

Nanotechnologies et ingénierie du foie artificiel
Une autre idée de la « convergence technologique »

Nanotechnology and Bioartificial Liver Engineering. Two Rival Paths for "Converging Technology"

Xavier Guchet, UTC, COSTECH (EA 2223)

Cécile Legallais, UTC, BMBI (UMR CNRS 7338)

Résumé

La conception américaine de la convergence technologique, promue par le programme NBIC (Nano-Bio-Info-Cogno), repose sur la visée d'intégration de tous les domaines du réel (la nature, la vie, l'esprit, la société) dans la représentation unitaire d'un monde constitué de systèmes hiérarchiques complexes et couplés entre eux. Il s'agit par conséquent d'une vision totalisante, témoignant d'un idéal de contrôle et de maîtrise que rien ne paraît devoir limiter. Les Grecs avaient un mot pour désigner cette ambition démesurée : l'hybris. A rebours de cette vision conquérante, l'ingénierie du foie bioartificiel est sous-tendue par une conception plus modeste et plus précautionneuse de la convergence technologique. L'article examine cette dualité de perspectives et défend le choix d'une ingénierie animée par les valeurs de la prudence, de l'attention et du soin.

Abstract

The American NBIC program assumes that all existing reality – be it material, living, spiritual, social – fits in a unified representation of the world that consists in intertwined tiered complex systems, and are amenable to technological reengineering. Unlimited control and mastery are the key words of this all-encompassing vision, supported by what Ancient Greeks called *hybris*. Contrary to this swaggering ambition however, bioartificial liver engineering paves the way for a more humble and cautious approach to technological convergence. The paper examines these two rival views and argues that engineering is not necessarily the opposite of prudence, attention and care.

Introduction

Au milieu des années 1980, l'ingénieur Karl Eric Drexler (1986) pronostiquait un changement radical dans l'activité fabricatrice : tandis que durant des milliers d'années, fabriquer quelque chose avait toujours consisté à enlever de la matière au moyen d'un outil (selon une approche descendante, *top-down*), la « manufacture moléculaire » devait bientôt rendre accessible la fabrication ascendante, atome par atome (*bottom-up*), de tout type d'objets utiles. La promesse résidait dans la mise au point de petites machines programmables et munies d'un bras articulé, capables de déplacer les atomes individuellement et de construire n'importe quelle structure y compris les plus complexes. Drexler soutenait par conséquent une thèse audacieuse : les nanotechnologies n'allaient pas seulement permettre de fabriquer des choses avec une précision accrue et un contrôle amélioré ; elles devaient introduire un bouleversement dans le concept même de fabrication.

L'idée d'une ingénierie à l'échelle nanométrique changeant radicalement les concepts avant même de changer les outils a par la suite continué d'alimenter les discours de promotion des nanotechnologies. Le programme dit de « convergence technologique » (NBIC), bien qu'il ne reprenne pas l'idée de manufacture moléculaire telle que Drexler l'avait envisagée, repose malgré tout sur la même idée : le renouvellement des concepts de l'ingénierie à l'échelle nanométrique est une condition nécessaire pour la mise au point de nouvelles solutions techniques (Roco, Bainbridge

2003). L'idée sous-jacente du programme NBIC est l'intégration de tous les domaines du réel (la nature, la vie, l'esprit, la société) dans la représentation unitaire d'un monde constitué de systèmes hiérarchiques complexes et couplés entre eux. Plus précisément, le programme stipule 1) que toute réalité résulte en dernière analyse d'un agencement de la matière à l'échelle nanométrique ; 2) que l'unité de la matière à cette échelle justifie le rapprochement des diverses sciences, en vue de déployer cette vision unitaire du réel par l'intégration progressive de tous les systèmes dont il est constitué, y compris les systèmes humains ; 3) que la mise au point de technologies d'intervention à l'échelle nanométrique, capables de manipuler les briques élémentaires (*building blocks*) dont ces différents systèmes complexes sont constitués, doit permettre de manipuler et de transformer ces systèmes dans un but d'optimisation ; et 4) que l'amélioration des performances humaines, à la fois biologiques, psychiques, cognitives et sociales, est la finalité ultime de ce grand programme de convergence technologique à visée d'optimisation. La convergence technologique soutenue par la National Science Foundation ne promet pas seulement une « révolution » dans les méthodes et dans les procédés : elle annonce rien de moins qu'une révolution dans les concepts fondamentaux de la connaissance et de la technique, mais aussi et peut-être surtout dans la compréhension de la réalité humaine, et dans la possibilité d'agir sur elle. En filigrane de cette vision particulièrement ambitieuse, nous trouvons l'idée qu'aucune limite ne pourra faire obstacle à la reconfiguration du réel.

Cette vision totalisante de la convergence technologique s'est-elle effectivement réalisée ? Assurément non. Dans bien des domaines, les nanotechnologies n'ont apporté aucun renouvellement véritable des concepts et des approches. Elles ont fourni des outils commodes, des possibilités de manipulation intéressantes, mais c'est tout. Qui plus est, dans diverses approches d'ingénierie intégrant les nanotechnologies, celles-ci n'apportent aucunement la promesse d'une domination sans limite de la nature. Elles sont plutôt mises au service d'une sensibilité à la complexité du réel, d'une forme de soin aux choses et même de prudence. C'est le cas de l'ingénierie des organes (bio)artificiels¹. L'exemple de la suppléance hépatique servira de fil conducteur à l'analyse. Il s'agira d'examiner les nombreuses stratégies pour la construction d'un foie bioartificiel, d'identifier l'utilisation qui est faite des nanotechnologies dans ces différentes approches, et de montrer dans ce contexte que les nanotechnologies (qui n'ont en rien fait émerger des concepts inédits et des stratégies nouvelles) sont aujourd'hui mises au service d'un style

¹ Les organes bioartificiels intègrent des éléments biologiques, notamment des cellules, pour assurer leurs fonctions, contrairement aux organes purement artificiels (par exemple ceux à base de membranes en polymère, comme l'hémodialyse).

d'ingénierie orientée par l'exigence de la modestie, du soin, et de la convenance eu égard aux exigences propres de ce sur quoi porte l'activité d'ingénierie. Le contraire donc de la vision conquérante de Drexler ou des NBIC.

I-L'*hybris* des nanotechnologies

La vision démiurgique des NBIC s'appuie sur une conception métaphysique (toute réalité résulte de l'assemblage des mêmes briques élémentaires, à l'échelle nanométrique) et sur une promesse (la convergence des technologies doit donner accès à la manipulation sans limite de ces *building blocks*, et par conséquent au contrôle du réel dans son intégralité et dans tous les ordres de grandeur). Ce triomphalisme s'est traduit par la diffusion, dans un nombre grandissant de disciplines scientifiques et d'ingénierie, du vocabulaire de la machine [Bensaude-Vincent & Guchet 2007 ; Bensaude-Vincent 2011]. Cependant, dès l'*Executive Summary*, le rapport NBIC tempère l'*hybris* qui sous-tend la vision conquérante d'un monde intégralement reconfigurable et « machinisable » par les technologies convergentes. Il souligne en effet que l'extraordinaire potentiel économique et social que celles-ci contiennent ne pourra se réaliser qu'à la condition de prendre très sérieusement en considération les enjeux éthiques et les besoins sociétaux. Assisterions-nous par conséquent, avec le programme NBIC, à un retour à la sagesse et à la prudence des Grecs de l'Antiquité, qui pensaient eux aussi que l'activité productive artisanale (*techné poiêtiké*) devait être surplombée par la politique ?

Ce rapprochement avec les Grecs est toutefois trompeur. La méfiance dans laquelle Platon tenait l'activité productive (même si cette méfiance ne résume pas toute la conception platonicienne de la *techné poiêtike*, loin de là²) s'explique par le fait que l'artisan est celui qui transforme la matière et qu'il a de ce fait le privilège des formes : il peut donc les faire varier selon son bon vouloir, introduisant ainsi un risque d'instabilité permanente dans la cité [Rancière 2000]. Les Grecs n'ont pas tenté de circonscrire ce pouvoir de faire varier les formes par un cadrage éthico-

² Platon ne semblait pas tenir les artisans en grande estime. Dans le *Phèdre*, Socrate établit une hiérarchie des âmes, de la plus céleste à la plus vile : « celui qui pratique un métier ou cultive la terre », l'artisan ou l'agriculteur donc, se trouve au septième rang, juste devant le sophiste et le tyran (*Phèdre*, 248 d-e). Toutefois, dans le *Banquet*, Socrate voit en eux, tous métiers confondus, des créateurs. Ils sont en effet « causes du passage de la non-existence à l'existence » de ce qu'ils fabriquent, « en sorte que toutes les opérations qui sont du domaine des arts sont des créations, et que sont créateurs tous les ouvriers de ces opérations » (*Banquet*, 205, b-c).

politique seulement, mais par une métaphysique. Qu'il y ait une Idée éternelle de toute chose (*eidos*), un modèle idéal qui définit ce que sont les propriétés essentielles des choses, empêche l'artisan de faire n'importe quoi. Pour Platon, le bon artisan n'est pas celui qui possède une habileté particulière, une manière astucieuse de procéder, un savoir-faire acquis par l'expérience : il est celui qui règle sa fabrication sur l'*eidos* de ce qu'il fabrique [Schiefsky 2007]. La limitation de l'*hybris* technicienne vient aussi, pour Aristote, de la matière : celle-ci n'est pas le pur principe d'indétermination que l'on croit souvent, à tort ; elle possède toujours des « formes implicites » selon le mot de Simondon [2005], ce qui empêche que n'importe quelle forme puisse lui être imposé [Schiefsky 2007]. De surcroît, la hiérarchie des activités place la *poiésis*, la production, dans une situation de moyen par rapport aux finalités ultimes de l'éthique et de la politique : celles-ci exercent un magistère sur celle-là, elles se la subordonnent. Enfin, un dernier principe de limitation est apporté par la conception organologique de la technique [Vernant 1985] : l'agir technique est contraint par les possibles de la corporéité vivante, ainsi que par la nature des besoins qui sont les siens. En résumé, la *techné* est soumise à un quadruple principe de limitation : « elle est rendue dépendante comme quadruple effet de l'idée (*eidos*) de la chose à réaliser (la maison pour le maçon), des caractéristiques de la matière à travailler (le marbre pour le sculpteur), de la commande du prescripteur (la demande du client) et de l'énergie motrice du corps de l'artisan. » [Schwartz 2008].

Or, le programme NBIC ne souscrit plus à ces principes limitants. Les limitations d'ordre formel et matériel semblent avoir complètement disparu : à l'échelle nanométrique, tout est supposé possible. Façonner le monde atome par atome : ce slogan popularisé par K. E. Drexler a défini l'idéal d'une conception ascendante (*bottom-up*) des nanotechnologies, en laissant croire que bientôt les ingénieurs seront capables de construire tout et n'importe quoi en manipulant des atomes individuels, sans jamais rencontrer de limitation imposée par des formes essentielles. Corrélativement, la matière a pu apparaître, dans cette conception ascendante, comme un réceptacle absolument passif, n'opposant aucune contrainte aux buts des ingénieurs. Par ailleurs, la cause efficiente de l'agir technique à la nanoéchelle n'est plus le corps venant limiter de fait les possibilités de l'action par sa biomécanique et sa force musculaire : le corps est si peu directement engagé dans les manipulations nanotechnologiques, que des systèmes haptiques à retour d'effort ont parfois été introduits dans les microscopes en champ proche, précisément pour restituer au manipulateur un ressenti sensori-moteur [NanoLearner, Marchi et al 2011]. Des quatre causes aristotéliennes, seule la cause finale (répondre aux grands défis de société ; satisfaire des exigences éthiques) semble par conséquent en mesure d'introduire une limitation dans

le développement des technologies convergentes. Désormais libéré de toute soumission à des principes limitants intrinsèques à l'activité productive elle-même, l'agir technique ne semble pouvoir être limité que par des considérations extérieures à celui-ci, imposées d'en haut. Selon la conception qui sous-tend les NBIC, les scientifiques et les ingénieurs ont semble-t-il vocation à « machiner » l'intégralité du réel et en le livrant sans reste au calcul – *metron*. Les ingénieurs « nano » paraissent ainsi totalement dépourvus du sens profond que les Grecs avaient du *metrion*, c'est-à-dire de la juste mesure, de la justesse et de la convenance de l'activité productive à l'égard de la chose produite³.

Le programme de convergence technologique a, il est vrai, connu des inflexions significatives durant la décennie 2000-2010, se traduisant par une certaine prise de distance à l'égard de l'ambition démiurgique radicale du rapport de Mihail Roco et William Bainbridge. Dans un rapport rendu public en 2004, la Commission européenne a ainsi défendu une conception alternative, orientée non pas vers l'amélioration tous azimuts des performances humaines mais plutôt vers « la société de la connaissance » [HLEG 2004]. La convergence y est moins définie comme un grand programme mobilisateur que comme une série de programmes de recherche sectoriels, motivés par des besoins sociaux. Il ne s'agit plus de développer une ingénierie globale du corps et de l'esprit, comme dans le rapport NBIC, mais une ingénierie pour le corps et pour l'esprit, c'est-à-dire à leur service.

La vision américaine de la convergence a également évolué, sous la plume de Roco lui-même. Dans son bilan des dix années de la *National Nanotechnology Initiative* [Roco 2011], ce dernier ne mentionne plus du tout en effet l'amélioration humaine comme vision directrice de la convergence technologique. Il explique qu'en dix ans, les nanotechnologies ont atteint une certaine maturité et que les positions extrêmes voire extrémistes, triomphalistes aussi bien que catastrophistes, ont été marginalisées. Quoi qu'il en soit, bien que le ton du bilan soit plus modéré, la convergence technologique reste le but à atteindre.

Ce diagnostic d'*hybris* technicienne dans les nanotechnologies pose cependant une grave difficulté : bien des scientifiques et des ingénieurs ne s'y reconnaîtront sans doute absolument pas ! Indubitablement, l'ingénierie nanotechnologique ne correspond pas partout, loin s'en faut, à la conception défendue aussi bien par Drexler que par le rapport NBIC. A rebours de la vision conquérante du *shaping the world atom by atom*, ou bien de la « machination » du réel dans tous les ordres de grandeur, les ingénieurs qui font usage des nanotechnologies, à des titres divers, savent

³ Sur la différence entre *metron* et *metrion*, voir par ex. Gadamer 1998

très bien qu'une ingénierie astucieuse doit plutôt adopter une attitude modeste, attentive aux « formes implicites » des matériaux à cette échelle, cherchant à tirer parti des propriétés de la matière à l'échelle nanométrique (forces électrostatiques, mouvement brownien, etc.) – au lieu de vouloir à tout prix plaquer sur elle des formes et des manières de procéder qui ne lui conviennent pas. Loin de relever d'une visée de maîtrise sans limite, les nanotechnologies réclament au contraire de subtiles négociations avec des matériaux qui se révèlent bien souvent récalcitrants. C'est aussi au demeurant ce qui ressort de l'analyse d'un domaine en plein essor depuis les années 1980 : l'ingénierie tissulaire.

II- Une conception alternative de la convergence : le foie bioartificiel.

L'ingénierie tissulaire et la conception d'organes (bio)artificiels pour suppléer des organes défaillants sont souvent présentées comme des domaines susceptibles d'être « potentialisés » (*enabled*) par les nanotechnologies [Solano-Umaña 2015]. Un tissu et plus encore un organe complet est constitué par un agencement tridimensionnel d'une ou plusieurs populations cellulaires, au sein d'une matrice extracellulaire en général vascularisée et innervée. Les interactions cellules-cellules et cellules-matrice sont cruciales : la fonctionnalité de l'organe dépend de ces interactions qui sont de nature biochimique mais aussi mécanique. Dans le cas du foie, on a affaire à des structures fonctionnelles hautement organisées en lobules. Les hépatocytes sont agencés en travées, ils présentent une polarisation particulière et bordent un espace appelé sinussoïde qui laisse passer le sang de la zone portale à la zone centro-lobulaire. Les contraintes mécaniques locales, liées à l'écoulement sanguin, ainsi que l'oxygénation varient en fonction de la localisation de l'hépatocyte dans le sinussoïde et lui confèrent des propriétés/fonctions spécifiques. Or, ces interactions opèrent à l'échelle nanométrique. L'idée de concevoir des matrices extracellulaires artificielles ou biosourcées qui reproduisent les patterns nanométriques de l'organe *in vivo*, ou bien de nanostructurer des réseaux vasculaires pour assurer les transports moléculaires (nutriments, etc.), s'est par conséquent imposée comme une perspective prometteuse. La nanolithographie ou l'électrofilage (*electrospinning*) permettent de construire à façon des supports ou des matrices nanostructurées, formant un échafaudage en 3D (*scaffold*). Les nanotechnologies peuvent aussi être utilisées pour des organoïdes, domaine en plein essor qui consiste à construire une version simplifiée d'un organe en vue de

procéder à des tests. On parle aussi d'*organs-on-chip*, d'organes sur puce, destinés notamment à l'industrie pharmaceutique afin qu'elle puisse étudier le métabolisme des médicaments et leurs effets en phase préclinique, comme complément de, ou alternative à l'expérimentation animale. Le projet multidisciplinaire en cours *Innovations for Liver Tissue Engineering* (iLite), porté par le Département Hospitalo-Universitaire HEPATINOV, est un très bon exemple de convergence technologique reposant sur une vision différente de celle des NBIC. L'objectif du projet est triple : construire un foie bioartificiel extracorporel, construire un foie transplantable (tous deux pour le traitement de pathologies hépatiques sévères), et construire un foie sur puce (pour l'étude du métabolisme hépatique des médicaments et de leurs effets sur l'organe cible). L'approche repose sur l'assemblage de briques élémentaires (organoïdes hépatiques, réseaux vasculaires et biliaires) construits séparément et intégrés dans un *scaffold*. Les différentes étapes de la construction et de l'intégration sont guidées par la modélisation *in silico*. L'une des ambitions majeures du projet est d'arriver à la construction d'un arbre biliaire : en effet, aucun dispositif bioartificiel existant à ce jour ne comporte de système assurant le drainage et l'évacuation de la bile sécrétée par les hépatocytes, or cette fonction est essentielle.

L'ambition de construire des organes bioartificiels entiers, extracorporels ou transplantables, semble en première analyse souscrire à la plus complète *hybris* technicienne : n'est-il pas question en effet de substituer à des organes défaillants des sortes de pièces de rechange, selon une vision très mécaniste du corps humain ? L'ingénierie des organes (bio)artificiels rendrait ainsi opératoire l'analogie du corps et de la machine, et rendrait idéalement concevable une substitution complète de tous les organes par leurs équivalents reconstruits. Cette visée artificialisante, illimitée dans son principe directeur, ne pourrait trouver sa limitation que dans un cadrage éthique externe, exigeant par exemple la prise en compte du vécu des patients, de leur ressenti en présence d'un artefact étranger dans leur corps, etc. Nous aurions par conséquent affaire à un magnifique exemple d'*hybris* technicienne, et à une conception de la convergence technologique orientée par la conviction que le réel dans son ensemble, dans tous les ordres de grandeurs, est manipulable et reconfigurable à volonté.

Or, l'histoire des approches du foie (bio)artificiel ne confirme pas cette analyse. La littérature distingue souvent trois grands types d'approches [Takahashi et al 1991] : les approches non biologiques, les approches biologiques et les approches hybrides. Les approches non biologiques reposent sur l'idée que l'insuffisance hépatique aiguë se traduit par des dérèglements métaboliques mesurables, notamment des concentrations anormalement élevées de toxines dans le sang. Le dispositif de suppléance hépatique doit corriger ces désordres en éliminant ces toxines. Le

premier article consacré au foie artificiel [Kiley et al 1956] décrit ainsi la transposition de la dialyse rénale au traitement des hépatites fulminantes. Par la suite, dans les années 1960, d'autres approches non biologiques sont développées : l'hémofiltration ou encore l'utilisation de charbon actif, un matériau à fort pouvoir d'adsorption capable de fixer les toxines. Les stratégies non biologiques ne sont cependant pas les seules envisagées à cette époque. Partant du constat que le foie accomplit des fonctions très complexes et globales – la détoxification donc, mais aussi la synthèse de protéines ainsi que des fonctions de transformation des substances (métabolisme) et de stockage – certains considèrent dès les années 1950 que la seule manière de traiter les hépatites fulminantes est de « brancher » les patients sur des foies d'animaux, sous la forme soit de foies intacts et maintenus vivants *ex vivo*, soit de tranches de foie, soit d'homogénats de foie [Naruse 2007]. A la fin des années 1960, la plasmaphérèse (le remplacement du plasma du patient par celui d'un donneur) est ajoutée à la panoplie des dispositifs de suppléance hépatique. Il faut attendre les années 1970 pour voir se développer d'autres approches, dites hybrides, consistant principalement à intégrer des hépatocytes dans des dispositifs artificiels. Ces approches par utilisation d'hépatocytes se sont considérablement diversifiées, surtout à partir des années 1980 (possibilité d'utiliser de nouveaux biomatériaux ; apparition de techniques de fixation des hépatocytes sur des microtransporteurs recouverts de collagène ; développement du concept de bioréacteur à base de fibres creuses, jouant le rôle de milieu favorable au maintien de la fonctionnalité des hépatocytes ; Carpentier et al 2009). Dans les années 2010, de nouvelles approches apparaissent, fondées sur l'utilisation non d'hépatocytes matures – difficiles à se procurer en quantité suffisante et très fragiles – mais de cellules souches pluripotentes humaines induites (hiPSC) ou de progéniteurs pouvant se différencier en plusieurs types cellulaires hépatiques. Dans le cas du projet iLite, les voies de différenciation des progéniteurs de la lignée cellulaire utilisée, la lignée HepaRG, sont au nombre de deux : les hépatocytes et les cholangiocytes (il s'agit des cellules épithéliales qui tapissent notamment les vaisseaux de l'arbre biliaire). L'idée est de contrôler la différenciation de ces cellules pluripotentes vers les différents types cellulaires d'intérêt, en les combinant au sein d'un bioréacteur⁴ avec des biomatériaux et des facteurs de croissance ou de différenciation. Il est attendu que les types cellulaires s'auto-organisent pour former des structures 3D appelées sphéroïdes et se différencient mieux et plus rapidement, dans cet environnement complexe, pour atteindre des fonctions aussi proches que possible des cellules matures. Il s'agit par conséquent dans iLite d'amener les cellules utilisées le plus près possible du stade hépatocytaire ou cholangiocytaire. Les

⁴ Il s'agit d'une enceinte confinée dans laquelle on peut contrôler/piloter l'environnement chimique et physique

sphéroïdes sont intégrés dans des billes d'alginate (il s'agit d'un biopolymère choisi pour ses propriétés mécaniques intéressantes, et que l'on peut fonctionnaliser à l'échelle nanométrique par le greffage spécifique de molécules d'intérêt). Ces billes sont alors mises en suspension dans le bioréacteur.

La reconstruction cellule par cellule d'un organe aussi complexe que le foie étant encore à ce jour totalement hors de portée, les approches ascendantes calquées sur le principe de la manufacture moléculaire de Drexler (il faudrait plutôt dire ici « manufacture cellulaire ») sont d'emblée disqualifiées : dans le projet iLite par exemple, il s'agit plutôt de construire des *building blocks* séparément – sous-types de tissus hépatiques, réseau vasculaire, arbre biliaire – et de les assembler après coup. Or, si cette approche semble à première vue raviver une approche *partes extra partes* d'inspiration cartésienne, en réalité ce n'est pas le cas, ce que démontre la mise en perspective historique de la démarche d'ensemble d'iLite. En effet, les approches des années 1950 à 1970 visaient prioritairement à suppléer à une série de fonctions normalement accomplies par le foie quand il est sain. Les stratégies actuelles visent plutôt à suppléer un organe défaillant caractérisé par une architecture 3D hautement spécifique. La différence entre *suppléer* un organe et *suppléer* à des fonctions accomplies par cet organe peut paraître ténue, elle est en réalité essentielle : dans le second cas, il s'agit de concevoir un dispositif capable d'accomplir certaines fonctions identifiées comme étant celles du foie. L'organe est une sorte de petite machine. Dans le premier cas, il s'agit de concevoir un dispositif qui doit reproduire au plus près l'organisation du foie. D'une approche à l'autre, la relation de priorité entre structure et fonction se trouve inversée : les premières tentatives priorisaient la fonction, il s'agissait de mettre au point un dispositif artificiel ou hybride capable d'y suppléer ; les approches actuelles priorisent plutôt l'organisation (la structure) et ses propriétés (biochimiques, mécaniques, etc.), la fonction devant découler de celles-ci. Il est certes possible de soutenir que, dans les deux cas, l'organe est vu comme une machine ; toutefois, ce n'est pas du tout le même concept de machine qui est mobilisé : dans le cas de la suppléance à des fonctions défaillantes préalablement identifiées, l'organe est conçu comme une machine définie par les fonctions qu'elle doit accomplir ; dans le cas de la construction d'un organe bioartificiel, l'organe est vu davantage comme un système complexe défini avant tout par des propriétés topologiques, biochimiques et mécaniques très spécifiques. Cette distinction est bien traduite par les concepts simondoniens d'abstraction et de concrétisation [Simondon 2012] : l'ingénieur qui procède abstraitement cherche à tout prix à

réaliser une ou des fonctions prédéfinies ; l'ingénieur qui pense concrètement cherche plutôt à créer l'environnement qui permettra à la machine d'assurer ses propres conditions de fonctionnement.

Il convient en outre de bien distinguer, dans le cadre de la visée de suppléance de l'organe (et non de suppléance « à » des fonctions de l'organe), entre deux conceptions extrêmement différentes. La première conception consiste à récupérer dans le vivant les éléments fonctionnels du foie : les types cellulaires et en particulier les hépatocytes matures, mais aussi la matrice extracellulaire biologique préalablement décellularisée (c'est-à-dire nettoyée de toutes ses cellules) avant de pouvoir y ensemer les cellules. L'alternative à la décellularisation de l'organe est de construire artificiellement une matrice extracellulaire biomimétique, souvent à partir de collagène.

La seconde conception consiste, comme dans le projet iLite, à utiliser non des hépatocytes matures, mais des progéniteurs, et à créer un environnement favorisant leur maturation finale. Par opposition à une stratégie de pure fabrication *partes extra partes* d'inspiration cartésienne, les deux conceptions évoquées ici relèvent bien de ce que Raphaël Larrère avait identifié comme une démarche de « pilotage de processus naturels », par opposition à une définition de l'activité technique comme « fabrication » [Larrère 2002]. Dans la première conception (récupération d'éléments déjà constitués et fonctionnels du foie), le pilotage porte sur les conditions nécessaires au maintien de la viabilité et de la fonctionnalité des cellules matures dans un microenvironnement contrôlé ; dans la seconde conception, le pilotage porte sur le processus de différenciation des progéniteurs et sur leur auto-organisation 3D, dans un microenvironnement également contrôlé. La différence peut sembler minime, elle est cependant bien réelle. La première conception consiste à concevoir le foie bioartificiel à partir d'éléments déjà fonctionnels, le problème étant de les intégrer, de les faire interagir et de les faire coopérer. La seconde voie du pilotage repose sur l'idée qu'un organe est un système issu d'une genèse à partir d'un état, ou d'une situation, dans laquelle ses composants fonctionnels ne sont pas préconstitués. Le projet iLite est un mixte des deux.

Cette dualité de stratégies d'ingénierie peut au demeurant se traduire par les concepts respectivement d'hylémorphisme pour caractériser la première conception, et d'individuation pour caractériser la seconde, que Simondon [2005] avait mis en tension. L'hylémorphisme est la doctrine métaphysique selon laquelle toute réalité est issue de la rencontre entre une forme et une matière. L'approche consistant, soit à décellulariser une matrice et à la réensemencer, soit à fabriquer une matrice à base de biopolymère pour y déposer les types cellulaires d'intérêt, relève de

l'hylémorphisme : il s'agit d'orienter l'auto-organisation des cellules en leur imposant une forme prédéfinie. Il convient de souligner toutefois que ces approches par *scaffold* biomimétique ont considérablement évolué depuis les années 1980. Progressivement a émergé l'idée de fonctionnaliser des biopolymères de façon à ce qu'ils soient reconfigurés par les cellules à mesure que celles-ci prolifèrent et s'auto-organisent : dans ce cas, la distinction entre la forme et la matière se brouille, la matière (les cellules) se guidant sur une forme qu'en retour elle constitue elle-même, par réagencement du polymère.

L'individuation désigne, quant à elle, le processus par lequel tout être individué, quel qu'il soit (comme un organe par exemple), est issu d'une genèse à partir d'un système de réalité où rien de ce qui constitue cet être individué n'est donné à l'avance – un système de réalité préindividuelle comme dit Simondon. Le processus de morphogenèse du foie est contemporain du processus par lequel se constituent les composants du foie : c'est le même processus. Le projet iLite relève d'une combinaison des deux approches hylémorphique et par individuation. Comme déjà dit, il est en effet question dans le projet d'amener les progéniteurs le plus près possible de l'état hépatocytaire dans le gel d'alginate : ce sont donc des éléments déjà partiellement fonctionnels qui sont utilisés, ce qui laisse penser qu'iLite reste tributaire d'une stratégie plutôt hylémorphique. Toutefois, l'objectif est bien d'arriver à intégrer dans l'alginate des cellules capables de s'auto-organiser en sphéroïdes tout en continuant de se différencier et de proliférer. La concomitance des deux processus de différenciation et d'auto-organisation 3D indiquerait alors qu'un processus d'individuation est à l'œuvre.

III-Vers une (nano)ingénierie de la convenance et du soin

A partir de ce bref aperçu historique sur la (bio)construction hépatique, il est possible de tirer trois enseignements concernant l'utilisation qui est faite des nanotechnologies dans ce domaine.

Premièrement, il n'y a pas beaucoup de sens à parler de façon générale de l'utilisation des nanotechnologies dans l'ingénierie du foie bioartificiel. Tout dépend de la stratégie adoptée. Les approches par encapsulation d'hépatocytes matures d'origine xénogénique (hépatocytes de porc, de singe, de chien, etc.) ou homologues (humain) pourront tirer profit de nanotechnologies pour la structuration et la fonctionnalisation des

biomatériaux. Les approches priorisant la fonction de détoxification pourront tirer parti des structures nanoporeuses. Les approches bioartificielles consistant à « faire pousser » (même incomplètement) les éléments fonctionnels de l'organe dans des bioréacteurs utiliseront les technologies de *nanopatterning* pour le design de matrices extracellulaires 3D nanostructurées. Les nanotechnologies n'orientent pas le domaine : elles sont sous-déterminées par rapport à lui.

Deuxièmement, l'histoire du foie artificiel se révèle être non pas l'histoire d'une « science appliquée » – selon une conception linéaire du progrès allant de la connaissance scientifique vers les applications pratiques – mais celle de croisements successifs de filières techniques largement indépendantes (les biomatériaux, la culture cellulaire, la cryoconservation, la modélisation, etc.). La convergence qui a lieu dans le domaine de la bioconstruction hépatique ne correspond pas du tout à celle défendue par le programme NBIC : il s'agit beaucoup plus de saisir des opportunités et d'intégrer progressivement des compétences techniques, que de rechercher une vision unifiée du réel dans tous les ordres de grandeur. Les exemples abondent et iLite en fournit plusieurs.

Le comportement des hépatocytes, *in vivo* et *ex vivo*, n'est pas encore complètement compris. Le processus de différenciation des progéniteurs en hépatocytes et cholangiocytes non plus. Les cellules de la lignée HepaRG présentent des avantages (elles s'auto-organisent dans les billes, ce que ne font pas par exemple les cellules iPS), mais elles présentent aussi une limite importante : elles ne peuvent pas être, pour des raisons réglementaires, utilisées sur des patients humains, y compris lorsque le sang n'est pas directement en contact avec elles. En cas de succès du protocole, il faudra par conséquent tout recommencer en utilisant des cellules validées par les autorités de régulation. Par ailleurs, les premières manipulations effectuées dans la partie du projet consacrée à la mise au point des bioréacteurs, ont montré des résultats inattendus : les billes d'alginate, pourtant bien caractérisées, se sont dégradées, pour des raisons qui restent à déterminer. La difficulté vient aussi des modèles animaux. Il est notoire que l'extrapolation aux humains des résultats validés sur des animaux est particulièrement délicate et sujette à caution. De surcroît, compte tenu de la difficulté à se procurer des cellules en grande quantité ainsi que des coûts engendrés, iLite prévoit des tests sur des petits animaux (des rats) et non sur des gros comme le porc. Il ne peut s'agir que d'une première phase, en cas de résultats concluants les tests devront être reproduits sur les gros animaux, dans le cadre d'un nouveau protocole et, sans doute, avec de nouvelles difficultés. Sans compter que pour faire les tests sur les petits animaux, il a fallu réduire en taille les composants déjà disponibles sur le marché et utilisés dans des dispositifs

existants d'épuration extracorporelle, de type dialyse hépatique (pratiquée en routine clinique), et mobiliser pour cela des industriels acceptant de fournir ces composants miniaturisés.

En résumé, la mise au point des bioréacteurs – qui n'est qu'une partie du projet iLite – témoigne d'une démarche de convergence technologique qui ressemble beaucoup moins à la marche triomphale des NBIC, qu'à une activité de négociation délicate avec des biomatériaux qui perdent leurs propriétés, avec des cellules capricieuses, avec des réglementations contraignantes, avec des animaux qui n'ont jamais la stabilité attendue des modèles, avec des industriels, avec des médecins qui finalement ne savent peut-être pas si clairement que cela quelles sont exactement les performances que devrait avoir le dispositif bioartificiel.

Troisièmement, et corrélativement, les approches les plus récentes ne souscrivent pas du tout à la vision d'une ingénierie en possession de la loi générale de ce qu'il s'agit de reconstruire (le foie biologique). On ne connaît pas toutes les fonctions du foie, et on ne sait pas comment le vivant s'y prend pour générer un foie. Les partenaires du projet iLite contournent la difficulté en se donnant à eux-mêmes une règle de conception à partir d'un cas particulier (fourni par la modélisation), et s'assurent au maximum de la convenance de cette règle avec la règle générale, et inconnue à ce jour donc, qui régit la morphogenèse et la physiologie du foie biologique. Cette convenance est approchée, pas à pas, par comparaison du modèle et des données expérimentales. Dans la terminologie philosophique (kantienne), un jugement auquel le cas particulier ainsi que la règle générale sont donnés est appelé jugement déterminant : il consiste à subsumer le cas particulier sous la règle connue. Un jugement auquel seul le cas particulier est donné, mais non la règle générale, est appelé jugement réfléchissant : la faculté de juger réfléchissante se donne à elle-même la règle de généralisation empirique. Les ingénieurs du foie bioartificiel pratiquent ainsi une forme de jugement réfléchissant, de prudence réflexive qui les amène à exercer un contrôle minutieux de leur démarche par référence aux caractéristiques topologiques (cause formelle) et physiologiques (cause matérielle) de ce qu'ils cherchent à reconstruire.

En outre, le critère ultime pour la validation de la démarche réside dans la capacité du futur foie bioartificiel extracorporel à empêcher la survenue du coma suite à une hépatite fulminante chez un(e) patient(e) : autrement dit, l'ingénieur n'est pas préoccupé uniquement par la validité analytique de son dispositif (le dispositif assure-t-il comme il faut ses fonctions de détoxification, de synthèse de protéines, de régulation, de transport et d'écoulement ?), mais aussi par sa validité clinique (combien de temps le dispositif réussit-il à stabiliser un patient ?). Il n'est pas

question à ce jour, et sans doute pour longtemps encore, de viser la mise au point d'un foie bioartificiel qui puisse concurrencer la greffe hépatique : dans les cas les plus graves, où le foie ne se régénère pas ou pas assez vite, celle-ci reste le traitement de référence. La modestie semble de rigueur. Dans ce contexte, l'objectif n'est pas de construire le dispositif optimal, le meilleur possible, mais un dispositif capable de couvrir le délai d'attente entre la prise en charge et la greffe. Cette visée du soin n'est pas extérieure à la démarche d'ingénierie : elle l'oriente en faisant rechercher les spécifications techniques qui souscriront aux contraintes, organisationnelles mais aussi réglementaires, du système de soin. Certes, cette préoccupation pour le soin, inscrite dans la démarche d'ingénierie elle-même, ne couvre pas tous les problèmes. Une ingénierie peut être orientée par la finalité du soin, cela ne garantit pas de facto que le dispositif sera utilisé de façon appropriée c'est-à-dire mis au service d'une démarche passant par un jugement contextuel, réfléchissant, capable d'appréhender la situation de soin dans sa globalité. Comme le pensaient les Grecs, en la matière seul l'usager est juge, c'est-à-dire le médecin et, in fine, la/le patient(e).

Conclusion

En résumé, le plus grand reproche que l'on peut adresser au discours des NBIC est qu'il a livré une vision totalement erronée de l'ingénierie et de la convergence technologique telle qu'elles se pratiquent effectivement. Loin d'être ce conquérant qui progresse avec la sécurité de qui possède la règle générale du réel dans son intégralité, l'ingénieur fait plutôt l'épreuve d'une incomplétude, par le bas et par le haut. Par le bas, elle/il ne connaît justement pas la loi générale de morphogenèse et d'organisation de l'objet à reconstruire, et son matériau (les cellules) se révèle difficile à maîtriser. Par le haut, son activité s'insère dans un tout plus vaste dont elle/il n'a pas toujours la clé : le système de soin, et in fine les patient(e)s en chair et en os. L'ingénierie des organes bioartificiels semble ainsi beaucoup moins animée par l'esprit de conquête, que par une exigence de juste appréciation et d'une recherche de convenance (au sens de ce qui convient, compte tenu de leurs besoins et exigences propres, aussi bien aux cellules qu'aux médecins et aux patients). En somme, cette ingénierie n'est pas si étrangère que cela à la prudence des Grecs et, de ce fait, elle contribue peut-être à inscrire la convergence technologique dans un horizon qui n'est pas du tout celui du programme NBIC, et qui consiste à adopter une attitude de *metrion* plutôt que de *metron*.

Remerciements aux partenaires du projet de Recherche Hospitalo-Universitaire RHU Ilite - Innovations in Liver Tissue Engineering, financé dans le cadre du PIA (ANR16-RHUS-0005)

Références

Bensaude-Vincent, Bernadette, Guchet, Xavier [2007] Nanomachine: One Word for Three Different Paradigms. *Techné: Research in Philosophy and Technology*, 11 (1), 71-89.

Bensaude-Vincent, Bernadette [2011] Materials as Machines, dans Carrier, Martin, Nordmann, Alfred (ed.) *Science in the Context of Application*. Dordrecht: Springer Dordrecht, 101-111.

Carpentier, Benoît et al [2009] Artificial and bioartificial liver devices: present and future. *Gut*, 58, 1690-1702

Drexler, Karl Eric [1986]. *Engines of Creation. The Coming Era of Nanotechnology*. New York: Anchor Books. Trad. fr. *Engins de création : l'avènement des nanotechnologies*. Paris, Vuibert, 2005

Gadamer, Hans- Georg [1998] *Philosophie de la santé*. Paris, Grasset-Mollat.

High-Level-Group of Experts (HLEG) [2004]. Foresighting the New Technology Wave. *Converging Technologies – Shaping the Future of European Societies*, (appelé rapport CTEKS)

Kiley, John et al. [1956] Removal of Blood Ammonia by Hemodialysis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 91(3), 489-90

Larrère, Raphael [2002] Agriculture : artificialisation ou manipulation de la nature ? *Cosmopolitiques*, n°1.

Marchi, Florence et al [2011]. Le concept du NanoLearner : Les mains dans le Nanomonde de l'Université vers le grand public. *Journal sur l'enseignement des sciences et technologies de l'information et des systèmes*, EDP Sciences, 9

Naruse, Katsutoshi et al [2007] Artificial and bioartificial liver support: A review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *World J Gastroenterol*, 13(10):1516-21

Rancière, Jacques [2000] *Le Partage du sensible : esthétique et politique*. Paris, La Fabrique.

Roco, Mihail C, Bainbridge William S. [2003] *Converging Technologies for Improving Human Performance. Nanotechnology, Biotechnology, Information Technology and Cognitive Science*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

Roco, Mihail C. [2011] The Long View of Nanotechnology Development: The National Nanotechnology Initiative at 10 Years, *Journal of Nanoparticle Research*, 13, 427-445.

Schiefsky, Mark [2007]. Art and Nature in Ancient Mechanics. In Bensaude-Vincent B., Newman W. R. (Ed). *The Artificial and the Natural. An Evolving Polarity*. Cambridge: The MIT Press, 67-108.

Schwartz, Yves [2008] Le travail dans une perspective philosophique, *Ergologia*, n°0, 121-154.

Simondon, Gilbert [2005] *L'Individuation à la lumière des notions de forme et d'information*. Grenoble, Jérôme Millon,

Simondon, Gilbert [1958] *Du mode d'existence des objets techniques*. Paris, Aubier, 2012.

Solano-Umaña, Victor et al [2015] The new field of nanomedicine, *International Journal of Applied Science and Technology*, 5(1), 79-88.

Takahashi, T. et al [1991]. Artificial Liver. State of the Art. *Digestive Diseases and Science*, 36(9), 1327-40.

Vernant, Jean-Pierre [1965], Remarques sur les formes et les limites de la pensée technique chez les Grecs, in *Mythe et pensée chez les Grecs. Etudes de psychologie historique*, Paris, Éditions La Découverte, 1985, 302-322.