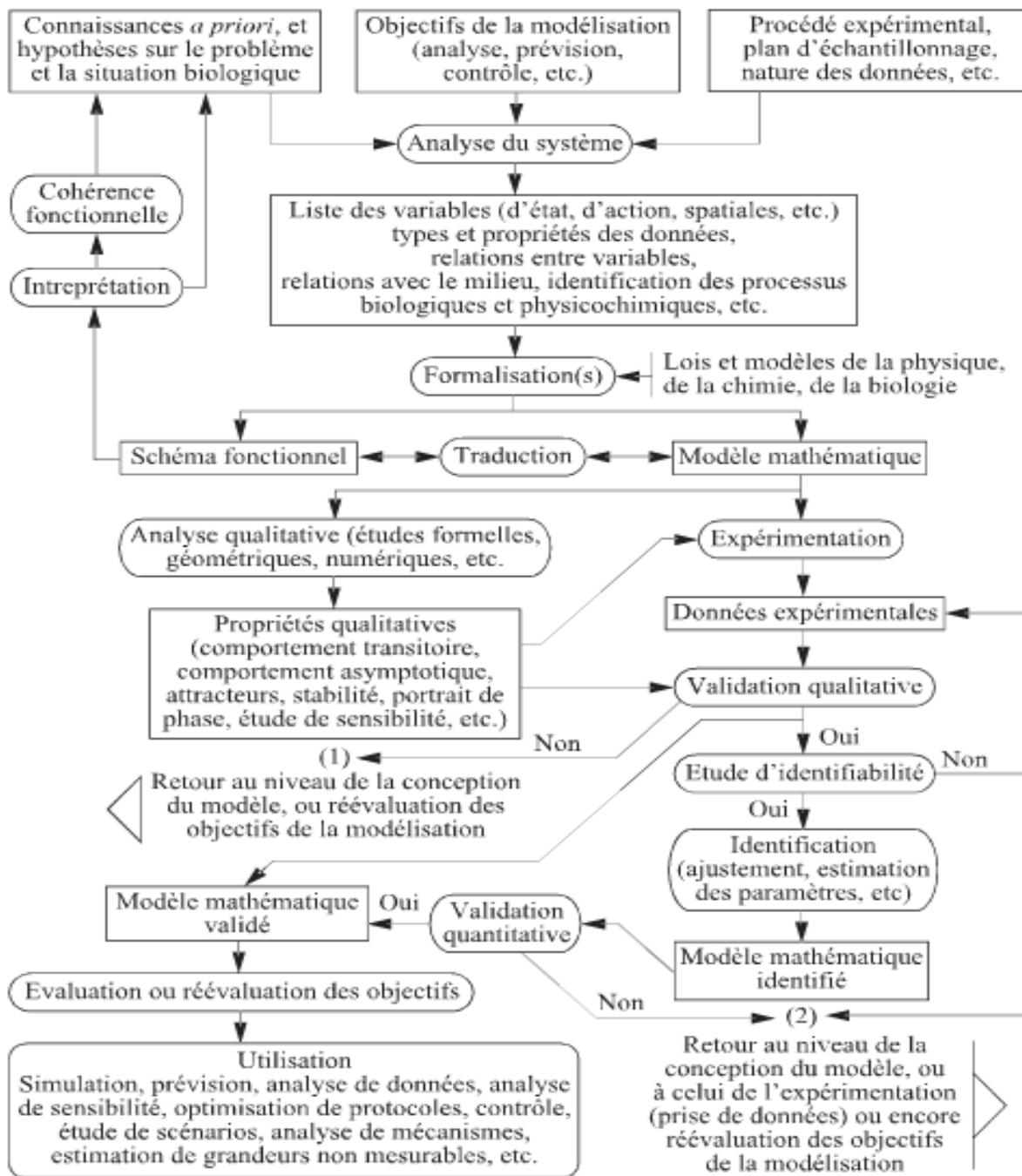
Connaissance disciplinaire



Conclusion intermédiaire

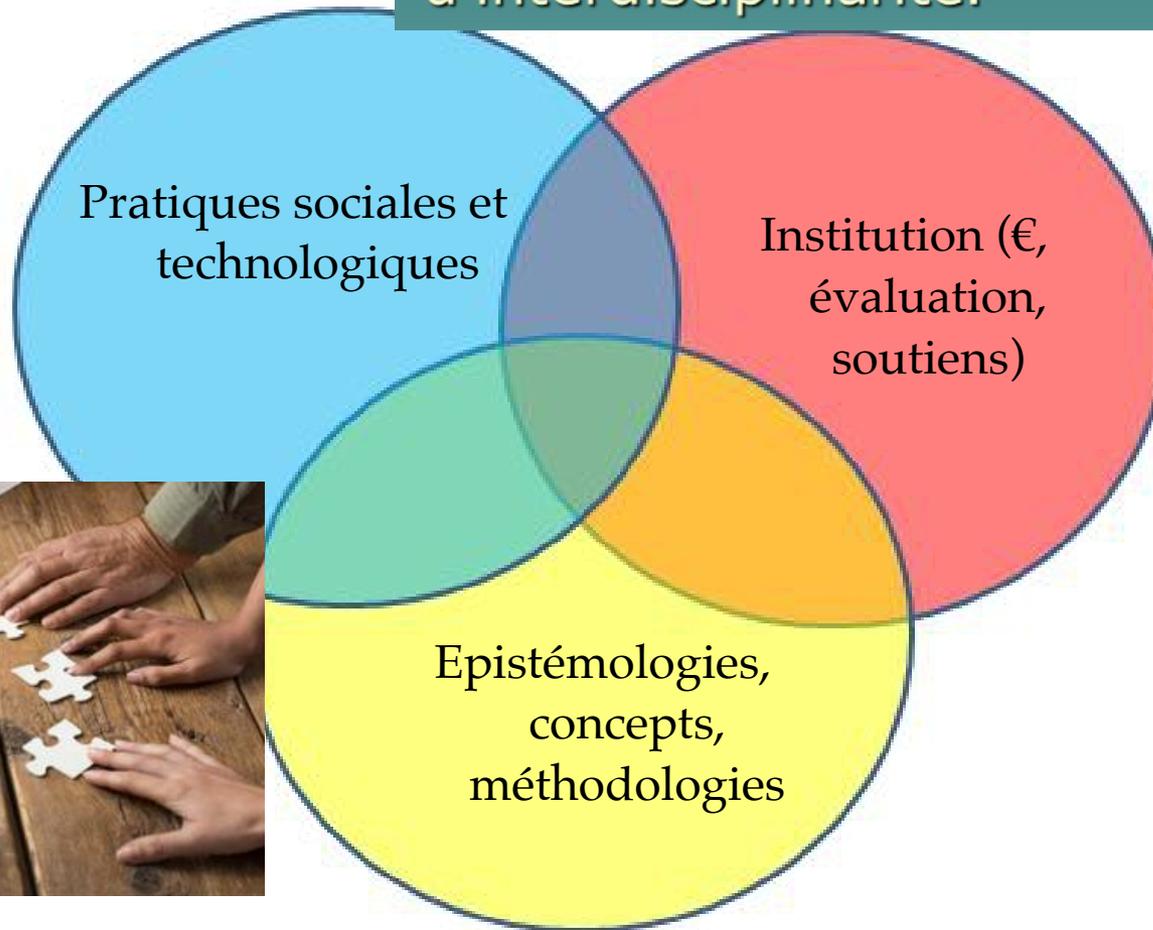
On ajoute des verrous supplémentaires dont certains relèvent du conceptuel :

- Un choix complexe de supports pour le développement de systèmes utilisant des cellules vivantes ;
- Des cellules d'origine variable, fonction de la finalité retenue ;
- Des évolutions des systèmes cellulaires fonctions complexes des facteurs d'environnement spatial, chimique, mécanique, interactions avec le support, transferts divers, etc. ; où ont les causalités ?
- La croissance intermédiaire des cellules avant dépôt (cf. Guillemot et al (2010 a)) ;
- Des interdépendances entre ces trois grands domaines principaux ;
- Une « vraie » interdisciplinarité...



Pratiquer l'interdisciplinarité ?

Certains étudiants soulignent leur manque de familiarité avec le concept d'interdisciplinarité.



Des dissymétries inacceptables

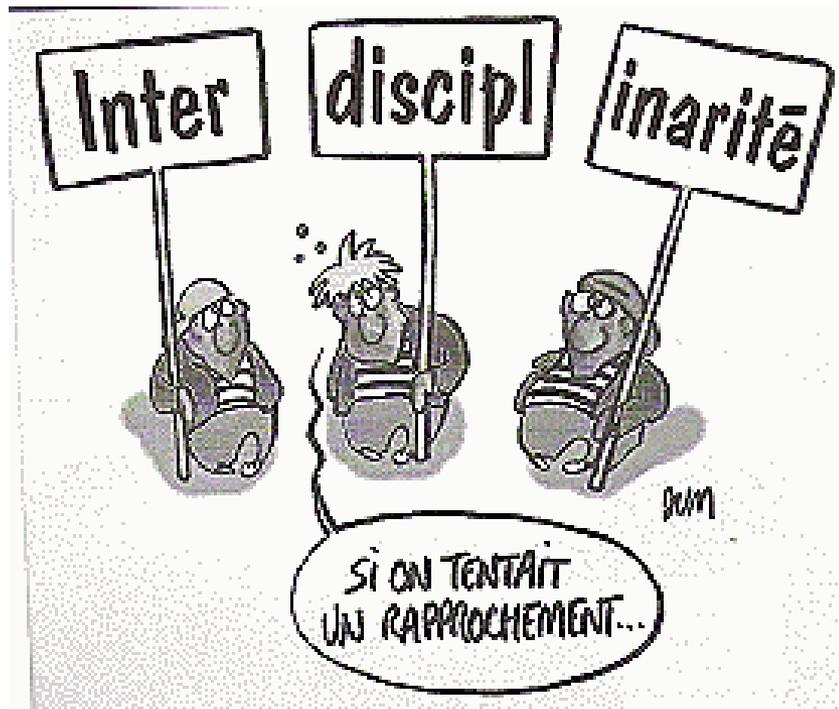
Causes mobilisées dans l'explication

Facteurs internes et cognitifs
pour expliquer le succès

Méthode scientifique
Absence de préjugé
Écoute de la nature
Rationalité
Bon sens
Logique
Rigueur
Génie

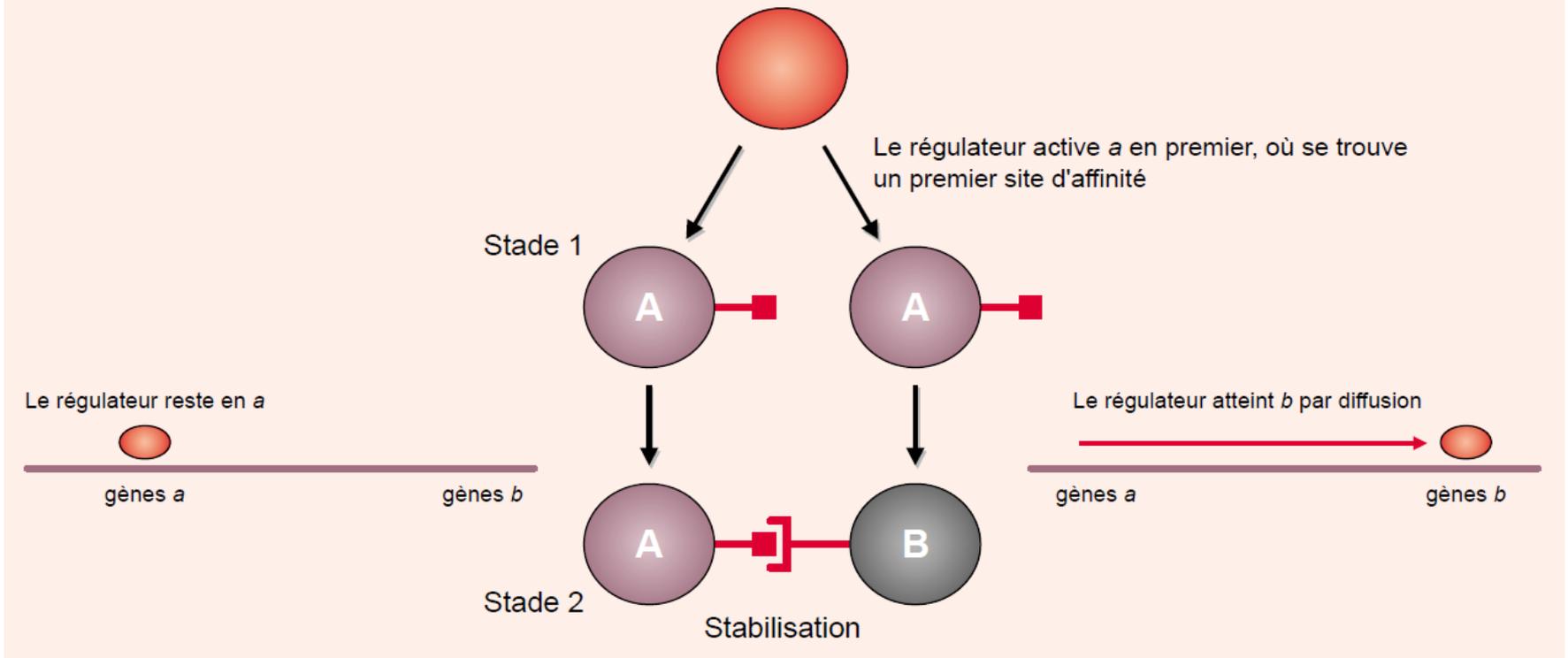
Inertie
Croyances
Irrationalité
Obscurantisme
Persistance dans l'erreur
Influences sociales et politiques

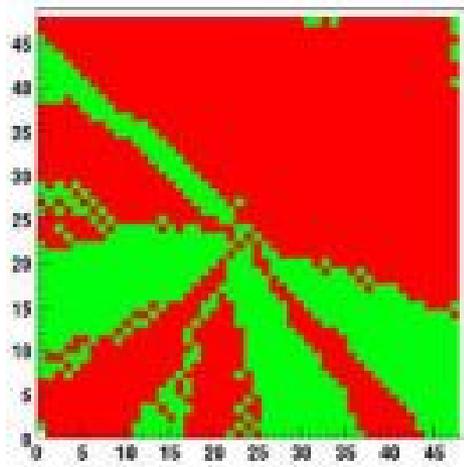
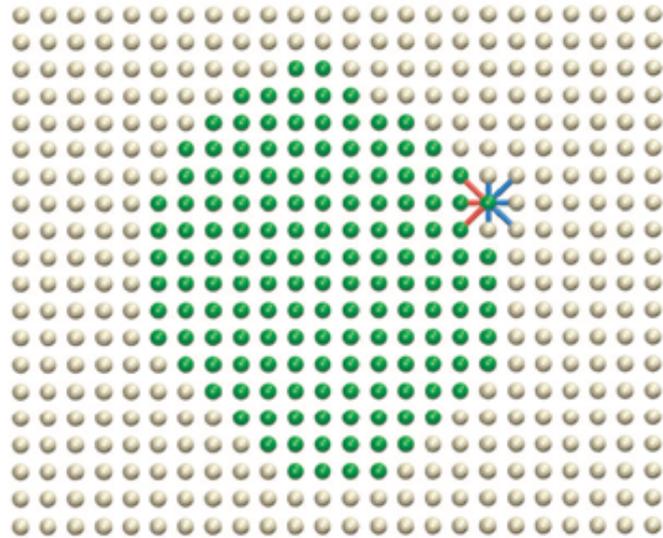
Facteurs externes et sociaux
pour expliquer l'échec



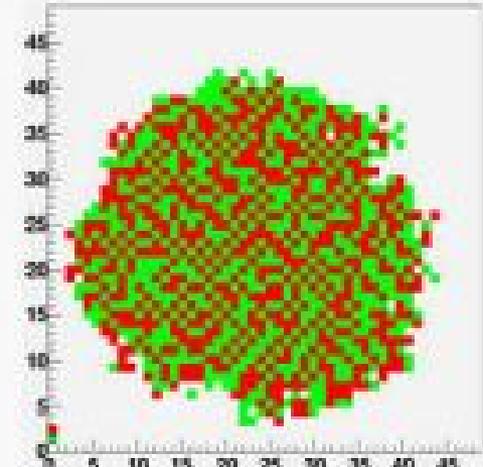
Modèle de Kupiec

Stabilisation de l'expression aléatoire des gènes

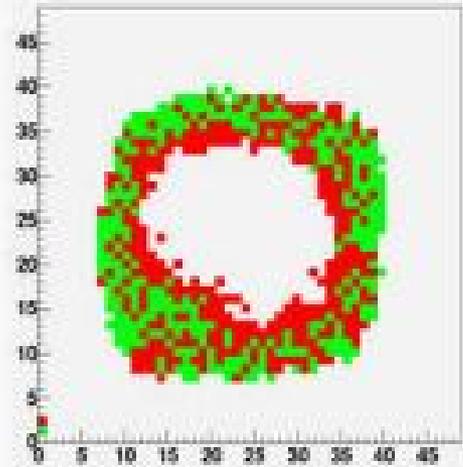




A

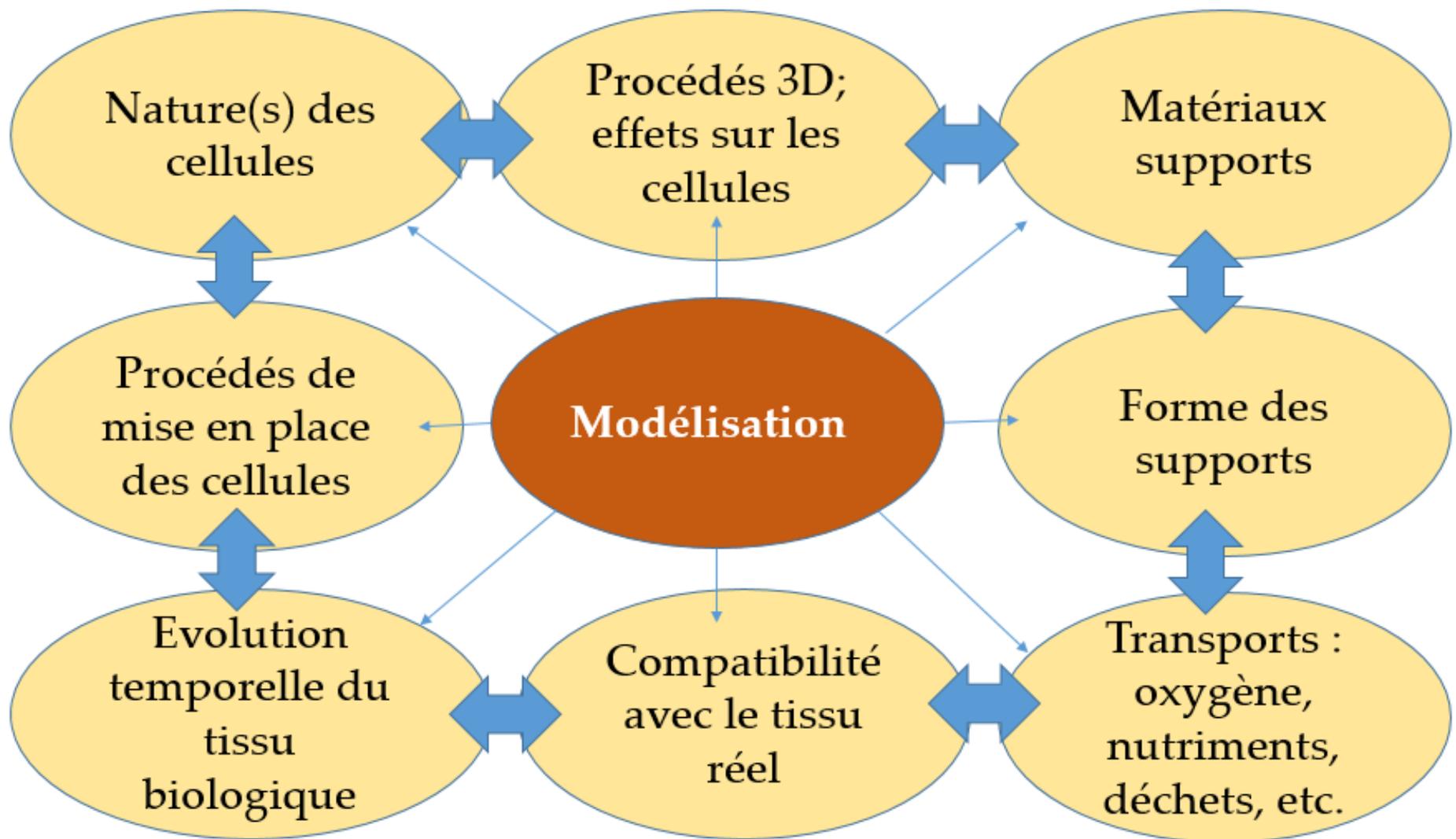


B



C

Modèle basique échelle < 0.1 mm	Questions
	Effets de l'environnement physique et biochimique sur la différenciation cellulaire
	Lois de comportement des cellules entre-elles ; auto-organisation ou hétéro-organisation ?
	Lois de comportement des cellules avec le scaffold
	Lois de comportement des cellules vis-à-vis des flux de matières et d'énergie
	Effets de l'apoptose
	Peut-on définir un paramètre d'organisation de type paramètre d'ordre ?
	Y-a-t-il un « déterminisme » local ? Algorithme génétique ?
Changement d'échelle	Passage d'un système de type Monte-Carlo à autre chose ; problème du maillage
	Conception par un noyau unique ou par un ensemble initial de noyaux indépendants (sous-ensembles qui respectent le modèle basique microscopique au départ et dont les évolutions permettront de réaliser un ensemble unique plus macroscopique avec la fonctionnalité désirée)
	Différenciation cellulaire
	Vascularisation
	Bio-printing hétérogène à l'aide de plusieurs types cellulaires (dont ceux qui vont permettre la vascularisation) ?
	Conception du bio-objet avec des micro-vaisseaux éventuellement bio-résorbables





Méthodologies interdisciplinaires
Revisite de ses activités
Management de projet
Couplage expérimentation, théorisation
Plan d'actions optimisés répétabilité
Modélisation robuste
Problème inverse
Analyse des risques

« Slow Science » productive et sous
contrôle de pairs
Créativité et pensée divergente
Confiance
Recherches inscrites dans la durée
Support de la hiérarchie pour la prise
de risques

ressources

Recherche
d'idées

CENSORSHIP
PROTECTING YOU FROM REALITY

Vallée de la mort

Exécution

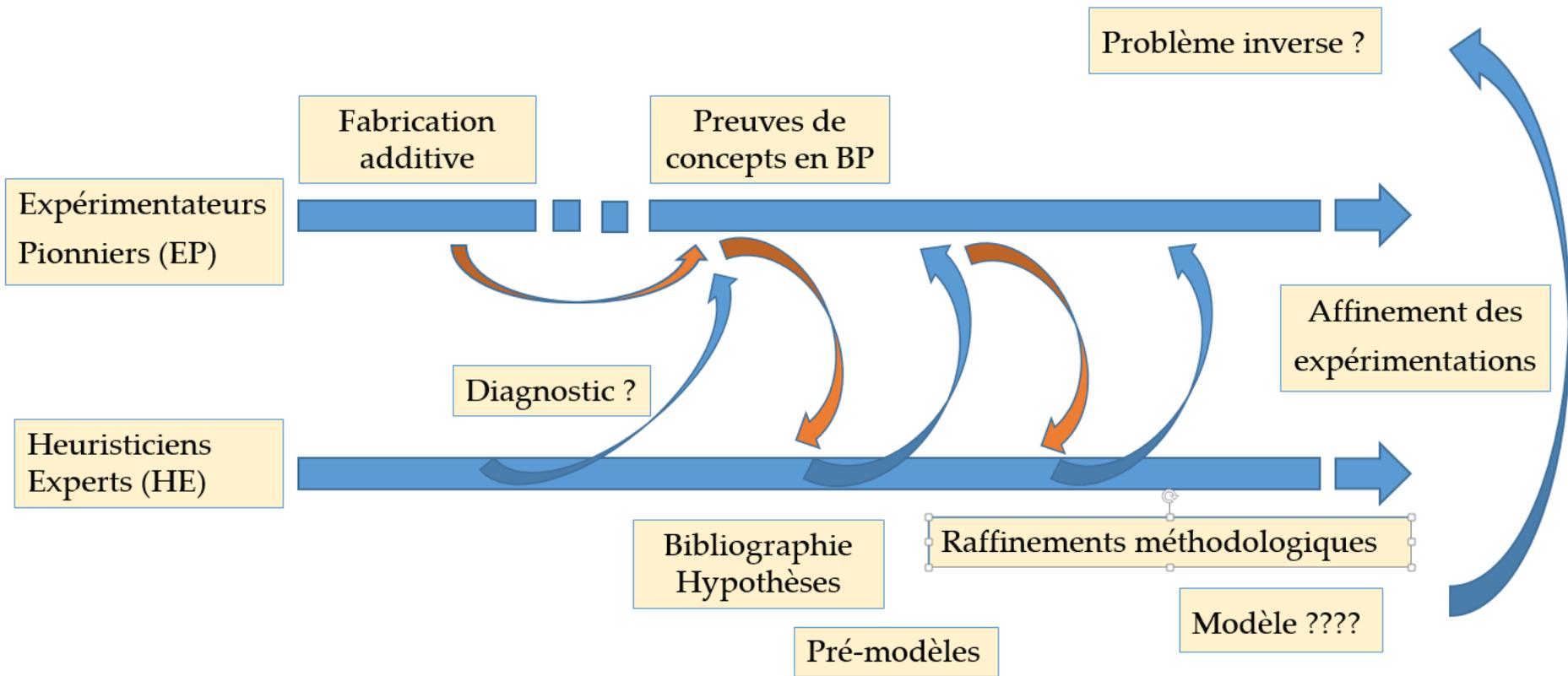
ANR
AGENCE
NATIONALE
DE LA
RECHERCHE



Horizon 2020
Programme

avancement
du processus
d'innovation





Injonctions paradoxales en recherche

Les devises Shadok

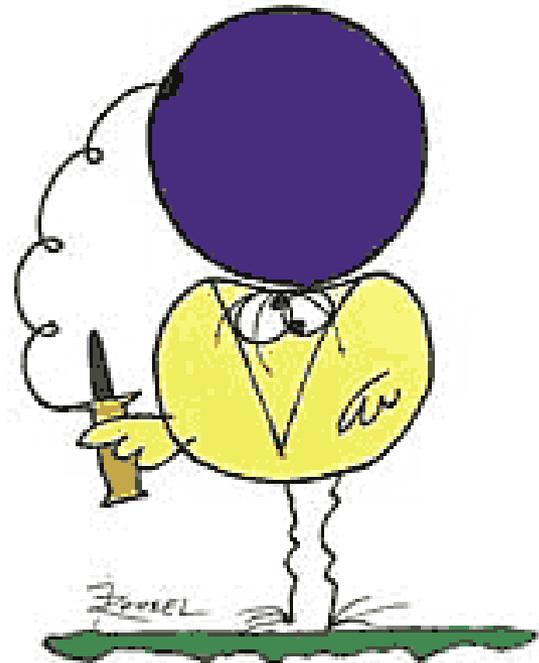


JE CRAINS
LE CHAUD,
LE SEC ET

LE FROID,
L'HUMIDITÉ.

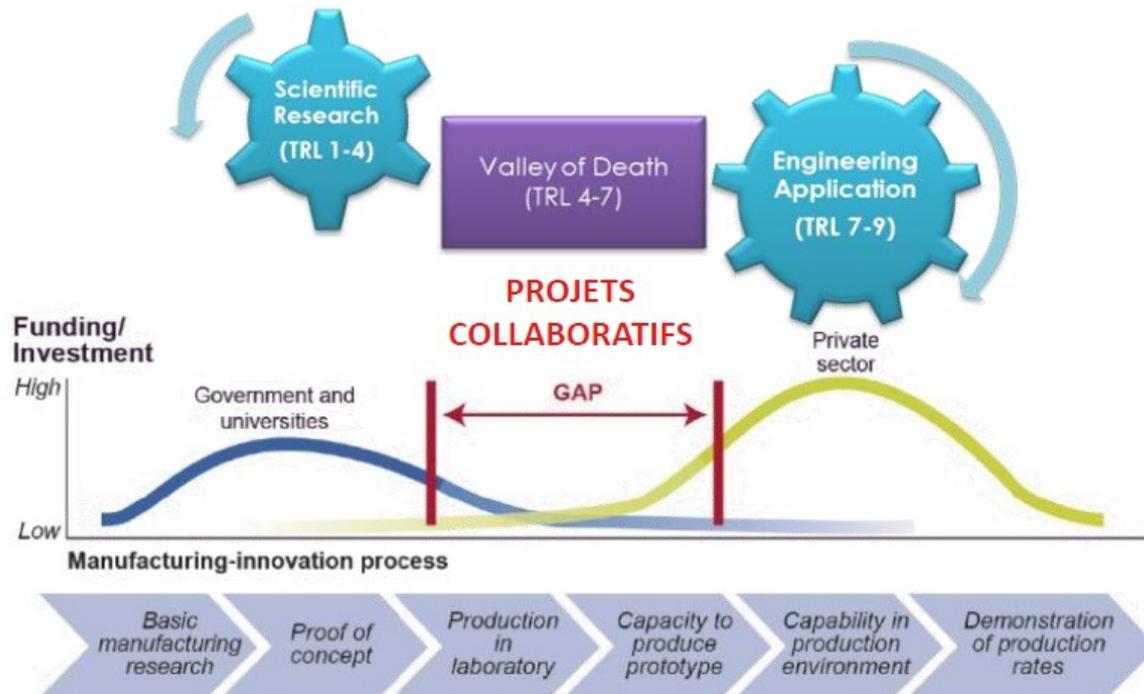
Fouzel

Les devises Shadok



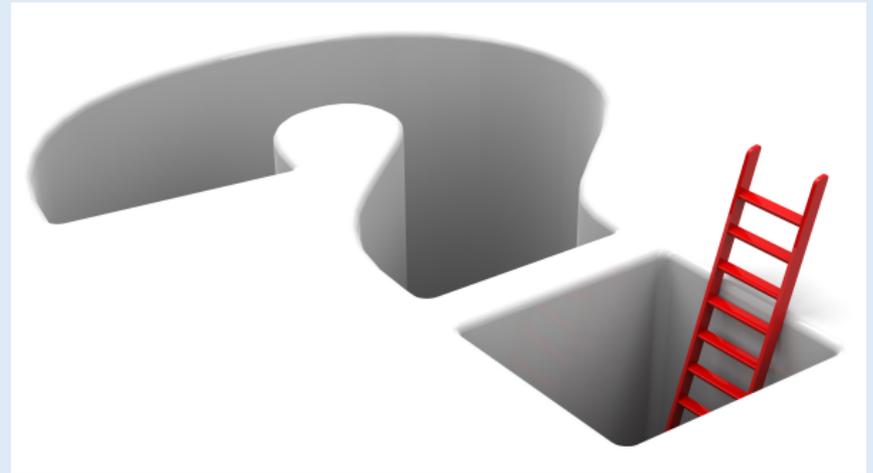
EN ESSAYANT CONTINUUELLEMENT
ON FINIT PAR RÉUSSIR. DONC:
PLUS ÇA RATE, PLUS ON A
DE CHANCES QUE ÇA MARCHE.

Freins aux développements

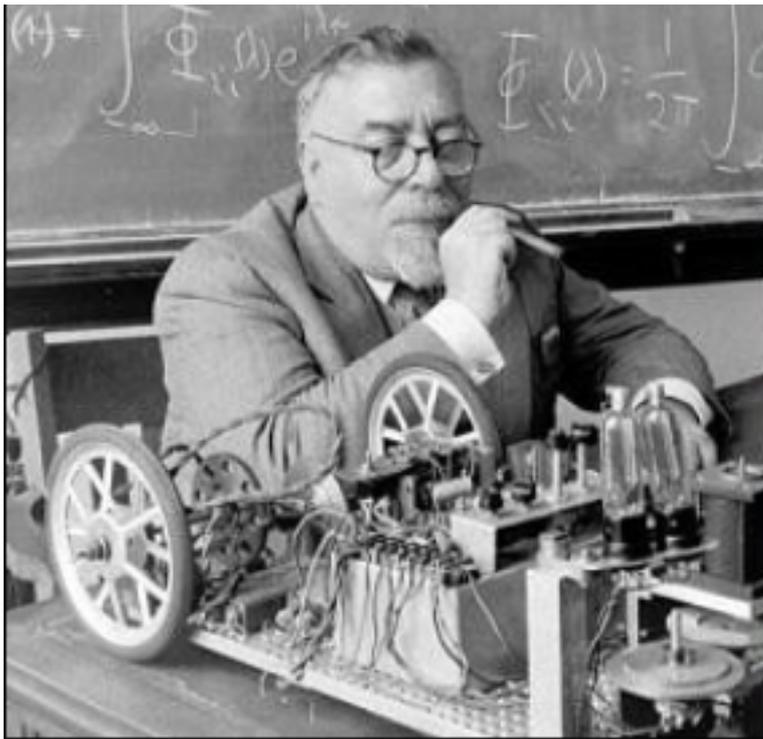


Alors ?

- Méthodologie interdisciplinaire ; feedbacks ;
- Observation suite à des travaux expérimentaux ;
- Répétabilité ;
- Plans d'expérience ?
- Modélisation ?
- Problème inverse ?
- Robustesse ;
- Etc.



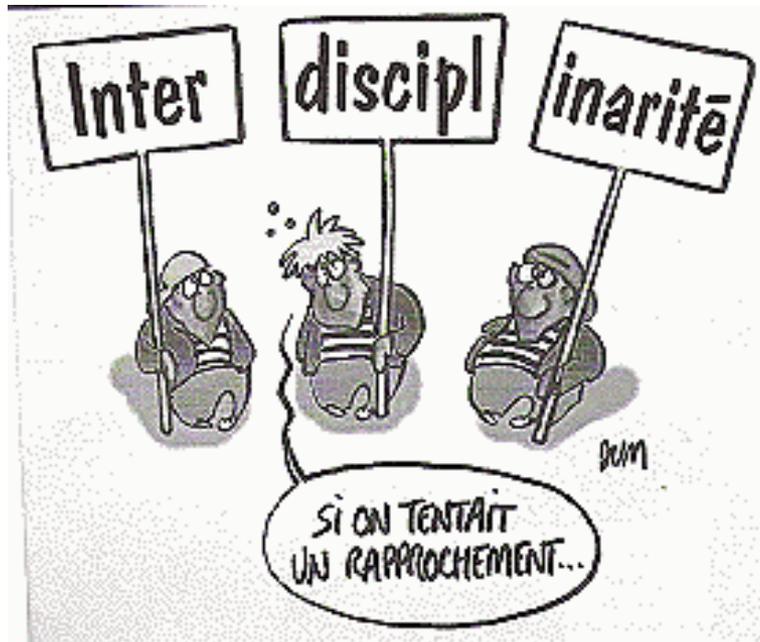
« De même que l'entropie est une mesure de désorganisation, l'information fournie par une série de messages est une mesure d'organisation » (Wiener, 1950).



"The nervous system and the automatic machine are fundamentally alike in that they are devices, which make decisions on the basis of decisions they made in the past."

Norbert Wiener

Réfléchir à l'innovation ? À la créativité ?



Dans le monde académique français, le créatif, l'innovateur est-il un bouc émissaire ?



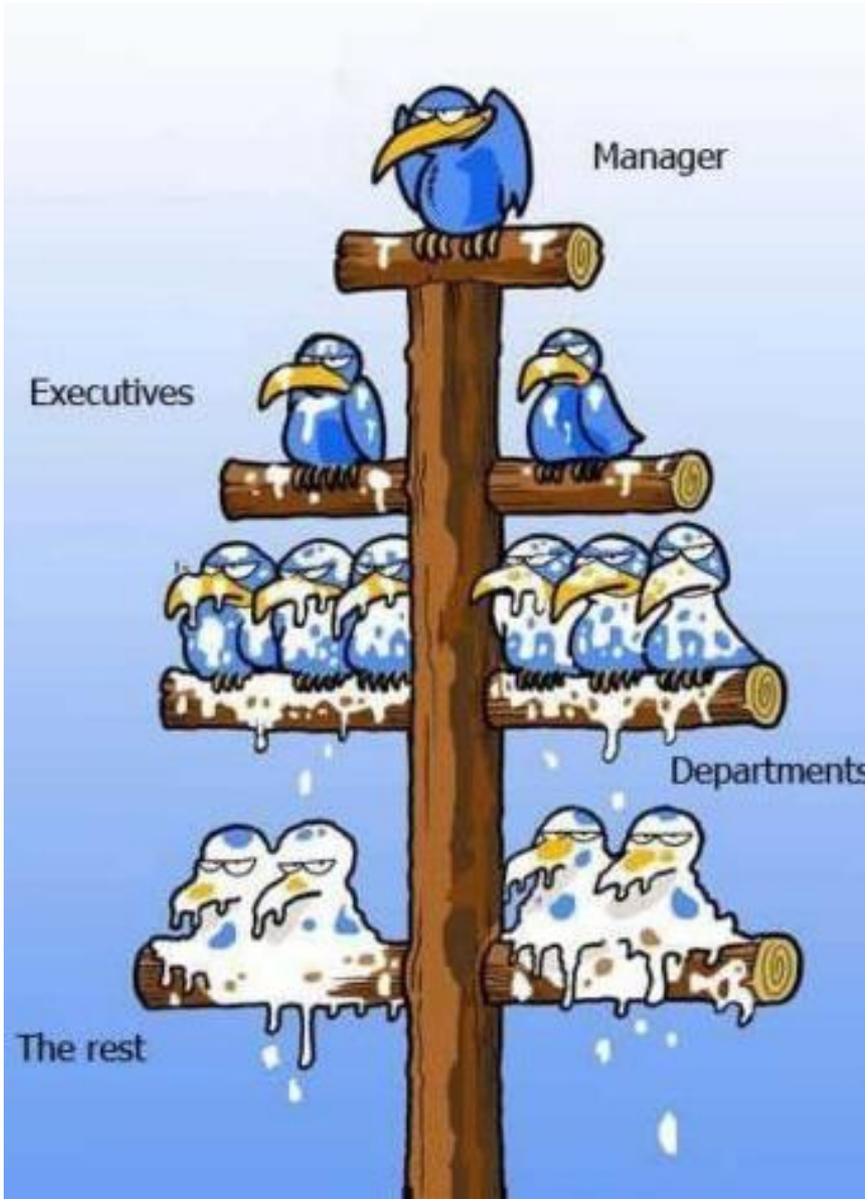
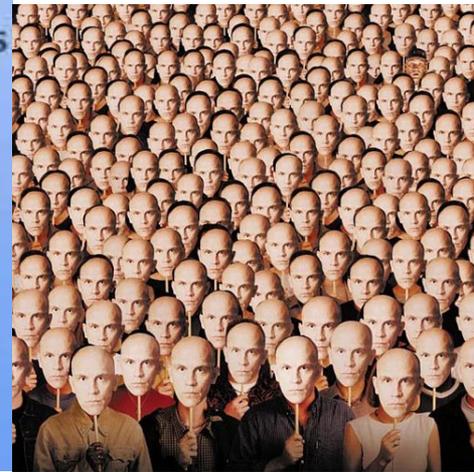
ALORS : Pourquoi creuser ?

- Facteur h ?
- Reconnaissance disciplinaire ?
- Prix Nobel ?
- M€...
- ANR ? H2020 ?
- Masochisme ?
- Angélisme ?
- Soutien ferme de la hiérarchie ?
- Recherche par (pour) séniors ?

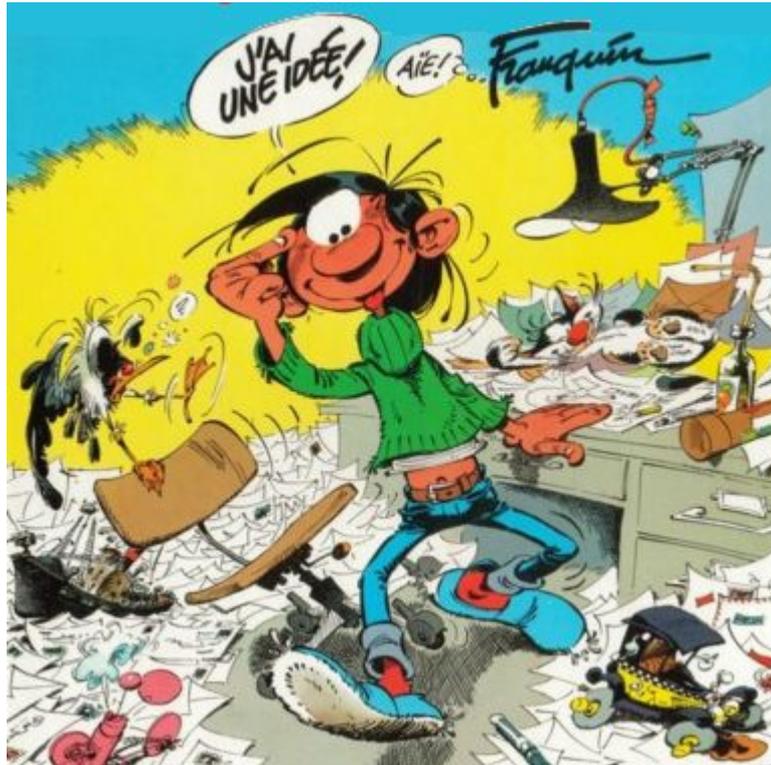




AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE
ANR



Performance Management

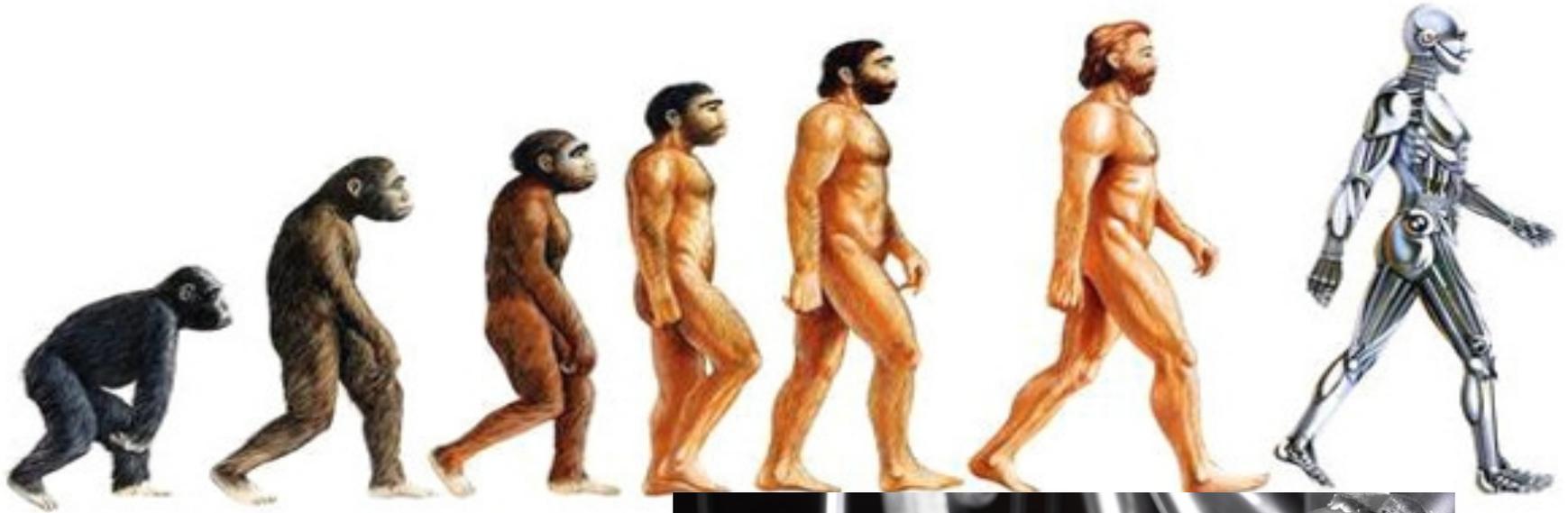


« La recherche [...] est victime du syndrome du péage autoroutier. Ce paradigme décrit les situations dans lesquelles un dispositif annexe destiné à améliorer la fonction du système se révèle tellement coûteux qu'il absorbe la majorité des ressources » (Ségalat ; 2009).

Comment sortir du discours incantatoire sur l'interdisciplinarité quand existe :

- une reconnaissance par leurs pairs difficile pour les scientifiques agissant dans un cadre interdisciplinaire ; problème de carrière ;
- une difficulté d'intégrer dans une synthèse les différents éléments disciplinaires ;
- comment connaître les méthodes, pratiques des autres disciplines nécessaires à l'action? Comment se comprendre ?
- l'approche par «essais et erreurs» implique la connaissance dynamique des différents acteurs et rentre assez mal dans les programmes d'action ;
- une création de nouvelles disciplines par fusion, bi disciplinaires (i.e. biophysique,...) qui restructurent l'action dans un cadre «reconnaisable» (journaux scientifiques adaptés par exemple) ;
- d'un point de vue épistémologique, la création de connaissances nouvelles ne suit pas un processus linéaire. Il est alors difficile de synchroniser des connaissances venant de disciplines différentes ;
- etc...

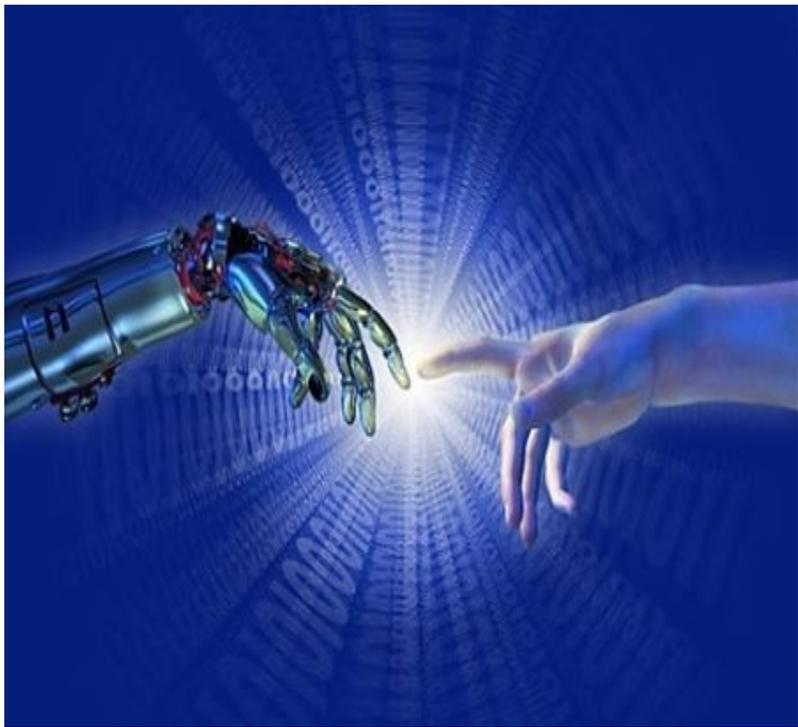
Et en plus des problèmes éthiques...



Human
Enhancement
Technologies

Dr. M. Lee 09/3/09





Le futur ?

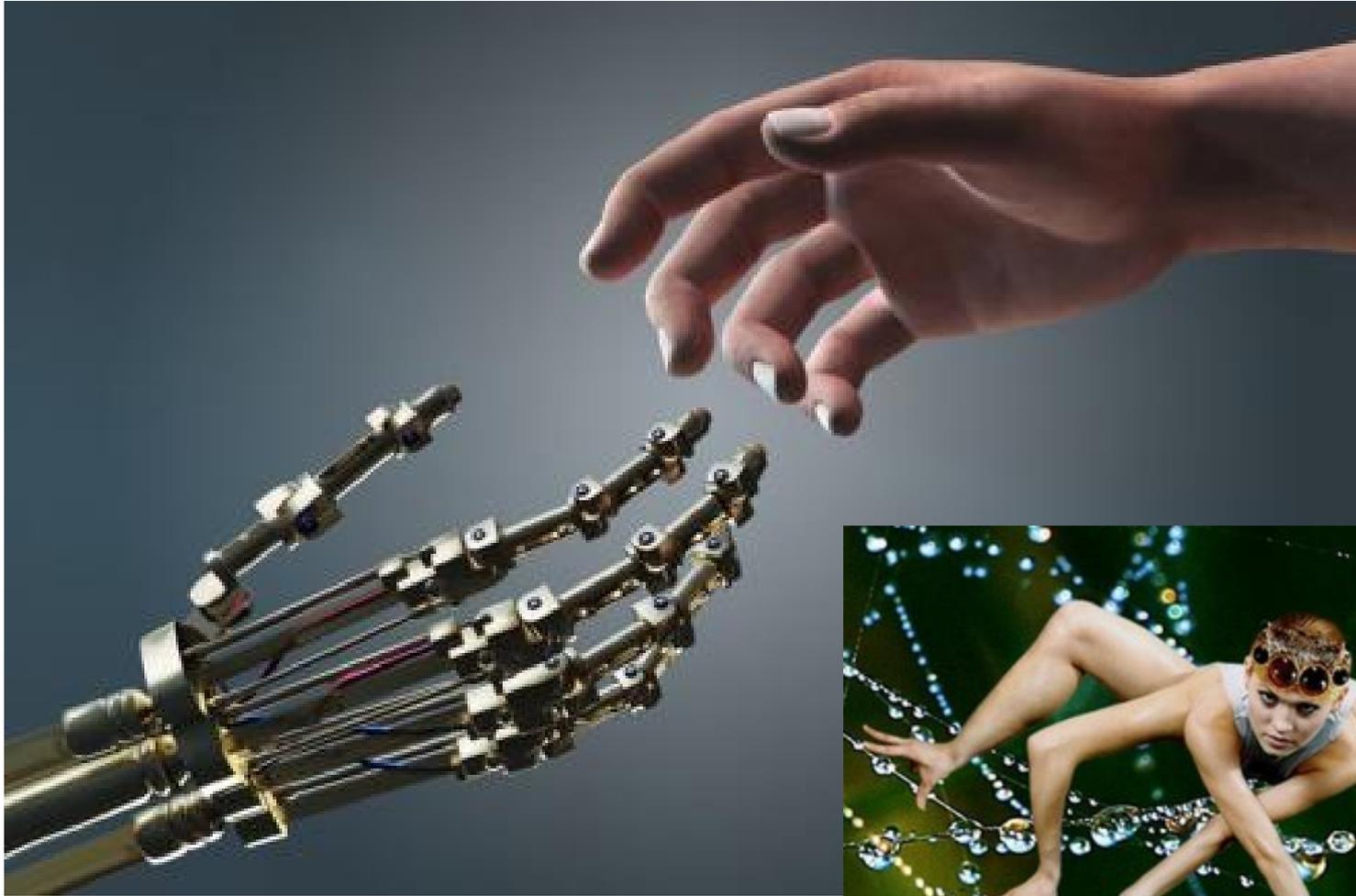
Ainsi fera-ton des enfants à l'avenir.

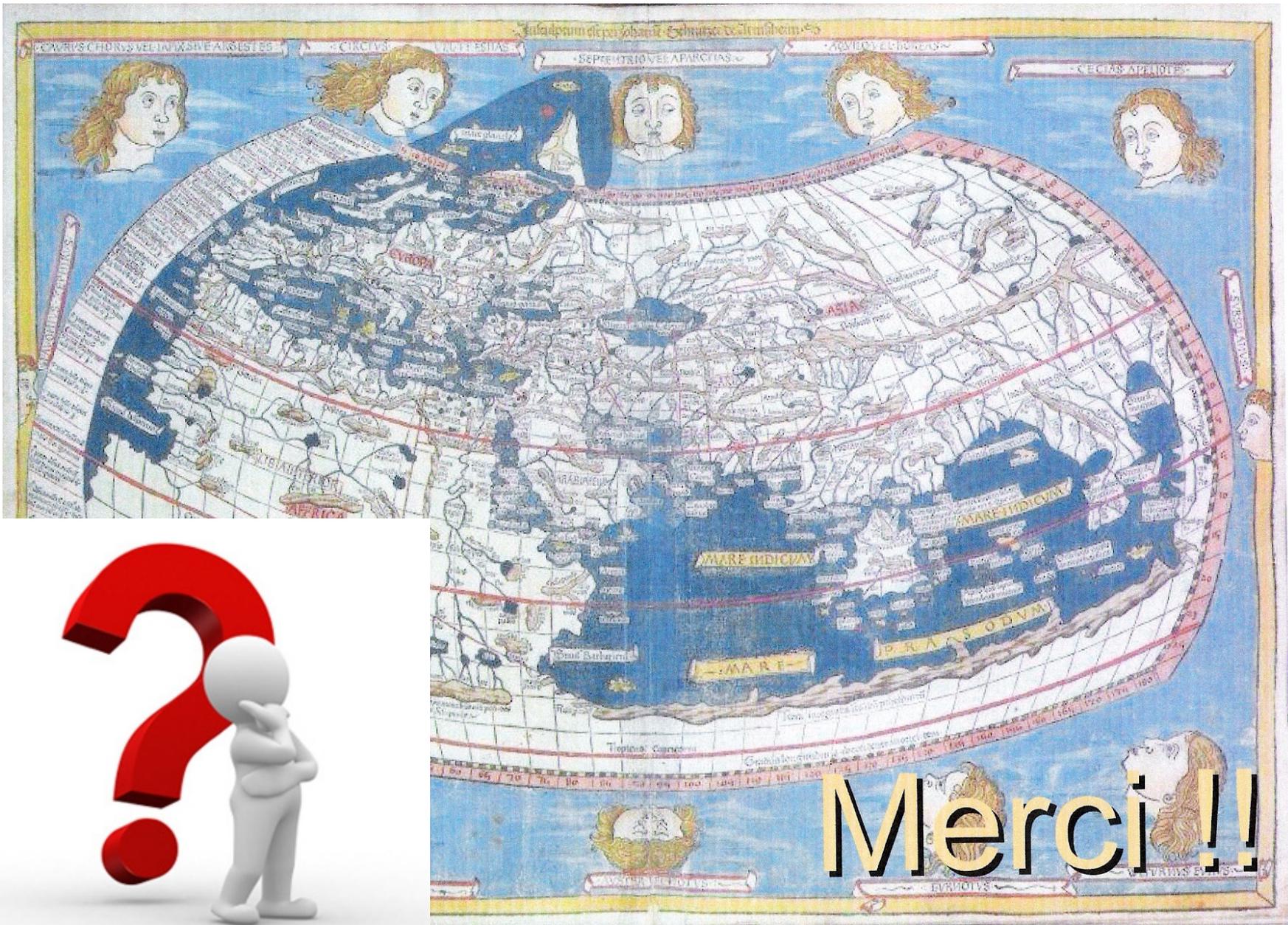


Tuer la mort ?



Le futur proche ? Mais l'atteindra-t-on ?





Merci!!