

# Cette machine produit de la peau sur mesure

**Des chercheurs suisses sont parvenus à automatiser la fabrication de la peau autologue, produite à partir des propres cellules du patient. Une innovation qui bénéficiera dans l'avenir aux grands brûlés. Reportage dans le laboratoire de cette start-up prometteuse près de Zurich, en Suisse.**

C'est l'organe le plus étendu et le plus lourd de notre corps : la peau recouvre 1,5 à 2 m<sup>2</sup> de surface et pèse environ 3,5 kg. Une enveloppe constituant un ultime rempart face aux agressions extérieures. Mais quand elle est gravement détruite, notamment chez les grands brûlés, les médecins sont démunis. La peau artificielle n'existe pas. Les greffes se heurtent aux problèmes de rejet. Seule approche réparatrice définitive validée à ce jour : l'autogreffe, c'est-à-dire le prélèvement d'un lambeau de peau à un endroit du corps épargné et peu visible (le cuir chevelu si possible),

pour reconstruire les zones lésées. Mais face à des brûlures très étendues, le problème reste entier.

La greffe de peau est néanmoins sur le point de connaître une avancée spectaculaire : afin d'en disposer en toute sécurité, rapidement et en grande quantité, une équipe suisse a mis au point la première machine entièrement automatisée à fabriquer de la peau dite autologue, c'est-à-dire produite à partir des propres cellules du patient. Au départ : un petit centimètre carré de peau saine, de la taille d'un timbre-poste, soit 6 à 8 millions de cellules, prélevé chez le blessé

sur une zone épargnée par la brûlure, derrière les oreilles par exemple. À l'arrivée, la machine denovoCast en produit plus de 100 fois plus, sous la forme d'un fin feuillet de peau reconstruite. Une nouvelle peau prête à être acheminée au bloc opératoire pour y être déposée par le chirurgien au contact même des zones lésées. Son ultime atout : elle n'est pas rejetée car créée sur mesure à partir des propres cellules de peau du patient. Pour parvenir à ce résultat, un dispositif mobile de près de deux mètres de haut sur 1,20 m de large, bardé de câbles et de tubes souples œuvre durant 20 jours, 7 jours sur 7, 24 heures sur 24. À l'intérieur, les cellules cutanées du prélèvement se multiplient dans des conditions précises, définies par les travaux de bio-ingénierie cellulaire suisses.

Cette peau, denovoSkin, n'est pas encore commercialisée : sa mise sur le marché est prévue pour 2024. Elle n'est pour l'instant produite qu'ici, à Schlie-

« Nous avons démarré un essai clinique européen auprès d'une cinquantaine de patients »

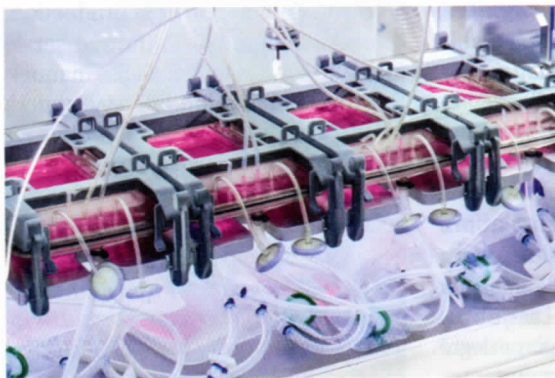
**Daniela Marino**, cofondatrice de la start-up Cutiss (Schliengen, Suisse)





CSEM/CUTISS

ren, à quelques kilomètres de Zurich (Suisse), dans une salle du laboratoire de la start-up Cutiss créée en 2017. L'aventure a démarré en 2009 avec un projet universitaire mené à l'université de Zurich. L'objectif était déjà de produire de la peau autologue à partir des cellules du patient. Depuis, les travaux se sont poursuivis, en collaboration avec l'institut Wyss (Zurich, Suisse), un centre de recherche interdisciplinaire renommé, axé sur le développement de biomatériaux. La peau synthétisée par la machine a été testée en clinique afin d'établir son innocuité dans un essai clinique de phase 1 (qui valide le principe de l'opération) auprès de quelques patients brûlés, dont certains enfants, tous très sévèrement atteints. « À la suite de ces premiers résultats et de l'excellent retour des chirurgiens, nous avons démarré un essai clinique européen auprès d'une cinquantaine de patients », précise Daniela Marino, cofondatrice et responsable de la start-up, désignée meilleure start-up helvète en 2020 par le top 100 Swiss Startup Award.



La « peau » complète est obtenue au terme de 20 jours de production 24 h sur 24 grâce à un dispositif automatisé (ci-contre) de multiplication des cellules cutanées.

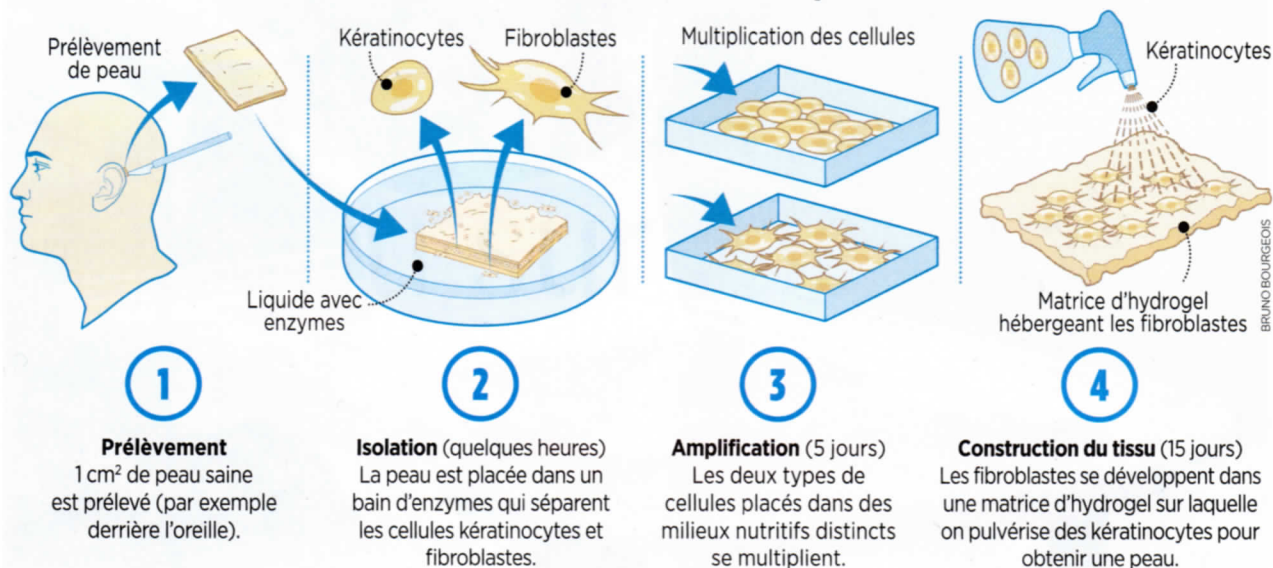
Quelle est la « recette » de fabrication de cette peau reconstruite autologue et complète, contenant deux couches de tissus, l'épiderme et le derme ? Tout d'abord, une fois la biopsie cutanée effectuée, le fragment de peau est soumis à des méthodes physiques et chimiques, c'est-à-dire des lavages répétés dans des bains d'enzymes, qui « digèrent » et séparent les deux feuillets épidermiques et dermiques. C'est la phase d'isolation, dont l'objectif est d'obtenir deux types de cellules. D'un côté les plus superficielles, les kératinocytes provenant de

l'épiderme, de l'autre, les plus profondes, les fibroblastes. Pour l'étape suivante, il s'agit de faire se multiplier chaque type cellulaire séparément, en les conservant dans des incubateurs à 37 °C avec des milieux de culture adaptés permettant leur croissance. Il est alors possible de passer à l'étape de modélisation tissulaire, en créant, dans une matrice de gel de collagène, un support sur lequel les fibroblastes peuvent se développer. Une fois ce « néotissu » obtenu, il reste à ensemencer en surface les kératinocytes. Résultat : « Un tissu reconstruit en labo » ▶



PROCESSUS

Comment reconstruire la peau



ratoire comportant une couche épithéliale et une couche dermique simplifiée, détaille Vincent Ronfard, responsable scientifique de Cutiss. Cette peau reconstruite n'est pas complète car elle ne comporte pas de poils ou de pigments, mais elle permet de sauver des vies humaines. » Jusqu'à il y a encore quelques mois, le délai incompressible de fabrication, intimement lié aux temps de division des deux types de cellules, stagnait aux alentours de 30 jours. Or, en cas de brûlures profondes, dites du troisième degré (lire l'encadré ci-dessous), d'importantes

quantités de peau sont nécessaires rapidement. Pour accélérer la production, Cutiss a imaginé de l'automatiser, le procédé étant jusqu'ici réalisé manuellement en laboratoire. Elle a fait appel à une équipe de biologistes, de chimistes et d'ingénieurs située à Neuchâtel, au Centre suisse d'électronique et de microtechnique (CSEM). « Dans un premier temps, nous avons dû décomposer toutes les étapes des gestes réalisés manuellement pour parvenir à les reproduire de manière automatique », détaille Gilles Weder, qui dirige l'équipe. Pour cela,

les scientifiques ont conçu une boîte transparente de polystyrène baptisée « graft box ». C'est dans ce petit volume étanche et fermé que se déroulent toutes les opérations, sans aucune intervention humaine extérieure. « Grâce à l'automatisation et à l'amélioration des procédés, nous avons réduit de 25 % environ le temps de production et gagné sept à dix jours », se félicite Vincent Ronfard. Sur la dernière version de la machine qui ne cesse d'être miniaturisée, quatre « boîtes » ont même pu être disposées en parallèle, permettant d'augmenter d'autant la production.

Aujourd'hui, les résultats prometteurs de phase 1, concernant notamment la sécurité du dispositif, la bonne prise de la greffe et l'absence d'infection, ont ouvert la voie à une phase 2 pour démontrer son efficacité. Celle-ci a déjà démarré en Suisse, mais aussi aux Pays-Bas et en Italie. À terme, la start-up prévoit même d'intégrer l'ajout de mélanocytes, les cellules responsables de la production de mélanine, le pigment naturel de la peau, afin de pouvoir la colorer et l'utiliser partout dans le monde. ■

Sylvie Riou-Milliot

CLASSIFICATION

Les brûlures, degré par degré

La sévérité d'une brûlure se définit par le pourcentage de surface corporelle totale (total body surface area, TBSA) concernée mais aussi par sa profondeur, c'est-à-dire l'atteinte d'une ou de plusieurs des trois couches de la peau que sont l'épiderme — la plus superficielle —, le derme et l'hypoderme, la plus profonde. Les brûlures du premier degré touchent l'épiderme seul. Au deuxième degré, c'est le derme superficiel qui est atteint, la peau étant rouge, parfois avec des bulles. Le traitement consiste en une désinfection et en l'application de pommades grasses. À terme, ces brûlures ne laisseront pas ou peu de cicatrices. Contrairement à celles du troisième degré — où la peau devient blanche, rigide et cartonnée — qui relèvent, elles, d'une approche chirurgicale avec des greffes de peau qui devront être souvent répétées.