

## LES TRANSVERSALES SANTÉ de Paris Technopole

*Synthèse du Mardi 11 avril 2006*

### ***Les succès du transfert interdisciplinaire***

Les avancées médicales proviennent souvent de l'ouverture aux autres cultures scientifiques. A partir de trois exposés scientifiques commentés « sur le vif » par **Alain Fischer**, professeur d'immunologie à l'université Paris 5, chef du service « Immunologie et hématologie pédiatriques » à l'hôpital Necker-Enfants malades, et directeur de l'unité Inserm 429 « Développement normal et pathologique du système immunitaire », ce débat visait à discuter comment l'interpénétration de disciplines a priori sans connexions, telles l'astronomie, l'acoustique, la biologie moléculaire et la médecine peut être la source d'innovations pour la santé.

#### → De l'astronomie à la médecine

**José-Alain Sahel** est l'un des artisans d'un projet mené en commun par des astronomes, des physiciens, des biologistes et des médecins afin de mettre au point un instrument qui pourra visualiser une à une les cellules de la rétine, c'est-à-dire faire de l'imagerie rétinienne à haute résolution. Professeur d'ophtalmologie à la faculté de médecine Pierre et Marie Curie (Université Paris 6), directeur du laboratoire de Pathobiologie moléculaire et cellulaire de la rétine (Unité 592 Inserm / Université Paris 6), J.A. Sahel est aussi un clinicien : il est chef de service au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts et à la Fondation Ophtalmologique Rothschild.

Le tissu rétinien est la seule partie du cerveau visible avec une instrumentation élémentaire, explique-t-il. Il comprend des milliards de neurones. Les plus importants sont les photorécepteurs dont la fonction est de capter la lumière et de la transformer en signal électrique. Or deux grands types de pathologies frappent ces photorécepteurs et sont à l'origine de la majorité des cécités dans les pays industrialisés : les unes sont liées au vieillissement, les autres sont d'origine génétique. Par exemple, dans les rétinopathies pigmentaires (qui touchent 40 000 personnes en France, 150 000 personnes en Europe), ce sont d'abord la vision périphérique et la vision de nuit qui sont touchées avec la mort des bâtonnets, par suite de nombreuses mutations génétiques ; puis la vision centrale se rétrécit progressivement jusqu'à la cécité, au fur et à mesure que les cônes dégèrent.

L'enjeu médical est de développer des thérapeutiques capables de protéger ces cellules rétinienne. Cela implique de pouvoir valider ces thérapeutiques chez l'animal et chez l'homme de façon fiable, reproductible et rapide, dont de pouvoir observer et compter les photorécepteurs. Il faut également, grâce à des tests, pouvoir établir des corrélations entre l'état de la rétine et ce que le patient voit exactement. Tout cela implique de trouver un moyen de quantifier les photorécepteurs, d'en analyser la densité et de la comparer périodiquement. C'est là qu'interviennent les astronomes.

**François Lacombe**, astronome associé à l'observatoire de Paris Meudon et directeur scientifique de la société Mauna Kea Technologies (Paris) coordonne le « projet œil », dont le lancement à la fin des années 1990 doit beaucoup à plusieurs chercheurs : Pierre Léna, Claude Boccara, Jean-François le Gargasson et Sacha Loiseau. Ce projet rassemble aujourd'hui une dizaine de partenaires académiques et industriels.

Compter les cellules rétinienne est un vrai défi, raconte François Lacombe, car l'œil est un système optique très imparfait qui nous empêche de voir la rétine : les défauts de la cornée et du cristallin, le film lacrymal créent des aberrations optiques en perpétuel changement. A cela s'ajoutent les mouvements de l'œil qui déplacent constamment le champ observé : les images formées par un instrument souffrent donc de déplacements et de distorsions aléatoires.

Le seul moyen d'éviter les solutions invasives et traumatiques d'observation microscopique de la rétine consiste à compenser les aberrations créées par l'œil. C'est le rôle de l'optique adaptative, une discipline qui, appliquée à l'astronomie, a permis de contrebalancer les effets des turbulences atmosphériques sur la propagation des rayons lumineux afin d'observer avec netteté le ciel. Le principe est le suivant : un miroir déformable et un analyseur de surface d'onde compensent en temps réel les aberrations optiques et permettent de corriger les images instantanées formées.

Un instrument de démonstration dérivé de l'optique adaptative est installé depuis un an au centre d'investigations cliniques (CIC) des Quinze-Vingts, explique François Lacombe. Il sert à examiner des patients volontaires, en collaboration avec les cliniciens. En accumulant les images de plusieurs champs de la rétine, on peut les combiner de manière à reconstituer une carte rétinienne. L'étape suivante, en cours de réalisation, vise à combiner l'optique adaptative avec la « tomographie plein champ par cohérence optique », ou OCT plein champ, une méthode développée à l'Ecole supérieure de physique et de chimie industrielles (ESPCI). L'appareil qui en sera issu sera capable de réaliser une tomographie à haute résolution de la rétine.

Le projet s'inscrit dans la logique du projet de l'Institut de la vision, dont les travaux vont commencer en mai 2006 avec l'objectif d'une ouverture fin 2007, précise José-Alain Sahel. Cet institut de 11 000 m<sup>2</sup>, dont 6 000 dédiés à la recherche, souhaite associer recherche de laboratoire, recherche clinique et recherche industrielle, sans frontières réelles, mais en faisant appel à des compétences complémentaires. Il sera partenaire de différentes entreprises dans le pôle de compétitivité Meditech.

### → Des ondes acoustiques pour voir et soigner

**Jacques Souquet** est un spécialiste de l'imagerie par ultrasons, co-fondateur et président de la société SuperSonic Imagine, à Aix-en-Provence. Cette société, fondée en avril 2005, développe un nouveau système échographique fondé sur la mesure de l'élasticité des tissus, ou élastographie. La première application du système est la détection de tumeurs du sein, comparable à une micro-palpation à haute résolution ; des essais cliniques sont menés en

collaboration avec deux sites français (Institut Curie, Institut Lacassagne de Nice) et deux sites américains (universités de Denver et de Chicago).

L'élastographie ultrasonore, développée à l'ESPCI, utilise l'émission dans les tissus d'ondes dites de cisaillement – par opposition aux ondes ultrasonores classiques, dites de compression. La vitesse de propagation des ondes est directement proportionnelle au coefficient élastique du tissu. Des tests ont montré que la génération d'une série d'impulsions de cisaillement envoyées à des cadences plus rapides que la vitesse de propagation de l'onde dans le tissu (1 à 2 mètres seconde) permet de visualiser précisément les zones anormales, moins élastiques. La technique peut être couplée à des techniques de traitement telles que les ultrasons focalisés de haute intensité (UFHI ou HIFU) afin d'en évaluer l'efficacité via la mesure du degré de nécrose locale obtenue.

La technique pourrait s'appliquer également à la détection d'autres cancers (prostate notamment) et aussi à l'étude de la dynamique de contractilité du muscle cardiaque en réponse à une thérapie, ou à la détection de plaques d'athérome des vaisseaux sanguins. Pour Jacques Souquet, il s'agit là d'une « technologie de rupture » qui pourrait participer à la « reconstruction medtech » en France.

### → L'imagerie moléculaire et le criblage pharmacologique

Une troisième illustration du transfert entre disciplines nous est donnée par **Bertrand Tavitian**, directeur du laboratoire d'imagerie de l'expression des gènes, au Service hospitalier Frédéric Joliot (CEA), à Orsay. B. Tavitian coordonne également le Réseau européen d'excellence Emil (Laboratoires européens d'imagerie moléculaire) et le projet « Imagerie de la vectorisation d'oligonucléotides pour la thérapie anti-tumorale » du Cancéropôle Ile-de-France.

Globalement, l'imagerie moléculaire consiste à reconnaître ce qui est exprimé via le codage des bases de l'ADN dans un organisme vivant. Pour distinguer une cellule tumorale, on s'intéresse ainsi aux déterminants moléculaires de surface cellulaire car ce sont eux qui sont en première ligne dans les anomalies du cancer. Cette technologie a quatre objectifs fondamentaux : pouvoir décrire au plan moléculaire le développement normal ou pathologique au cours du temps ; mesurer l'efficacité des thérapies de façon précoce ; développer de nouveaux biomarqueurs pertinents ; et aider à cibler et vectoriser les thérapies.

L'imagerie moléculaire est par nature une technologie d'interface associant chimie (radio chimie, chimie de fluorescence, utilisation de semi-conducteurs), biochimie, biologie moléculaire, mais aussi physique (détection des signaux) et mathématiques (traitement du signal). Elle est complétée désormais par la mise au point de modèles animaux qui servent de « systèmes rapporteurs » caractérisant une pathologie ou les effets d'un traitement et qui permettent de visualiser des mécanismes intracellulaires très fins.

Classiquement, la technique sert à évaluer la délivrance de molécules thérapeutiques, par exemple au niveau cérébral, puisque l'on peut visualiser par micro-TEP (micro-tomographie par émission de positons) dans quelle mesure le composé pénètre dans tel tissu. La précision quantitative est identique à celle des dosages sanguins

Pendant, la vraie rupture technologique apportée par l'imagerie moléculaire est le « criblage pharmacologique », précise Bertrand Tavitian : elle permet de passer de techniques de sélection de candidats médicaments in vitro à une sélection in vivo. En effet, certaines de ces techniques sont considérées comme suffisamment non invasives pour être

utilisées pour un criblage in vivo, directement chez l'homme, en particulier pour des maladies où l'on n'a pas de modèle animal valable, comme les pathologies neurodégénératives.

### → Transfert ? Quel transfert ?

Michel Crépin (Inserm 553, professeur à l'université Paris 13) évoque les limites inhérentes à la mise au point de nouveaux systèmes d'imagerie dont on ne sait jamais bien ce qu'ils apportent de neuf par rapport aux systèmes existants, notamment pour les chercheurs qui travaillent chez l'animal.

Puis le débat s'est engagé sur la vieille question, non résolue, du couplage translationnel entre les laboratoires publics et les industriels. Pour M. Crépin, « nous n'avons pas assez de parcours universitaires dédiés à la formation de chercheurs compétents pour s'occuper de ces transferts. Les brevets ne sont donc pas assez valorisés ». A quoi Alain Fischer répond qu'il n'est pas « sûr que la solution passe par la création de postes spécifiques à l'interface entre recherche et développement ». Selon lui, le transfert peut être assuré par les mêmes individus « qui passent de la recherche académique à une recherche industrielle à des moments différents de leur vie ».

Bertrand Tavitian souligne qu'aux Etats-Unis, « les systèmes sont suffisamment incitatifs pour que tout chercheur passe un jour à la création d'entreprise », notant un vrai problème culturel en France : « lorsque l'on est directeur d'unité on est a priori coupable de vouloir voler le gouvernement qui nous emploie et les contrôles se font a priori. La réactivité est mauvaise par rapport aux Anglo-saxons dont le système de "grants" permet de fonctionner avec souplesse, avec un contrôle a posteriori ».

Pour José-Alain Sahel, ces différents métiers, depuis la recherche jusqu'au transfert, sont en fait ceux du parcours naturel du chercheur, qu'il effectue soit selon des phases successives soit parallèlement. Le clinicien, devant l'absence de traitements se met à faire de la recherche. Puis il crée un laboratoire où il pourra approfondir ses recherches. Et lorsqu'il veut tester des médicaments il remet sa casquette de clinicien. Le développement industriel s'invite ensuite nécessairement soit sous forme de collaboration avec des firmes pharmaceutiques soit par la création d'une start-up. « On n'a pas le choix car les malades attendent ; la création d'une société relève du même métier que celui de chercheur ou de clinicien, un outil au service de l'action thérapeutique », souligne J.A. Sahel.

A la question du temps nécessaire au transfert entre disciplines, soulevée par Eric Mallard (immunologiste, société Innovaction) avec l'exemple d'une durée de vingt ans qui a été nécessaire au transfert de la microscopie biphotonique depuis la physique jusqu'à son application en immunologie ces cinq dernières années, plusieurs intervenants notent que cet intervalle est souvent trop long, tandis que d'autres soulignent que la précipitation dans le montage d'un projet industriel est source d'échecs. Ainsi François Lacombe regrette que le « système » ne sache pas « mettre les bonnes forces au bon endroit au bon moment » : « En coordonnant correctement les efforts et en motivant des jeunes pour aller travailler aux interfaces intellectuelles, par exemple entre l'astronomie et la médecine, on accélérerait certainement les choses », affirme-t-il. Notant le côté « miraculeux » de la collaboration entre astronomes et ophtalmologues qui a présidé au projet œil, il précise que l'avancée du projet doit surtout aux chercheurs qui l'ont lancé et aux bons contacts qui se sont noués entre astronomes et médecins.

Alain Fischer estime que l'amélioration de ce transfert interdisciplinaire viendra plus de la formation que de changements structurels. Il cite l'exemple du Master de recherche « Approches interdisciplinaires du vivant » (AIV), créé avec l'Ecole normale supérieure et

l'université Paris 7 par François Taddei (Centre de Réflexions Interdisciplinaires, université Paris 5) : s'y tiennent des conférences et des travaux par ateliers qui réunissent des mathématiciens, des physiciens, des biologistes, chimistes et médecins (1). « Il faut favoriser par tous les moyens ce type d'action car c'est avant tout par là que l'on avancera dans le transfert de connaissances entre disciplines », conclut Alain Fischer.

(1) voir <http://www.master-aiv.org/> ; <http://www.eleves.ens.fr/home/riboli/AIV.htm>

*Prochain débat, mardi 16 mai*

### **Informations Pratiques**

Bourse de Commerce – 2, Rue de Viarmes  
M°: Chatelet ou Louvre Rivoli

#### ***Inscription & Renseignement***

Tél : 01 40 09 08 07  
[transversalesante@parisdeveloppement.com](mailto:transversalesante@parisdeveloppement.com)  
[www.parisdeveloppement.com](http://www.parisdeveloppement.com)

