

Quand votre santé entre dans la lumière



C'est l'été, la période de l'année où la lumière du soleil s'attarde le plus longtemps sur notre pays. Et c'est le moment choisi pour s'associer aux célébrations de l'Unesco qui a proclamé 2015 « année internationale de la lumière ». L'organisme soutient de multiples initiatives pour mettre sous les feux de la rampe les usages et les technologies qui y sont liés. Dans notre domaine, celui de la santé humaine, nous avons donc voulu

mettre en avant les recherches les plus innovantes entreprises grâce aux propriétés de ce phénomène physique. Comment les scientifiques observent-ils l'infiniment petit ? Comment organisent-ils finement des tissus vivants ? Comment les gènes d'une algue ou d'une bactérie peuvent-ils faire voir l'invisible ou rendre la vue ? Comment la lumière soignera-t-elle certains cancers ? Ou stimulera-t-elle notre cerveau ? En trois grands chapitres, Observer, Soigner, Réparer, quelques-unes des recherches de pointe associées à la lumière à découvrir...

Dossier réalisé par Pascal Nguyen

Dompter la lumière

Au cours des siècles, nous avons tenté d'apprivoiser la lumière pour notre bien-être, notre santé. Si nous possédons déjà quelques outils lumineux dans leur conception, d'autres innovations sont à venir.



© EDMONSON/SPL/PHANIE

Microscopie de fluorescence biphotonique

Permet de détecter la fluorescence induite par l'absorption de deux photons, dans le but de suivre une évolution in vivo de tissus préalablement marqués.

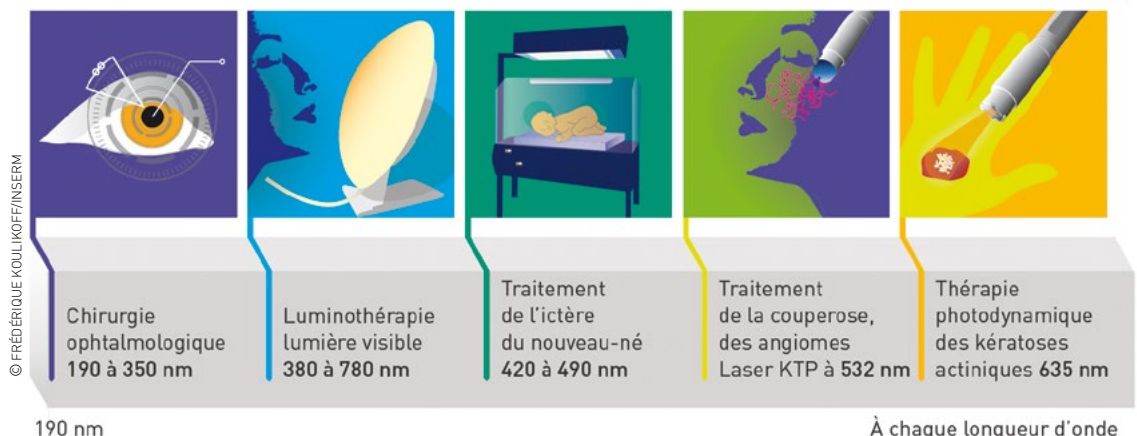
Lupus vulgaris

Lésions tuberculeuses cutanées apparaissant le plus souvent sur le visage

 fr.unesco.org

2015 a été déclarée « année internationale de la lumière » par l'Organisation des nations unies pour l'éducation, la science et la culture (Unesco). La page du site Web de l'organisation indique que c'est « une initiative qui vise à sensibiliser les citoyens du monde entier sur l'importance, dans leur vie quotidienne, de la lumière et des technologies qui y sont associées ». Si elle est importante dans la vie quotidienne, la lumière est primordiale pour la vie tout court. C'est d'abord celle émise par le Soleil qui est à l'origine de la création des conditions propices à l'apparition de la vie sur Terre, voici trois ou quatre milliards d'années. C'est encore elle qui permet aux plantes de se développer grâce, notamment, à la photosynthèse et donc de mettre en œuvre la plupart des chaînes alimentaires dont nous sommes un des derniers maillons. Un maillon qui a très tôt souhaité dompter la lumière et réussi, au fil des siècles, à lui trouver des applications de plus en plus innovantes. Aujourd'hui, la lumière offre un formidable spectre d'outils. Comme le rappelle le site de

l'Unesco, elle est exploitée dans un nombre considérable de domaines : l'énergie, la construction, les communications, l'exploration spatiale... et, bien entendu, la santé. La première utilisation de la lumière en médecine est l'observation. Depuis des siècles, les êtres humains ont exploité ses propriétés (voir encadré) pour étudier le corps humain et en comprendre les mécanismes. Ils ont ainsi développé des outils pour augmenter leur vision puis, pour la suppléer. Le premier microscope daterait du XV^e ou XVI^e siècle. Il permettait d'observer des bactéries et des globules de quelques micromètres (µm). Aujourd'hui, grâce à la microscopie de fluorescence biphotonique (🔬), on est capable d'obtenir des images avec une précision de 0,5 µm, qui peuvent même être en 3D et concerner des éléments et des événements biologiques in vivo. La lumière ne permet pas seulement d'observer. Elle soigne aussi. Richard John Cremer a relevé, en 1958, l'influence de la lumière du jour sur l'ictère (ou « jaunisse ») du nouveau-né. La luminothérapie est également utilisée pour combattre



© FRÉDÉRIQUE KOULIKOFF/INSERM

190 nm

À chaque longueur d'onde



Séance de thérapie par la lumière

la dépression saisonnière. Elle consiste à exposer le patient à des systèmes lumineux reproduisant la lumière du soleil. Toutefois, la lumière utilisée n'est pas toujours celle d'origine naturelle. Ainsi, l'ictère des nouveau-nés se traite aussi sous des lampes émettant une lumière bleue.

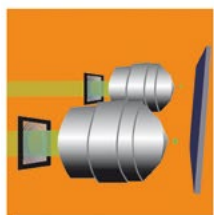





En 1903, Niels Ryberg Finsen fut d'ailleurs récompensé du prix Nobel de médecine en reconnaissance pour sa contribution au traitement de maladies, spécifiquement le *lupus vulgaris* (9), grâce à un rayonnement lumineux concentré, qui a ouvert une nouvelle voie pour la science médicale, celle, notamment, de la photothérapie ou celle des traitements au laser « simple », lumière monochromatique concentrée. En dermatologie, par exemple, on utilise cette photothérapie à base d'UVA et/ou UVB pour traiter le psoriasis ou des eczémas, ou les lasers pour ôter un tatouage. Ces derniers sont également employés en ophtalmologie pour traiter la myopie, la cataracte ou en urologie pour détruire des calculs. Aujourd'hui, la lumière entre dans des recherches et des applications très pointues. Un exemple : la microscopie biphotonique qui s'appuie notamment sur des stratégies de génie génétique. Celles-ci consistent à insérer des gènes fluorescents dans des cellules ciblées pour pouvoir les observer in vivo. Le génie génétique est également en action lorsqu'il s'agit de restaurer partiellement la vision. C'est l'optogénétique, qui consiste plus généralement à rendre des cellules photosensibles

À chacune sa longueur d'onde

La lumière est à la fois une onde électromagnétique et un ensemble de particules dénuées de masse, les photons. Sans obstacle, elle se propage en ligne droite et, dans le vide, elle le fait à la vitesse de presque 300 000 km/s. La lumière visible par l'œil humain – on parle de spectre visible – est composée de plusieurs ondes monochromatiques, du violet au rouge en passant par toutes les variantes de bleu, vert, jaune et orange. La lumière blanche est la résultante de toutes ces ondes. Chacune est définie en physique par sa fréquence et sa vitesse de propagation dans un milieu donné, le produit des deux étant la longueur d'onde. Les longueurs d'ondes du spectre visible sont comprises entre 380 nm (le violet) et 780 nm (le rouge). En deçà de 380 nm et jusqu'à 10 nm, c'est le domaine des ultraviolets (UV). Au-delà de 780 nm et jusqu'à 1 mm, c'est celui des infrarouges (IR). Par ailleurs, la longueur d'onde a un impact sur la quantité d'énergie transportée. Plus elle est courte, plus l'onde en transporte, et plus elle a un impact sur les molécules biologiques. Et c'est en manipulant ces longueurs d'ondes qu'il a été possible de concevoir certains outils et applications. Les lasers, par exemple, sont des instruments qui amplifient et dirigent la lumière à une longueur d'onde spécifique. Ils permettent de découper ou détruire très précisément des cellules. L'imagerie, elle, utilise la propriété de la lumière à se réfléchir sur certaines surfaces ou encore à se dévier si les milieux qu'elle traverse n'ont pas le même indice de réfraction. La microscopie biphotonique se sert, quant à elle, des propriétés de fluorescence de molécules sous l'effet d'une projection de photons. Les propriétés de la lumière sont donc multiples et ses usages tout autant.

pour activer ou inhiber des fonctions, pas seulement visuelles. Également, en rendant photosensibles des cellules cancéreuses, on parvient à les détruire. C'est la thérapie photodynamique, une branche de la photothérapie, qui devrait se développer grâce à l'invention d'un nouveau tissu éclairant. Et d'ici quelques années, la bio-impression laser pourrait permettre de réparer plus rapidement des os. Petit à petit, les scientifiques ont identifié de nouvelles voies de la lumière, notamment non visuelles, et leur impact sur nos fonctions physiologiques. Et ce sont ces six domaines en santé que nous avons décidé de mettre sous les feux de la rampe dans ce dossier, et qui figurent parmi les utilisations les plus innovantes de la lumière.

 www.light2015.org

					
Microscope par fluorescence biphotonique 690 à 1 300 nm	Blanchiment des dents 980 nm	Bio-impression à BioTis 1 064 nm	Traitement des varicosités 1 064 nm	Traitement de la carie dentaire 2 940 nm	Outil de découpe chirurgicale 10 600 nm

son application

11 000 nm

OGM

Pour mieux observer des cellules, ou des évènements, in vivo, on peut leur faire émettre leur propre lumière. C'est le principe des techniques de marquage par fluorescence. On peut aussi les « chatouiller » avec des photons pour qu'elles s'illuminent. C'est la microscopie biphotonique.

Marquage par fluorescence Voir les éléments de la vie en couleurs

Transgénèse

Technique qui consiste à introduire un ou plusieurs gènes dans un organisme vivant, afin d'étudier leur fonctionnement ou créer des nouvelles variétés (OGM).

Pour étudier les mécanismes biologiques, les scientifiques ont dû recourir non seulement à la microscopie, mais également à des techniques de marquage pour rendre visibles cellules et molécules dans les tissus observés. Une astuce notamment indispensable pour explorer le système nerveux où l'enchevêtrement et la complexité des prolongements des neurones compliquent sérieusement l'observation. « Une des premières techniques utilisées a été créée par Camillo Golgi à la fin du XIX^e siècle et qui a logiquement donné son nom à la coloration de Golgi », indique Jean Livet (👤), directeur de l'équipe Développement des circuits neuronaux à l'Institut de la vision, à Paris. Cette technique de coloration monochrome consiste à imprégner avec du nitrate d'argent et du bichromate de potassium des tissus nerveux post-mortem pour pouvoir les observer au microscope optique. Elle a permis à l'histologiste espagnol Santiago Ramon y Cajal de valider la théorie neuronale, en désignant les neurones comme des unités structurales et fonctionnelles de base du système nerveux. Une découverte qui a valu à Golgi et Cajal de décrocher le prix Nobel de médecine en 1906. « Par la suite, des injections de colorants fluorescents, révélant l'anatomie des cellules et les variations de calcium intracellulaire, ont été utilisées et ont toujours cours. Depuis les années 1980, des techniques de transgénèse (👤) font appel à des enzymes chromogènes, qui

“ Des injections de colorants fluorescents ont toujours cours, ”

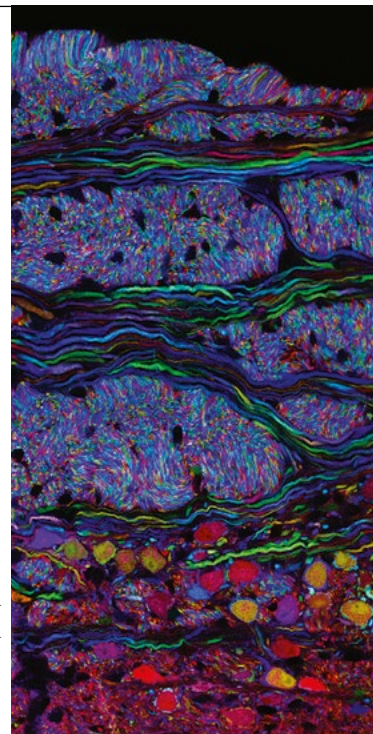
colorent. Et, au milieu des années 1990, est arrivée la GFP », explique Jean Livet.

Ces trois lettres sont synonymes d'une révolution dans le domaine de la biologie. Elles signifient *green fluorescent protein*, soit protéine fluorescente verte en français. Découverte par Osamu Shimomura, chimiste et biologiste japonais, au début des années 1960, c'est une protéine issue de la méduse *Aequorea victoria*, qui a la propriété d'émettre de la lumière par fluorescence lorsqu'elle est soumise à une lumière bleue. Dans les

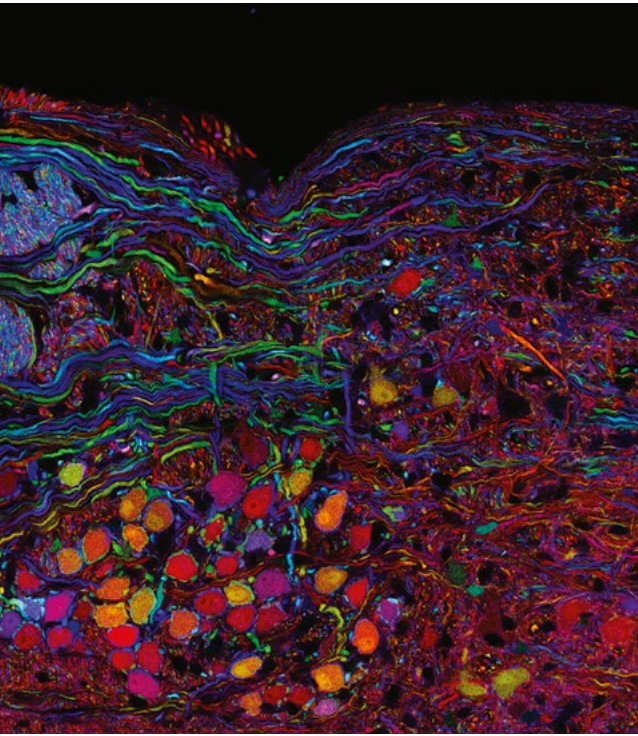
- 👤 **Jean Livet** : unité 968 Inserm/CNRS – Université Pierre-et-Marie-Curie
- 👤 **Alain Chédotal** : unité 968 Inserm/CNRS – Université Pierre-et-Marie-Curie
- 👤 **Marc Bajénoff** : unité 1104 Inserm/CNRS – Aix-Marseille Université

● Soumise à une lumière bleue, la méduse *Aequorea victoria* devient fluorescente.

© KATIE MATHO, LOB, ECOLE POLYTECHNIQUE



© LANTING/SPL/PHANIE



Axones et synapses de neurones observés dans le tronc cérébral d'une souris *rainbow*

explique-t-il. Avec un mélange de bleu, de vert, de jaune et de rouge, on obtient des teintes variées qui peuvent atteindre une centaine. » Ce qui permet de différencier des cellules par leur couleur. Appliquée aux neurones, cette approche permet de cartographier simultanément la connectivité de plusieurs d'entre eux. Récemment, l'équipe d'Alain Chédotal (☛), à l'Institut de la vision, a utilisé cette technique pour étudier in vivo les oligodendrocytes, des cellules intervenant dans la formation de la myéline, cette gaine qui protège les fibres nerveuses.

Mais une autre application a résulté de cette approche de marquage multicolore. « Brainbow permet aussi le suivi du développement de tissus et de leur renouvellement, autrement dit l'homéostasie (🔗) tissulaire. Comme, par exemple, celle de l'épithélium (🔗) de l'intestin », précise Jean Livet. Avec cette technique, il devient ainsi possible de suivre les mécanismes de prolifération cellulaire et, notamment, de savoir comment les cellules souches d'un tissu sont régulées, si elles se comportent

de manière homogène ou adoptent des destinées différentes... Celles-ci apparaissent colorées en bleu, en vert, etc. Des couleurs que leurs cellules-filles conserveront, permettant ainsi de suivre leur lignage et leur différenciation.

Marc Bajénoff (☛), du Centre d'immunologie de Luminy, à Marseille, utilise ces différentes techniques de fluorescence : « La GFP nous a permis d'étudier le déplacement de lymphocytes

dans un ganglion vivant de souris. En 2009, nous nous sommes concentrés sur des cellules architecturales, les cellules stromales, au sein des ganglions lymphatiques (🔗). » Pour aller plus loin, son équipe s'est alors appuyée sur un modèle murin génétiquement modifié afin d'exprimer des marqueurs *rainbow* dans les cellules d'intérêt à un moment déterminé. « Nous avons pu suivre la filiation cellulaire d'un sous-type de cellules stromales et comprendre quelles cellules faisaient quoi, se réjouit le chercheur. Ce n'est pas la même chose de savoir que 100 cellules se divisent 2 fois ou que 90 cellules ne font rien et que 10 engendrent 110 cellules. Au final, il y en a toujours 200, mais le processus n'est pas le même. »

Une preuve de plus que, voir la vie en rose, vert, bleu, violet plutôt qu'en monochrome seulement, fait bien avancer la recherche.

années 1980, l'idée des chercheurs a été d'identifier le gène de la GFP chez l'animal marin, en vue de l'insérer dans le génome d'autres organismes. Ainsi, dans les cellules où la GFP est fabriquée, elle devient visible sitôt qu'elle est soumise à une lumière bleue. Mis au point au milieu des années 1990, ce procédé de marquage a été récompensé par le prix Nobel de chimie en 2008, décerné à Osamu Shimomura qui découvrit la GFP, Martin Chalfie, qui réussit à insérer le gène correspondant dans le génome de nématodes, des vers ronds, et Roger Tsien, qui mit notamment au point des variantes de la GFP de différentes couleurs. Ces dernières permirent d'ajouter au vert de la méduse, du cyan et du jaune. Et grâce à une protéine fluorescente provenant d'un corail, le rouge figure désormais sur la palette.

Grâce à ces marqueurs, il a ainsi été possible d'observer directement, notamment avec la microscopie par fluorescence biphotonique (voir pages suivantes) la structure et le comportement de cellules dans les tissus intacts, comme l'anatomie et le remodelage des neurones et de leurs connexions dans le cerveau. Les neuroscientifiques ont beaucoup utilisé la GFP pour faire de l'imagerie monochrome, jusqu'à ce qu'ils disposent d'un outil permettant d'exprimer les différentes couleurs de protéines fluorescentes dans un même animal.

Dénommée *rainbow*, contraction de *brain* (cerveau) et *rainbow* (arc-en-ciel), cette technique a été mise au point en 2007 par une équipe de Harvard dont faisait partie Jean Livet. « Grâce à des stratégies d'ingénierie génétique, nous sommes parvenus à distribuer plusieurs couleurs de manière aléatoire dans des cellules d'intérêt,

« Grâce à des stratégies d'ingénierie tissulaire, nous sommes parvenus à distribuer plusieurs couleurs de manière aléatoire dans des cellules d'intérêt, »

🔗 Homéostasie

Processus physiologique qui permet de maintenir un équilibre nécessaire à un fonctionnement normal.

🔗 Épithélium

Tissu de revêtement de toutes les surfaces externes (peau) et internes (plèvre, péritoine, paroi intestinale, etc.) du corps, composés de cellules étroitement juxtaposées, sans substance intercellulaire, ni vaisseaux, ni fibres

🔗 Ganglion lymphatique

Situé dans le système lymphatique, c'est le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires.

OBSERVER

Microscopie de fluorescence biphotonique

Deux photons valent mieux qu'un !



Règlage de l'alignement d'un faisceau laser pour une technique de microscopie biphotonique dite multiplexée

© PATRICK DELAPIERRE/INSERM

exemple, pour suivre l'activité cérébrale d'une souris, le gène d'une protéine fluorescente est introduit dans certains neurones. Lorsqu'on observe la zone étudiée à l'aide d'un microscope biphotonique, les protéines excitées au point focal émettent de la fluorescence que l'on peut alors détecter. L'imagerie biphotonique de protéines fluorescentes permet ainsi d'étudier des événements cellulaires in vivo, comme la division d'une cellule cancéreuse humaine, la connectivité neuronale au cours du temps, l'activité de cellules nerveuses ou le flux sanguin. « *Aujourd'hui largement pratiquée*, indique Emmanuel Beaufaire (☞) du Laboratoire d'optique et biosciences à Palaiseau, *cette technique utilise la fluorescence obtenue par marquage de type GFP (voir p. 24-25) ou la fluorescence naturelle de certaines protéines, comme l'élastine ou la kératine.* »

L'excitation biphotonique a été conceptualisée en 1931 par la physicienne germano-américaine Maria Goeppert-Mayer, prix Nobel de physique en 1963. Ses travaux ont prédit théoriquement le principe d'absorption simultanée de deux photons par une molécule. Mais il

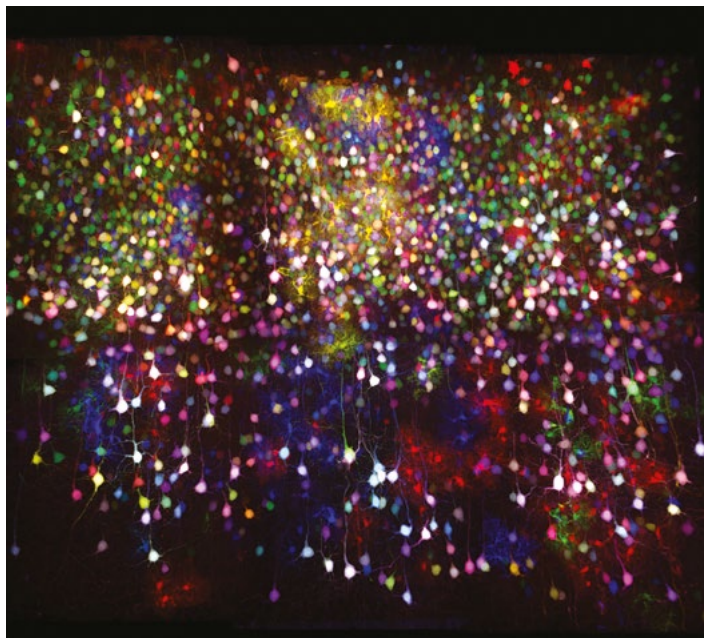
Depuis le premier microscope optique créé, selon les hypothèses historiques, soit, en 1590, par les Hollandais Janssen, père et fils, soit, en 1609, par Galilée, les technologies pour étudier les cellules puis les mécanismes biologiques et biochimiques n'ont eu de cesse d'évoluer et de se succéder. L'une des dernières en date : la microscopie biphotonique. Comme son nom l'indique, cette technique consiste à envoyer deux photons par impulsion sur des tissus à observer qui expriment des protéines fluorescentes ou dans lesquelles des composés chimiques fluorescents ont été injectés. Lorsque les deux photons sont simultanément absorbés par une molécule fluorescente, celle-ci se retrouve dans un état excité. Pour retrouver son état de repos, elle émet un photon de couleur variable, liée à son spectre de fluorescence (vert, rouge, bleu...), que l'on peut alors observer grâce à des détecteurs très sensibles. Par



© BARBERA L. P/SPL/PHANIE

Maria Goeppert Mayer
(1906-1972)

☛ Emmanuel Beaufaire : unité 1182
Inserm/École polytechnique/CNRS -
École polytechnique
☛ Serge Charpak : unité 1128 Inserm -
Université Paris-Descartes



Tissu cérébral de souris *rainbow* (microscopie biphotonique multicolore)

Capable de plonger plus profondément dans les tissus de 0,5 à 1 mm, sans interférer sur des cellules qui ne sont pas observées, et d'obtenir des images d'une résolution de l'ordre du micromètre, la microscopie par fluorescence biphotonique est l'outil idéal pour étudier la structure des tissus et le fonctionnement in vivo des cellules. Et grâce à un balayage en surface et en profondeur, les scientifiques obtiennent des images tridimensionnelles ou en coupe optique de tissus d'organismes bel et bien vivants. « Cela permet de voir en 3D de

plus grands volumes de tissu intact, confirme Jean Livet, ce qui n'est pas possible en microscopie classique qui nécessite de faire des coupes de tissus. »

Et les neuroscientifiques se sont empressés d'exploiter les capacités de cette méthode non invasive. Grâce à elle, Serge Charpak et son équipe ont pu mesurer, en 2011, le flux sanguin et la pression d'oxygène dans les capillaires du bulbe olfactif (9) d'un rongeur. Ils ont ainsi démontré que la concentration d'oxygène dans les vaisseaux fluctuait au cours d'une activation sensorielle et, plus récemment, que dans les capillaires cérébraux, le passage de chaque globule rouge est accompagné d'une augmentation transitoire de la pression de l'oxygène*.

Mais, pas d'emballlement, il n'est pas envisageable d'utiliser la microscopie par fluorescence biphotonique pour observer l'activité cérébrale chez l'homme, tant pour des raisons techniques qu'éthiques. « Cette technologie sert avant tout à faire de la recherche fondamentale et appliquée aux modèles animaux de pathologie », souligne Serge Charpak.

Toutefois, la microscopie de fluorescence biphotonique n'a pas fini d'évoluer. On cherche notamment à la combiner à d'autres technologies, comme la microscopie par génération d'harmoniques, qui fournit des informations complémentaires, ou la microscopie dite à feuille de lumière, qui permet d'accélérer la cadence d'imagerie. « L'excitation en feuille de lumière permet d'enregistrer des images environ 100 fois plus vite [actuellement une image prend 1 s et une image 3D, 1 mn, ndlr], ou sur une zone plus large, avec encore moins de perturbation », explique Emmanuel Beaurepaire. L'expert parle également de travaux consistant à miniaturiser les microscopes afin d'envisager des appareils médicaux capables d'explorer des tissus internes, comme des endoscopes. Les photons ne sont donc pas prêts de mettre un terme à leur carrière dans la microscopie optique !

Bulbe olfactif

Région du cerveau qui traite en premier l'information olfactive captée par les neurones de l'épithélium des cavités nasales.

aura fallu patienter jusqu'en 1990 avant de lire dans la revue *Science* une première application à la microscopie menée par des scientifiques de l'Université Cornell aux États-Unis. « L'essor de cette technologie a nécessité le développement de lasers à impulsions femtosecondes, explique Serge Charpak (8), directeur du Laboratoire de neurophysiologie et nouvelles microscopies, à Paris. Ce sont des lasers qui émettent des impulsions de lumière très brèves et très intenses, ce qui permet d'augmenter la probabilité que deux photons soient absorbés simultanément par une molécule fluorescente tout en maintenant une irradiation lumineuse faible en moyenne. Les photons envoyés par ces impulsions le sont dans des longueurs d'ondes infrarouges (IR) – de 690 à 1 300 nm, ce qui leur confère une énergie deux fois moindre que ceux utilisés en microscopie à un photon, fondée sur un flux continu de lumière ultraviolette (UV) ou visible. « L'avantage de cette microscopie réside dans les impulsions IR qui, en raison de leur longueur d'onde plus élevée, pénètrent plus profondément dans les tissus biologiques que les UV ou la lumière visible, révèle Serge Charpak, de l'ordre du millimètre, au lieu de la centaine de micromètres. » Mais ce n'est pas tout. L'intérêt d'utiliser deux photons de moindre énergie pour parvenir à exciter une molécule, plutôt qu'un seul plus puissant, est que seules les molécules situées au point focal sont excitées et émettent donc de la lumière. Les autres, traversées par un seul photon IR, ne réagissent pas. Du coup, les images sont plus précises car elles ne sont pas polluées par le « bruit » résultant de l'excitation de molécules éloignées, comme c'est le cas avec un flux UV ou visible. « Comme on excite peu de molécules autour de la zone focale, on a également une moindre toxicité de la lumière, une moindre destruction des éléments biologiques à observer », ajoute le chercheur.

*Voir S&S n° 4, Découvertes « Imagerie biphotonique – Dans l'intimité de nos neurones », p. 9

8 W. Denk et al. *Science*, avril 1990 : 248 : 73-6

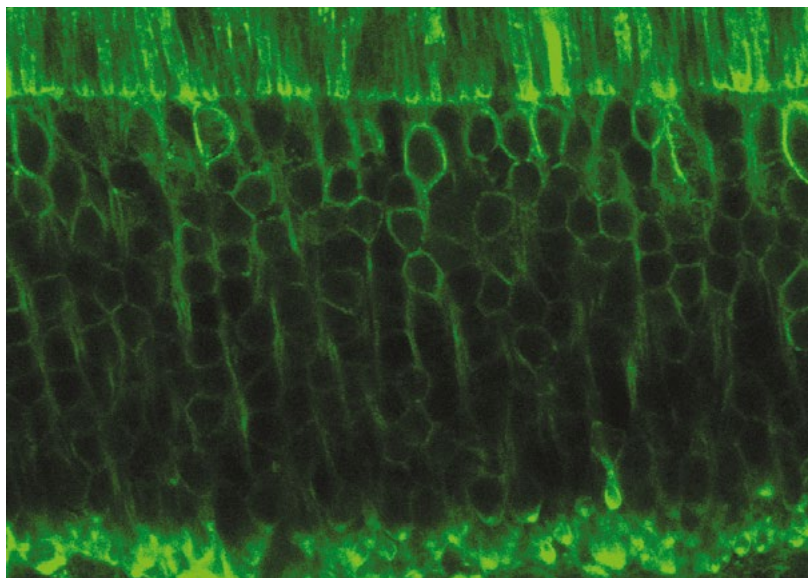
9 J. Lecoq et al. *Nature Medicine*, juin 2011 : 17(7) : 893-8

10 D. A. Dombeck et al. *Nature Neuroscience*, octobre 2010 : 13 : 1433-40

SOUMEN

Allier la lumière à la génétique, ce tour de force s'appelle l'optogénétique, une science récente qui ouvre en grand les champs du possible, notamment pour certaines maladies neurodégénératives. Autre prouesse désormais à portée de main grâce à la thérapie photodynamique : détruire certains cancers par la lumière.

Optogénétique Une technique qui allume ou éteint les neurones



© HANEN KHABOU

accède directement au tissu neuronal cible via la rétine. Mais dans l'étude des neurones de rongeur en laboratoire, ce sont des dispositifs un peu invasifs, à base de fibres optiques, qui sont utilisés pour cibler des zones précises en profondeur.

Dans l'Institut où travaille Deniz Dalkara, l'optogénétique est perçue comme une voie prometteuse pour restaurer la vision chez des patients atteints de maladies dégénératives rétinienne, dont la plus connue et fréquente est la rétinopathie pigmentaire (RP). Dans celles-ci, les cellules photosensibles que sont les cônes (C) et les bâtonnets (B), perdent peu à peu leur faculté de réagir à la lumière, ce qui conduit à une cécité totale : on les qualifie de dormants. L'idée est donc d'insérer le gène d'une bactérie, *Natronomonas pharaonis*, qui exprime l'halorhodopsine, protéine transmembranaire photosensible, dans les cônes « dormants » pour les rendre de nouveau photosensibles. Sous l'effet de la lumière

Des photorécepteurs de souris expriment la protéine optogénétique halorhodopsine en vert.

extérieure, elle permet donc de générer les signaux électriques nécessaires à la vision et pallier le handicap. Une stratégie optogénétique qui a déjà montré des résultats : « En 2006, une équipe de l'université Wayne State à Détroit a eu pour la première fois l'idée d'insérer un gène de l'algue *Chlamydomonas reinhardtii* codant pour channelrhodopsine-2, une protéine photosensible, dans la rétine de souris aveugles afin de restaurer partiellement la vision chez ces animaux », raconte la chercheuse. Après traitement, les animaux étaient capables de distinguer la lumière et l'obscurité. En 2010, des chercheurs suisses du Friedrich Miescher Institute, à Bâle, en collaboration avec l'Institut de la vision, ont obtenu de bons résultats

Née au milieu des années 2000, l'optogénétique* consiste à insérer un gène dans des neurones pour les rendre sensibles à la lumière. L'intérêt ? Activer ou inhiber des fonctions lorsque ces cellules sont éclairées. « Pour insérer le gène, nous utilisons des virus adéno-associés [ou AAV, de l'anglais *adeno-associated virus*, ndlr], décrit Deniz Dalkara (D), de l'Institut de la vision. Ces vecteurs franchissent facilement les barrières plasmiques, ce qui rend cette méthode peu invasive et surtout utilisable in vivo. » Ces virus ont ainsi la charge de transporter le gène au cœur de la cellule, sans pour autant être pathogène, sans susciter de réaction immunitaire importante. Selon les cellules visées, la fonction est activée ou inhibée par la lumière. Dans le cadre de maladies dégénératives rétinienne, la lumière

■ É. Burguière *et al.* *Science*, 7 juin 2013 ; 340 (6137) : 1243-6

■ H. Ye *et al.* *Science*, 24 juin 2011 ; 332 (6037) : 1565-8

■ M. Choi *et al.* *Nature Photonics*, 20 octobre 2013 ; 7 : 987-94

■ K. Deisseroth *et al.* *Science*, 17 avril 2009 ; 324 (5925) : 354-9

■ Z. H. Pan *et al.* *Neuron*, 6 avril 2006 ; 50 (1) : 23-33

◆ Deniz Dalkara : unité 968 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie

◆ Éric Burguière : UMRS 1127 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie

sur des souris atteintes de rétinite pigmentaire avec le gène de *Natronomonas pharaonis*. Les animaux ont récupéré des fonctions visuelles sophistiquées telles que la capacité à détecter des mouvements et contrastes, de naviguer en fonction de la lumière... Désormais, cette stratégie est étudiée sur les macaques, qui n'ont pas été rendus aveugles mais dont la réaction endogène à la lumière a seulement été bloquée. »

D'après Deniz Dalkara, les premiers résultats semblent très prometteurs pour ce qui est de la sûreté et de la fonctionnalité du traitement. Sur le point de publier ces travaux, elle tempère toutefois : « Le gène du micro-organisme sert de raccourci à la lumière. Il répond à celle-ci en exprimant une seule protéine, là où notre organisme, fruit d'une longue évolution, présente une réponse beaucoup plus complexe. » Chez les êtres humains, la vision est, en effet, le fait d'une expression de multiples protéines. Un mécanisme connu sous le nom de cascade de phototransduction, composée d'un ensemble de processus biochimiques impliqués dans la conversion du signal lumineux en message nerveux. « L'optogénétique est une prothèse pour le moment, ajoute la chercheuse. Elle permet seulement de restituer des images sans couleur, nécessite beaucoup de luminosité et présente une moindre définition. D'ici quelques années, nous espérons rendre des aveugles malvoyants, mais peut-être pas encore voyants. »

Deniz Dalkara promet cependant que leur technologie va être améliorée. Et même si d'autres stratégies sont actuellement en développement, comme les cellules souches et les implants électriques, il semble que l'optogénétique pourrait faire mouche dans le domaine. « Il est plus difficile de produire des cellules souches photoréceptrices que de rendre des cellules photoréceptrices par optogénétique. Quant aux implants rétiniens, déjà en vente

De bons résultats ont été obtenus chez des souris atteintes de rétinite pigmentaire

[Argus II de la société *Second Sight*, ndlr], ils utilisent 60 électrodes qui génèrent autant de pixels. La définition est donc basique, constate-t-elle. Avec l'optogénétique, nous envisageons des milliers de cellules photoréceptrices, donc une définition au moins 100 fois supérieure. »

Restaurer tout ou partie de la vision n'est cependant pas l'unique opportunité qu'offre cette nouvelle voie. L'activation ou l'inhibition de fonctions biologiques grâce à la lumière, donc à distance, intéresse nombre de scientifiques de différents domaines au rang

desquels figure Éric Burguière (👁️), neurobiologiste de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière à Paris, qui travaille sur les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) [9]. En 2013, le chercheur a publié les résultats d'une étude menée sur des souris atteintes de troubles compulsifs se traduisant par un toilettage excessif. Grâce à une stratégie d'optogénétique s'appuyant sur le gène de l'algue *C. reinhardtii* codant pour channelrhodopsine-2, lui et son équipe sont parvenus à inhiber leur comportement compulsif par des stimulations lumineuses, créées par un dispositif de fibres optiques implanté dans la tête des souris. Ils ont ainsi validé une de leurs hypothèses, à savoir que la cause de ces comportements compulsifs, présents dans le TOC, est due à un déficit d'inhibition comportementale. En effet, si l'optogénétique peut aider à découvrir de nouveaux traitements, c'est surtout pour le chercheur un formidable outil de compréhension des mécanismes biologiques.

Cette technique issue de l'alliance de la génétique et de l'optique est également utilisée pour identifier les cellules en jeu dans une maladie. En 2009, des chercheurs de l'Université de Stanford en ont tiré profit sur des modèles murins de la maladie de Parkinson. En utilisant des gènes d'halorhodopsine puis de channelrhodopsine, ils sont notamment parvenus à identifier de nouvelles zones cérébrales candidates à la stimulation profonde du cerveau. Cécité, TOC, maladie de Parkinson... sont donc les terrains d'exploration de l'optogénétique. Mais les neuroscientifiques ne sont pas les seuls à s'y intéresser. En 2011, une équipe de l'École polytechnique à Palaiseau a utilisé cette stratégie pour déclencher, grâce à des flashes lumineux, la production d'insuline chez des souris diabétiques. D'autres chercheurs s'y sont essayés dans le domaine cardiaque. En 2010, une équipe de l'Université de Californie est arrivée à contrôler l'activité cardiaque (tachycardie, bradycardie et arrêt) du poisson-zèbre par différentes émissions lumineuses grâce à l'implantation de gènes codant la channelrhodopsine et l'halorhodopsine. En sus des problèmes éthiques et scientifiques que pose la modification du génome, reste la problématique technique de l'apport de lumière. « Pour l'éclairage, nous utilisons actuellement des fibres optiques, précise Éric Burguière. Même si elles sont très fines, cela reste un dispositif invasif pour ▶▶

1 Rétinite pigmentaire

Maladie dégénérative de la rétine pouvant conduire à la cécité dans les cas les plus graves.

2 Cônes

Cellules photoréceptrices de la rétine responsables de la vision des couleurs et de l'acuité visuelle au centre du champ visuel

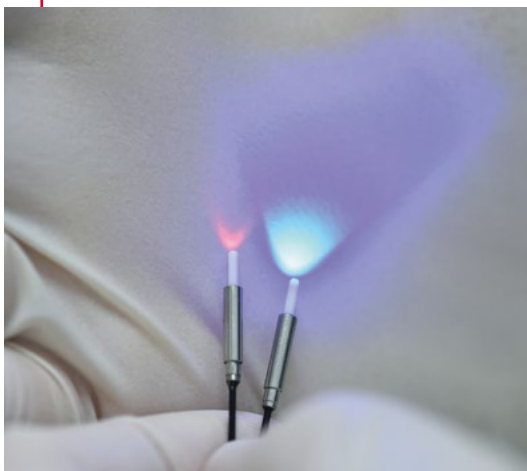
3 Bâtonnets

Cellules photoréceptrices de la rétine qui permettent la détection des mouvements et la vision scotopique (avec une faible luminosité).

4 Trouble obsessionnel compulsif

Trouble anxieux caractérisé par l'apparition récurrente de pensées liées ou non à une phobie

En optogénétique, la source lumineuse est acheminée via des fibres optiques.



© INSERM/DELAPIERRE PATRICK

*Voir S&S n° 5, Découvertes « Optogénétique – La lumière à tout faire », p. 13

SOLIGNA

Hydrogel

Type de matériau qui comporte une composante liquide et une composante solide, utilisé notamment pour fabriquer les lentilles de contact souples.

►► *un organisme vivant.* » Sur ce sujet aussi, des chercheurs s'activent. Une équipe coréenne du *Korea Advanced Institute of Science and Technology*, à Daejeon, a mis au point un implant composé d'un hydrogel (👉)

qui permet de véhiculer la lumière à l'intérieur du corps d'une souris. Toutes ces recherches sont encore loin d'aboutir à des traitements pour les humains mais, avec ses dix ans d'existence seulement, cette discipline récente laisse déjà entrevoir de l'espoir dans bien des domaines médicaux.

“ Les fibres optiques restent un dispositif invasif, ”



La lumière est envoyée vers les neurones du cerveau de la souris par un câble en fibres implanté.

© INBAL GOSHEN AND KARL DEISSEROTH

Thérapie photodynamique

Le pouvoir destructeur de la lumière

Imaginez une bonne fée qui se pencherait sur un patient atteint de cancer et qui, de la lumière émanant du bout de sa baguette magique, ferait disparaître les cellules tumorales ! Mais, ici, les seuls éléments fictifs sont la bonne fée et la magie. Car, le reste, les médecins et la technologie en sont aujourd'hui capables. Il est, en effet, possible de traiter certains cancers, de la peau entre autres, grâce à des émissions lumineuses. Dénommée thérapie photodynamique (ou PDT de l'anglais *photodynamic therapy*), cette technique s'appuie sur l'application locale d'un produit photosensibilisant (acide 5-aminolévulinique et le méthyl-aminolévulinate) que les cellules cancéreuses absorbent plus longuement que les cellules saines. Après un laps de temps, quand la plupart des cellules saines se sont débarrassées du produit, la zone à traiter est soumise à une certaine lumière qui conduit à la destruction des cellules cancéreuses. En effet, chaque produit photosensibilisant ne réagit qu'à

certaines longueurs d'onde. « C'est une réaction chimique entre le produit, l'oxygène et la lumière », explique Serge Mordon (👁️), directeur de l'unité Onco-THAI (pour Thérapie laser assistée par l'image pour l'oncologie) qui fait partie des références mondiales en matière de PDT. « Contrairement à la chimiothérapie qui touche des tissus cancéreux mais aussi des tissus sains, c'est un traitement ciblé, souligne le chercheur. Elle peut, dans certains cas, se substituer ou être utilisée en complément de la chirurgie, en pré- ou post-opératoire. »

Mais quels types de cancers peuvent être traités grâce à la PDT ? Premier exemple : les kératoses actiniques, des lésions pré-cancéreuses sur le cuir chevelu du patient dues à une exposition prolongée aux UV solaires. « Ce sont de multiples lésions qui étaient traitées notamment par la chirurgie, mais certaines n'étaient pas visibles à l'œil nu car trop petites, précise Serge Mordon. Avec la PDT, la totalité du crâne est traitée, sans exception. » Il n'y a donc

pas d'intervention chirurgicale et les risques de récurrences sont sérieusement réduits du fait de l'exhaustivité du traitement. D'autres cas de cancer dermatologique, comme les carcinomes (☞), sont également concernés. Le principe étant toujours le même : le photosensibilisant est appliqué sur les zones de la peau à traiter, qui sont illuminées à la bonne longueur d'onde.

Grâce aux travaux dirigés par Serge Mordon, la PDT pourrait, à terme, être plus largement utilisée pour traiter d'autres formes de cancers, localisés sur la prostate, le cerveau, le col de l'utérus, ou les cavités péritonéales et pleurales des poumons (« cancer de l'amiante » par exemple). Le chercheur est, en effet, à l'origine d'une innovation majeure à laquelle l'École nationale des arts et industrie textiles de Lille a largement contribué : un tissu éclairant à base de fibres optiques couplées à un laser pour émettre de manière uniforme sur toute sa surface une lumière d'une longueur d'onde précise. Car, comme on le sait, les produits photosensibilisants ne fonctionnent qu'avec une longueur d'onde précise et une intensité lumineuse donnée. « Si on est en-dessous, la réaction ne se déclenche pas. Si on est au-dessus, il y a une dégradation prématurée du produit. Dans les deux cas, c'est inefficace », assure le chercheur. La flexibilité du tissu permet de s'adapter parfaitement à la surface à traiter et d'y délivrer une lumière homogène. Depuis septembre 2014, l'unité Onco-THAI teste sur des pa-



© UNITÉ INSERM 1189 ONCO-THAI

Traitement de l'ictère du nourrisson par photothérapie apportée par un textile composé de fibres optiques

tients un prototype de bonnet conçu avec ce textile pour traiter des kératoses actiniques, c'est le projet Flexitheralight. Les résultats devraient être rendus publics prochainement. Serge Mordon coordonne également un autre projet, Phos-Istos, qui consiste à mettre au point un dispositif portable de PDT, permettant ainsi de soigner le patient atteint de kératose actinique à domicile. Ce qui épargnerait

les quatre heures d'hospitalisation nécessaires aujourd'hui. Et ce tissu, qu'ils savent désormais produire industriellement, pourrait également traiter la jaunisse du

“ Les produits photosensibilisants fonctionnent avec une longueur d'onde précise et une intensité lumineuse donnée ,”

nourrisson (☞), qui ne nécessite aucun produit photosensibilisant, mais seulement une exposition sous une lumière bleue qui dégrade la bilirubine à l'origine de la coloration jaune. Or, ce textile peut être connecté à n'importe quelle source lumineuse et sa flexibilité permettrait de réaliser une couverture ou un pyjama très confortable. Une offre qui n'existe pas aujourd'hui et concourrait à l'expertise française en matière de textile technologique, et notamment médical.

Un patient atteint de kératose actinique est traité au moyen du dispositif Flexitheralight.

☞ Carcinome

Cancer développé à partir d'un tissu épithélial, comme la peau ou les muqueuses

☞ Jaunisse du nourrisson

Ictère qui se caractérise par la coloration jaune de la peau et des muqueuses, dû à une accumulation de bilirubine, produit de la dégradation de l'hémoglobine, dans le sang.



© UNITÉ INSERM 1189 ONCO-THAI

RÉPARER

Si la lumière a des effets stimulants sur le cerveau, elle peut également soigner certaines formes de dépression. La clé de son action ? Un photopigment présent dans la rétine de l'œil : la mélanopsine. Et, sous forme de laser, la lumière ne fait pas que découper ou brûler, elle peut aussi générer des tissus vivants, grâce à la bio-impression.

Mélanopsine Une autre perception de la lumière

Un bon bol de lumière et ça repart ? C'est en substance la conclusion d'une étude signée l'an dernier par le département Chronobiologie de l'Institut Cellules souches et cerveau de l'Inserm à Bron, près de Lyon, et le Centre de recherches du cyclotron de l'Université de Liège. Les chercheurs sont, en effet, parvenus à montrer que l'exposition à la lumière amélioraient les fonctions cognitives (mémoire, langage, attention, raisonnement...). Dans leurs expériences, les participants ont été préalablement exposés pendant une heure à une lumière de diverses couleurs et longueurs d'ondes, puis ils ont effectué une batterie de tests audio sous une lumière-test (515 nm), de couleur verte. L'activité cérébrale était suivie grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) [1]. Les participants ont obtenu de meilleurs résultats quand ils réalisaient les tests sous une lumière plus « froide » que celle à laquelle ils avaient été préalablement soumis. En effet, lorsqu'ils étaient exposés préalablement à une lumière orange (589 nm), ils étaient plus performants sous la lumière-test que lorsqu'ils avaient été préalablement soumis à une lumière bleue (461 nm). Une preuve, d'une part, que les

lumières dites « plus froides » amélioraient les fonctions cognitives dans cette étude et que, d'autre part, cette amélioration impliquait la mémoire photique. Et c'est ce dernier point qui intéresse le plus les chercheurs. La mémoire photique (ou « effet retard » de la lumière) se manifeste lorsqu'une exposition à la lumière a un impact sur la réponse à une exposition postérieure. « Au cœur de ce mécanisme se trouve impliquée la mélanopsine », révèle Howard Cooper [2], directeur du département Chronobiologie, cosignataire de l'étude.

Une dépression saisonnière peut être traitée par luminothérapie.

IRMf

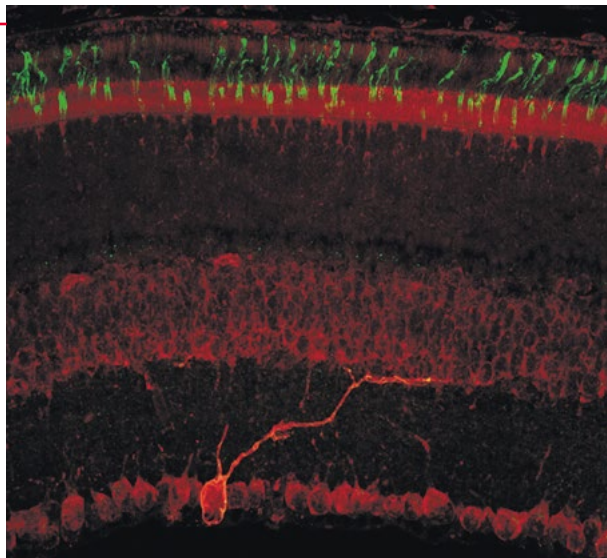
Technique d'imagerie médicale permettant d'avoir une vue 2D ou 3D utilisée pour étudier le fonctionnement du cerveau.

Howard Cooper : unité 846 Inserm/Inra - Université Claude-Bernard Lyon 1

S. Laxhmi Chellappa et al. *PNAS*, 22 avril 2014 ; 111 (16) : 6087-91



Coupe de rétine de souris : en vert, les cônes de la couche externe ; en rouge, une cellule ganglionnaire à mélanopsine dans la couche interne



© INSERM / HOWARD COOPER

La mélanopsine est un photopigment découvert il y a une quinzaine d'années par Ignacio Provencio, biologiste américain à l'Université de Virginie. « Il n'est pas situé dans les cellules photoréceptrices de la rétine de l'œil – les cônes et les bâtonnets –, mais dans les cellules ganglionnaires, des neurones chargés de recevoir l'information visuelle provenant des photorécepteurs, puis de les transmettre au cerveau, via notamment le nerf optique », précise Howard Cooper. Jusqu'à sa découverte, en 1998, les scientifiques pensaient que la perception de la lumière ne s'effectuait que par l'intermédiaire des cônes et des bâtonnets, seuls photorécepteurs connus chez les vertébrés.

« Certaines lumières ont un effet positif sur les fonctions cognitives, »

« *étaient toujours opérantes chez des souris et chez certains humains aveugles* », se souvient-il. Mais, par la suite, des études ont démontré que le photopigment est à l'origine d'une voie « non visuelle » de la lumière et intervient dans des fonctions physiologiques qui sont modifiées par celle-ci, comme le rythme circadien (9). En effet, la mélanopsine intervient dans le contrôle de la sécrétion rythmique de mélatonine – l'hormone du sommeil – ou encore la cortisone, qui entre en jeu dans le métabolisme des sucres.

« *Le rôle de la lumière sur le cerveau est encore peu connu, tempère Howard Cooper. Mais la mélanopsine semble tenir une place importante. Comme nous l'avons démontré dans notre étude, certaines lumières ont un effet positif sur les fonctions cognitives.* » Les chercheurs travaillent désormais à exploiter de façon concrète ce phénomène. Objectif : ajuster le spectre de lumière dans les bureaux pour augmenter l'efficacité des travailleurs. « *Nous savons que la mélanopsine est donc plus sensible à la lumière bleue, explique le chronobiologiste. Dans nos travaux, nous faisons varier la lumière au cours de la journée afin de l'adapter à la physiologie des participants : lumière bleue vive en début de matinée pour stimuler, bleue tout au long de la journée pour maintenir l'attention, puis des couleurs plus chaudes en fin de journée pour préparer au sommeil.* » Au quotidien, vous pouvez déjà le constater : regarder les écrans de télévision, d'ordinateur, de tablette ou de smartphone, à la luminosité plutôt bleue, retarde l'arrivée du marchand de sable... Toutefois, « *si les effets des différentes lumières ont été observés, les mécanismes n'ont pas encore été précisément identifiés, regrette Howard Cooper. Et ce sont des recherches difficiles à mener dans un environnement*

« Pourtant, nous constatons bien que des fonctions physiologiques régulées par la lumière

réel en raison de la complexité des paramètres à prendre en compte. » Des études longues à mettre en œuvre, donc difficiles à financer.

Mais, l'efficacité au travail ne serait pas seule à bénéficier de ces résultats. « *La mélanopsine entrerait également en jeu quand il s'agit d'utiliser la stimulation lumineuse pour traiter la dépression saisonnière, ajoute Howard Cooper. Cette maladie qui se déclare lorsque l'ensoleillement diminue – on parle aussi de dépression hivernale – frapperait près de 3 % de la population selon le chercheur. Elle est notamment traitée par la luminothérapie qui consiste à exposer quotidiennement le patient à une source de lumière blanche artificielle importante d'une intensité d'au moins 2 000 lux (9), pendant une demi-heure à deux heures selon l'intensité. Une forme atténuée de la maladie, communément appelé « blues hivernal », toucherait près de 30 % de la population d'après Howard Cooper. Or, il suffirait parfois d'une belle journée ensoleillée pour faire disparaître ce trouble. « La lumière peut agir de façon très rapide, précise-t-il. Une journée de ski par beau temps en hiver produit immédiatement des effets bénéfiques. »*

Pour analyser comment la lumière module différentes fonctions physiologiques, Howard Cooper se lance dans un projet de longue haleine. Mené en partenariat avec le Salk Institute for Biological Studies à San Diego, en Californie, et l'Institute for Primate Research de Nairobi, au Kenya, il consiste à étudier les effets de la variation de la lumière au cours d'une journée sur l'expression de l'ensemble des gènes chez des primates. Le chercheur s'enthousiasme : « *Au lieu d'étudier une seule structure du cerveau, nous allons regarder l'impact de la lumière sur l'ensemble des structures cérébrales et des organes de l'organisme.* » Savoir quels processus physiologiques sont stimulés ou inhibés par la lumière et comment ces processus sont coordonnés au cours de la journée pourrait éventuellement mettre les chercheurs sur de nouvelles pistes quant aux rôles de la mélanopsine.

9 Rythme circadien

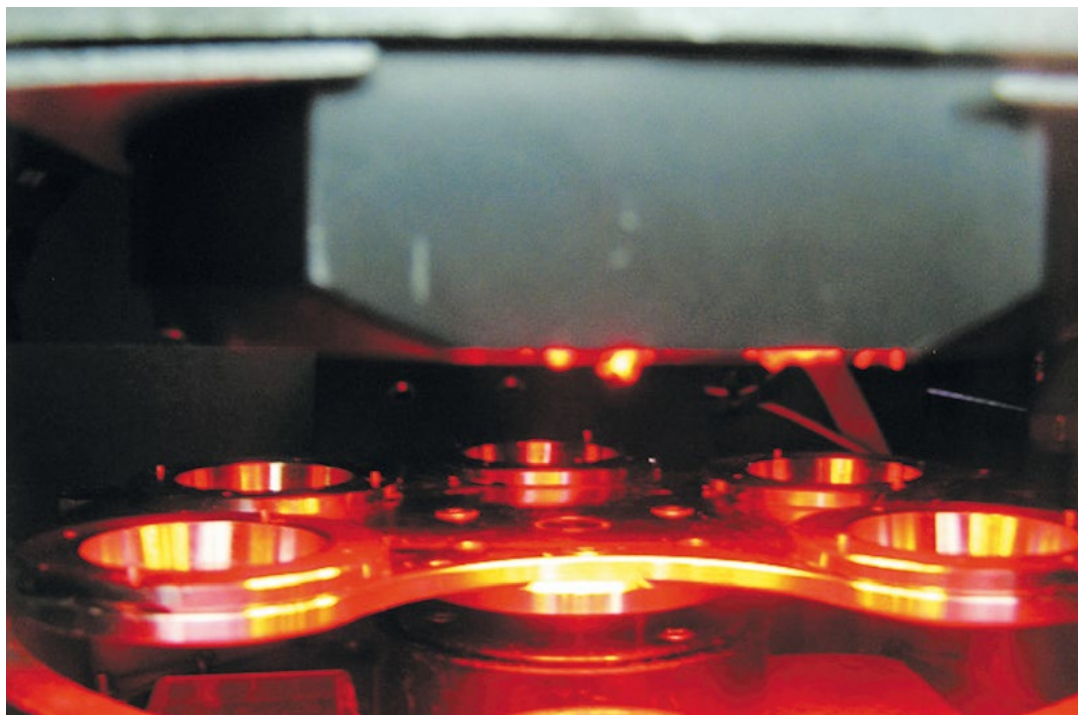
Cycle biologique d'une durée de 24 heures, tel que le rythme de veille-sommeil

9 Lux

Unité de mesure de l'éclairement lumineux. En journée à l'extérieur, on perçoit entre 500 et 100 000 lux selon que le ciel est couvert ou dégagé.

Bio-impression

Quand la lumière crée le vivant



© UNITÉ INSERM 1026

Dispositif de bio-impression « multi-constituants » pour imprimer jusqu'à 5 types cellulaires différents simultanément.

la bio-impression assistée par laser. Si, ni BioTis ni Poetis n'en sont encore à imprimer un fragment d'os ou une bande de peau comme nous imprimions une page de texte, il n'empêche que la technologie est prometteuse.

Le principe : utiliser les principes de l'impression 3D en assemblant, couche par couche, différents constituants des

tissus biologiques. Cette technologie permet la fabrication de structures complexes grâce à l'impression d'encres biologiques dont les concentrations en cellules peuvent être très importantes, et ce, avec une très haute résolution et une vitesse d'exécution élevée. « Avec le laser, il est possible de contrôler le positionnement des cellules dans l'espace à l'échelle macrométrique », explique Joëlle Amédée. Ce transfert d'éléments biologiques crée une couche cellulaire, puis une autre, et encore une autre, jusqu'à ce que l'empilement constitue la structure souhaitée. Autre atout de la technologie : « Le contrôle des paramètres du laser permet d'obtenir des conditions d'impression non délétères pour les cellules. » Les groupes animés par Fabien Guillemot puis Raphaël Devillard (☛) ont montré qu'il était possible d'imprimer des cellules souches humaines et de conserver leur fonction cellulaire après bio-impression. C'est un élément primordial lorsque l'objectif est de créer des tissus vivants.

Les lasers en médecine peuvent découper plus finement que des scalpels ou brûler plus précisément que n'importe quel autre outil. Mais ils ont également des utilisations moins « agressives ». Le laboratoire de Bioingénierie tissulaire à Bordeaux, appelé BioTis, en fait même un usage des plus innovants. « Nous utilisons le laser pour transférer des éléments biologiques ou non », annonce Joëlle Amédée (☛), directrice de BioTis. En d'autres termes, l'équipe peut imprimer des cellules vivantes, des facteurs de croissance, des protéines de la matrice extracellulaire (☛) ou encore des biomatériaux capables de reconstruire des tissus ! Enfin, cette équipe y travaille depuis une dizaine d'années maintenant, avec des résultats probants sur la reconstruction de tissu osseux chez la souris. C'est d'ailleurs à partir de ces résultats que Fabien Guillemot (☛), un des pionniers de la recherche dans ce domaine à BioTis, s'est appuyé pour créer récemment Poetis*, une spin-off de l'Inserm spécialisée dans

« Avec le laser, on peut contrôler le positionnement des cellules à l'échelle macrométrique »,

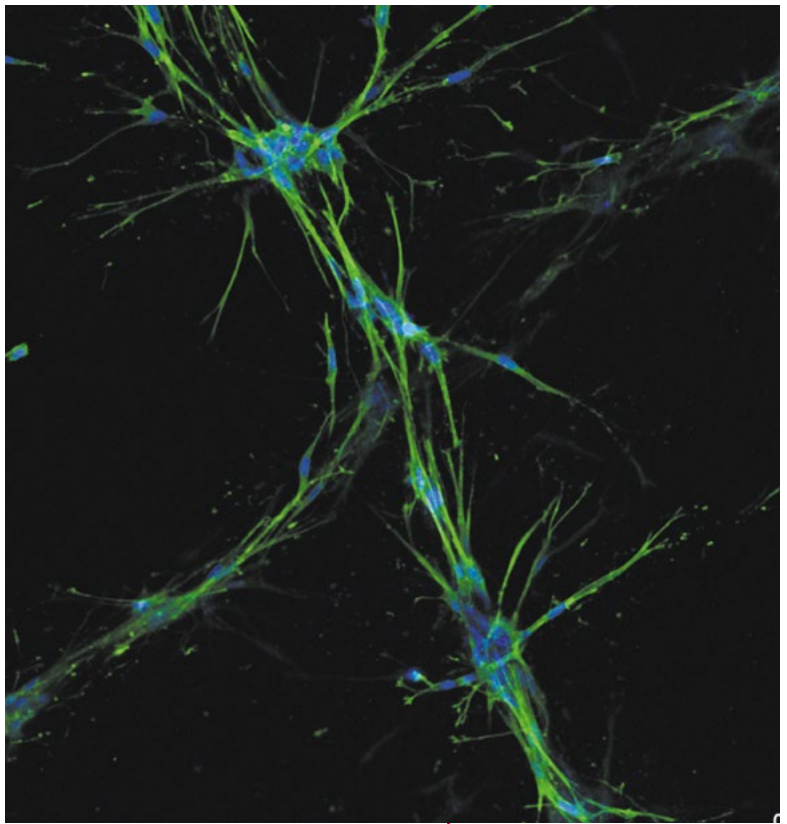
☛ Matrice extracellulaire

Structure complexe composée de macromolécules remplissant les espaces entre les cellules, et qui facilite leur adhésion et leur organisation en tissus.

« Le laser trouve des applications comme le tissu osseux, les structures vasculaires... », illustre Joëlle Amédée. Ou encore, la peau, une des préoccupations de Poietis. Le laboratoire BioTis travaille, quant à lui, notamment sur la régénération de lésions osseuses. Même si la chercheuse précise que l'équipe est encore loin de reconstituer des os complets, « elle est d'ores et déjà capable d'imprimer in situ, dans une lésion osseuse, des éléments cellulaires, qui, associés à des biomatériaux, de façon organisée, sont capables de reconstruire l'os manquant ». Il ne s'agirait donc pas d'imprimer un morceau d'os à « recoller » mais d'implanter le matériel cellulaire directement dans l'organisme pour que celui-ci se reconstruise beaucoup plus rapidement et plus précisément.

Chez Poietis, les développements en cours sont d'un autre ordre. La priorité n'est pas d'intervenir dans le champ de la chirurgie réparatrice. Les premières ambitions de ses dirigeants consistent à fabriquer des tissus pour des tests pharmacologiques. L'industrie pharmaceutique pourrait ainsi tester la réponse – et notamment la toxicité – de ses produits sur des tissus vivants créés *ex nihilo*. Une solution moins coûteuse qui éviterait des tests sur des êtres humains et des animaux. L'industrie cosmétique, également ciblée par Fabien Guillemot, serait aussi heureuse de disposer de tels outils, d'autant plus qu'elle n'a plus le droit de faire ses expériences sur les animaux. Enfin, une troisième piste est envisagée par l'entreprise de biotechnologie : reproduire des tissus d'un malade afin d'y faire des évaluations prédictives de réponse à des médicaments, comme des cellules tumorales sur lesquelles on testerait une chimiothérapie. Une stratégie qui permettrait de ne pas avoir à appliquer des traitements inefficaces. Une économie en termes financiers mais surtout de temps et de confort pour le patient. « Utiliser directement un médicament efficace permet d'envisager une guérison plus rapide et d'éviter les effets secondaires de traitements inutiles », souligne Fabien Guillemot.

La technologie est sur la bonne voie mais elle n'est pas encore mature. « La difficulté aujourd'hui de la bio-impression, y compris avec le laser, est de fabriquer un tissu fonctionnel et, pour cela, d'assembler correctement les cellules et les couches », explique Joëlle Amédée. En effet, au laboratoire bordelais d'ingénierie tissulaire, si les



© UNITÉ INSERM 1026

Mise en place d'un réseau entre les cellules de soutien de la cornée déposées par bio-impression

chercheurs réalisent des empilements de couches cellulaires, ils se posent encore et toujours la question : « Est-ce que l'ordre que nous définissons est correct ? Qu'en est-il de la stabilité de ces empilements ? » La directrice de BioTis expose une autre difficulté à surmonter : la production en volume. Parvenir à générer les bonnes répliques de tissus vivants et en quantité suffisante, voilà les deux grands défis qu'étaient de relever désormais les chercheurs de BioTis et ceux de Poietis.

Joëlle Amédée, Fabien Guillemot, Raphaël Devillard : unité 1026 Inserm – Université de Bordeaux



2015
ANNÉE DE LA LUMIÈRE
EN
FRANCE

Une exposition à la lumière

À l'occasion de l'année de la lumière, l'Inserm présente « Que la lumière soigne ! ». Une exposition itinérante qui met en lumière les recherches les plus innovantes utilisant ces rayons pour observer, soigner ou réparer le corps humain. Elle sera visible durant les manifestations organisées par l'Inserm : dès le 25 septembre à Toulouse, à la Cité de l'Espace ; du 28 septembre au 18 octobre, à la Chapelle des Pénitents bleus, à La Ciotat ; du 7 au 11 octobre, dans de nombreuses villes, à commencer par Paris, Brest, Lille, Montpellier ou encore Strasbourg, lors de la Fête de la science. Elle donnera aussi lieu à une édition spéciale lors du festival international de science-fiction, Les Utopiales, à Nantes, du 28 octobre au 2 novembre 2015.

www.inserm.fr

*Voir S&S n° 24, Entreprendre « Ingénierie tissulaire – C'est la première bio-impression qui compte », p. 38-39