

HEALSHAPE

Imprimer pour régénérer

La start-up Healshape a développé un dispositif médical innovant pour la reconstruction mammaire. Dans un futur proche, les femmes qui ont subi une mastectomie suite à un cancer pourraient se voir implanter une matrice imprimée en 3D, qui permettra à leur sein de se régénérer naturellement.



À gauche Audrey Cherblanc, cheffe de projet scientifique, ingénieure Développement ; au centre Baptiste Godet, chef de projet, ingénieur Développement ; à droite Sophie Brac de La Perrière, présidente de Healshape

© Inserm/François Guénet

Chaque année, un cancer du sein est diagnostiqué chez plus de 58 000 femmes en France, et 2 millions de femmes dans le monde. Parmi elles, 40 % subissent une mastectomie, c'est-à-dire l'ablation du sein. Cette opération est souvent vécue comme une mutilation, dont l'impact psychologique peut être fort et durable. La reconstruction mammaire permet certes de retrouver la forme initiale de la poitrine, mais seules 30 % des patientes ayant enduré une mastectomie y ont recours. Et ce, malgré une prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie – hors dépassement d'honoraires de certains établissements. La cause de cette répugnance ? Les techniques de reconstruction actuelles sont très contraignantes, et d'autant plus pénibles à affronter après l'épreuve du cancer.

Le retour du bistouri

Trois solutions, exclusivement chirurgicales, sont actuellement proposées aux patientes. La première consiste en l'implantation d'une prothèse synthétique qui doit être remplacée tous les 10 à 15 ans, à l'occasion d'opérations supplémentaires. La seconde est la technique du *lipofilling* : on prélève de la graisse sur une autre partie du corps, comme la cuisse ou l'abdomen, afin de l'injecter au niveau de la région mammaire. Mais 30 à 50 % de la graisse réinjectée se résorbe à terme ; pour obtenir

un résultat satisfaisant, trois à cinq interventions chirurgicales s'avèreront donc nécessaires. Enfin, une dernière option consiste à utiliser un « lambeau » – un tissu vascularisé contenant de la peau, de la graisse et parfois du muscle – prélevé sur la patiente puis implanté en lieu et place du sein. In fine, ce prélèvement crée une seconde mutilation, après la mastectomie. Aujourd'hui, la start-up Healshape, créée en 2020 par six fondateurs, dont Luciano Vidal, chirurgien plasticien, travaille à proposer une quatrième voie aux patientes : une solution faisant appel à l'impression 3D, qui offrirait les avantages des techniques actuelles tout en écartant nombre de leurs inconvénients.

Une ambition instantanée

Originaire d'Argentine, Luciano Vidal, aujourd'hui chercheur à la Rapid Manufacturing Platform à l'École centrale de Nantes, est spécialisé en reconstruction. Il a exercé à Buenos Aires et en Espagne jusqu'en octobre 2014, avant de rejoindre l'hôpital Henri-Mondor (AP-HP) à Créteil. C'est en octobre 2015 qu'il rejoint l'unité nantaise Sarcomes osseux et remodelage des tissus calcifiés. De 2016 à 2019, il y mène une thèse de biotechnologie sur la fabrication de prothèses vascularisées et personnalisées. Le médecin ainsi que toute une équipe constituée de spécialistes de la bioimpression et d'une

pharmacienne experte en réglementation décident alors de se lancer dans une aventure entrepreneuriale... suite à une rencontre très particulière, début 2019, avec Sophie Brac de La Perrière. Issue de HEC, cette cadre expérimentée en *business development* a passé 16 années au sein de Sanofi, dont 9 chez Sanofi Pasteur, et nourrit l'envie de créer sa propre entreprise. « Nos chemins se sont croisés au printemps. Nous nous sommes mis d'accord pour travailler ensemble durant l'été, et en janvier 2020, nous lançons Healshape », raconte celle qui est alors nommée dirigeante de la start-up. Un coup de foudre professionnel. Mais pour décoller, l'équipe a besoin d'argent. Les fondateurs mettent 80 000 euros au capital, ce qui s'avère insuffisant vu l'ambition des recherches à mener. « Le principal enjeu était au départ de décrocher un soutien financier. Nous l'avons obtenu de Pulsalys, une société d'accélération du transfert de technologies (SATT) de Lyon - Saint-Étienne », indique Sophie Brac de La Perrière. Entre la SATT et le concours i-Lab, dont ils sont

❖ SATT. Les sociétés d'accélération du transfert de technologies ont pour objectifs la valorisation de la recherche académique et l'amélioration du processus de transfert de technologies vers les marchés socioéconomiques.

❖ Concours i-Lab. Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprise les plus innovants

Luciano Vidal : unité 1238 Inserm/Université de Nantes

lauréats en 2020, Healshape a bénéficié de financements et de subventions de près d'un million d'euros.

« Au tout début, nous souhaitions créer un greffon *in vitro*, c'est-à-dire bioimprimer l'encre développée par Healshape avec les cellules de la patiente, les laisser mûrir pour régénérer les tissus *in vitro*, puis les greffer. Mais cette idée s'est révélée extrêmement complexe à concrétiser d'un point de vue réglementaire : la technique correspondait à un médicament de thérapie innovante – dont le développement et le prix final sont très coûteux. Son élaboration n'était guère plus simple, puisqu'il fallait extraire et cultiver les cellules de la patiente », explique la dirigeante. Au cours de l'année 2020, l'équipe affine son plan de développement et opte pour une solution moins complexe : un dispositif médical. « Aujourd'hui, nous mettons au point une matrice tridimensionnelle imprimée à partir d'un hydrogel, qui reproduit l'anatomie de la patiente, explique Luciano Vidal. Le chirurgien l'implante et y transfère de la graisse, comme pour un lipofilling, ce qui permet de fournir la source cellulaire de la patiente au dispositif. La matrice agit alors comme un

↓ Impression 3D de la bioprothèse mammaire par la machine BAB (Bio Assembly Bot)



© Inserm/François Guineet

support de régénération : ses caractéristiques cellulaires, très proches de celles du tissu humain, incitent les cellules à recréer du tissu adipeux. » Ensuite, la matrice se résorbera seule, sans intervention, laissant un sein parfaitement formé. Ce procédé réduit les inconvénients caractéristiques des solutions actuelles de reconstruction mammaire. « La prothèse donne le volume désiré au sein, précise le chirurgien. Elle est naturelle et disparaît sans laisser de traces, une fois que les tissus se sont vascularisés. On évite ainsi une chirurgie complexe pénible pour la patiente, mais aussi inquiétante pour le chirurgien. Ici, ce dernier n'est pas déstabilisé par la nécessité de maîtriser une nouvelle technique, puisqu'il s'agit simplement de combiner deux interventions qu'il connaît – la pose de prothèse et le lipofilling », précise Luciano Vidal.

Préparer l'avenir

Ce dispositif médical a déjà obtenu de belles preuves de concept *in vitro* et *in vivo* en 2020. L'entreprise mène actuellement des essais précliniques et souhaite démarrer ses essais cliniques dans deux ans. Dans le même temps, elle prépare une levée de fonds, dont le montant nécessaire est évalué à 6 millions d'euros, afin d'aller jusqu'à la réalisation d'une preuve de concept chez l'humain. La start-up portera-t-elle le produit jusqu'à sa commercialisation, ou passera-t-elle la main à une entreprise plus importante ? Sophie Brac de La Perrière ne rejette aucune possibilité. « Nous avons un seul objectif : que le produit voie le jour, et qu'il puisse être accessible au plus grand nombre de patientes possible. Nous souhaitons obtenir le marquage CE d'ici 2026 et, dans la foulée, l'autorisation de mise sur le marché américain », affirme-t-elle. L'ambition de Healshape est de s'adresser tout d'abord aux femmes qui sont attirées par le concept de prothèse « naturelle », en primo implantation ou en remplacement d'une prothèse synthétique. Puis, de toutes les femmes qui ont subi une mastectomie. « Nous souhaitons que le produit soit accessible, et surtout qu'il soit remboursé. Pour cela, nous visons un prix équivalent à trois fois celui d'un modèle de prothèse

→ Luciano Vidal, cofondateur et président de Healshape



© Galt, privée

mammaire actuel », précise la dirigeante. L'horizon ? L'adoption du dispositif par 60 000 patientes en Europe et aux États-Unis, dès 2030.

Pascal Nguyen

RETOUR SUR...

Enyo Pharma avance contre l'hépatite B chronique

Au printemps 2016, nous avons rencontré les fondateurs de la *spin-off* de l'Inserm Enyo Pharma, créée en 2014 ; ils venaient de lever 22 millions d'euros. L'entreprise s'attèle maintenant à développer des candidats médicaments innovants contre le virus de l'hépatite B chronique et la stéatose hépatique non alcoolique (NASH). Preuve que ces traitements sont prometteurs, l'entreprise a levé 40 millions d'euros en juin 2018 – de quoi lancer des études cliniques de phase 2. Sa première molécule, le Vonafexor (EYP001), semble bien engagée, puisque des résultats intermédiaires publiés en juillet dernier présentent des données de preuve de concept positives contre l'hépatite B chronique.

* voir S&S n° 30, Entreprendre « Des stratégies innovantes contre l'hépatite B et la grippe », p. 40-41