

MEDI IMPRINT

Relevé d'empreintes cérébrales

Le dispositif médical mis au point par cette spin-off de l'Inserm permet de prélever une fine couche de tissu cérébral en réduisant le risque de lésions lié aux habituelles biopsies. Cette nouvelle technologie ouvre des champs de recherche thérapeutique dans les tumeurs cérébrales ou les maladies neurodégénératives, et vient d'être couronnée par le Grand Prix i-LAB.



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

Glioblastome
Cancer cérébral le plus fréquent mais aussi le plus agressif, qui touche les astrocytes.

Chirurgie stéréotaxique
Technique utilisée pour atteindre, grâce à un système de coordonnées dans l'espace, des zones du cerveau de manière précise pour procéder à un traitement, un prélèvement, etc.

Inserm Transfert
Filiale privée de l'Inserm dont la mission principale est de coordonner la valorisation des innovations biomédicales issues des laboratoires de recherche de l'Inserm.

Pour élaborer un traitement contre une maladie, il faut d'abord en comprendre les mécanismes biologiques. Pour cela, il faut souvent prélever, parfois in vivo, des tissus pathologiques. Malheureusement, les dispositifs médicaux disponibles sur le marché ne permettent pas toujours de le faire sans risque pour le patient. Et c'est le cas lorsqu'il s'agit des tissus situés dans des zones sensibles du cerveau d'un patient atteint de la maladie de Parkinson ou d'un glioblastome (¶). Les dommages sur des zones fonctionnelles pourraient en effet générer de sérieux handicaps. Dorénavant, cet obstacle pourra être surmonté grâce à la mise au point d'un dispositif d'empreinte tissulaire par MedImprint, la toute récente spin-off de l'Inserm.

Mais une empreinte, c'est quoi ? Une fine couche de tissu cérébral d'environ 50 µm d'épaisseur. Par comparaison, une biopsie représente une carotte de 500 µm à 1 mm. Et, avec les techniques d'analyses actuelles, l'empreinte permet d'obtenir les mêmes informations qu'avec une biopsie. « Si ces dernières ont permis d'élaborer des thérapies anti-cancer dirigées contre des cibles moléculaires précises, elles ne sont pas envisageables dans les cas de maladies neurodégénératives, comme la maladie de Parkinson, regrette François Berger, neuro-oncologue et l'un des quatre fondateurs de MedImprint. En revanche, des empreintes de tissus peuvent être réalisées lors de l'intervention chirurgicale nécessaire pour l'ablation d'une tumeur cérébrale ou lorsqu'on pratique la stimulation cérébrale profonde (SCP)* chez un patient atteint de la maladie de Parkinson. » Ce traitement permet, à l'aide d'électrodes implantées chirurgicalement dans le cerveau du patient, de stimuler électriquement le noyau

“ Des empreintes de tissus peuvent être réalisées lors de l'intervention chirurgicale nécessaire pour l'ablation d'une tumeur cérébrale ,”

sous-thalamique ou le pallidum interne, atténuant considérablement les principaux symptômes moteurs (tremblements, rigidité des poignets...). C'est dans les locaux ultra-sécurisés de Clinatéc**, centre de recherche biomédicale situé à Grenoble au sein de

l'équipe Technologie translationnelle dirigée par François Berger (☛), que l'aventure scientifique et entrepreneuriale de MedImprint a commencé. En 2006, ce dernier et ses confrères, Ali Bouamrani (☛) et Affif Zaccaria (☛), eux aussi à l'origine de la société, font une découverte étonnante lors de la mise en place d'une SCP. « Au cours de cette opération de chirurgie stéréotaxique (¶), un stylet en inox est utilisé pour mettre en place les électrodes, raconte François Berger. Nous avons alors remarqué, sur sa surface, la présence de micro-fragments tissulaires provenant de régions profondes du cerveau. » Une découverte qui aboutit, la même année, au design d'un dispositif plus adapté à l'empreinte et à un dépôt de brevet sur le concept d'empreinte tissulaire par l'équipe, via Inserm Transfert (¶).

Des brevets...

En 2007, les travaux d'Ali Bouamrani et d'Affif Zaccaria permettent de confirmer la faisabilité de la technique. « Le tube d'1 mm de diamètre comporte, à son extrémité, une fenêtre latérale qui s'ouvre et se referme d'un simple geste et qui permet



L'équipe MedImprint : de gauche à droite, Ali Bouamrani, Affif Zaccaria et François Berger

uniquement la capture des tissus ciblés », décrit ce dernier. Son travail de thèse, de 2008 à 2012, va confirmer l'innocuité du dispositif chez l'animal. En 2013, il part en post-doctorat à Genève dans le laboratoire de neuroprotéomique de Pierre Burkhard, spécialiste de la maladie de Parkinson, où il va optimiser la technique d'empreinte tissulaire pendant la chirurgie de SCP. De son côté, Ali Bouamrani est lui en post-doctorat au Health Science Center à Houston, dans le laboratoire de Mauro Ferrari, où il travaille sur la surface de capture en silicium qui équipe le dispositif. Une substance choisie pour ses facultés à être structurée au niveau micro et nanométrique, et à être chimiquement modifiée pour optimiser et standardiser l'accroche de tissus. Des travaux qui aboutiront, là encore, au dépôt d'un brevet en 2011 par le CEA-LETI sur l'utilisation du silicium nanoporeux comme surface

Positionnement de l'outil d'empreinte sur une coupe modélisée de cerveau.



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

d'empreinte in vivo. Début 2013, ils obtiennent le feu vert de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour utiliser leur dispositif médical, non pas dans le cadre de la maladie de Parkinson mais dans celui du glioblastome où le ratio bénéfice-risque est plus favorable car l'issue est actuellement fatale. François Berger comptabilise : « Il aura fallu 2,5 millions d'euros de financement académique pour réaliser l'instrument industriel et les études précliniques ».

... aux distinctions

D'octobre 2013 à fin 2014, le dispositif, nommé désormais Glioprint, est testé cliniquement à Clinatéc sur 15 patients atteints de glioblastome. Situé dans des zones fonctionnelles et suspecté d'être à l'origine de récurrences, le tissu péri-tumoral ne peut faire l'objet d'une biopsie. Et là encore, le dispositif d'empreinte a démontré tout son intérêt : absence de lésion et non-toxicité chez l'homme. Tout s'accélère alors, selon François Berger : « Utiliser une puce de silicium dans le cerveau était une première mondiale. Une fois que nous avons validé la preuve de concept chez l'homme, nous avons besoin de passer à l'étape industrielle rapidement. Affif ayant la volonté d'entreprendre, nous avons la personne pour porter le projet et devenir président-directeur général ». Fin 2014, l'équipe fait également valider par l'ANSM un avenant pour utiliser le stylet chez les patients atteints de tumeurs de l'hypophyse (♀) et dont la réalisation de la biopsie pose les mêmes problèmes. En mars 2015, les chercheurs déposent leur dossier pour le concours i-LAB (♀) et, en juillet, remportent le Grand Prix et ses 450 000 euros. Juste après avoir décroché l'autorisation de l'ANSM de mettre à disposition leur technologie pour des essais cliniques.

Grâce à ces fonds, Affif Zaccaria, Ali Bouamrani et François Berger, épaulés par Briec Turluche, serial-entrepreneur dans les hautes technologies, ont donc créé MedImprint en septembre 2015, une société par actions simplifiée (SAS) (♀), avec l'objectif de recruter deux ingénieurs et un technicien d'ici janvier prochain. Début 2016, ils lanceront donc un essai clinique de plus grande envergure, sur 150 à 200 patients atteints de tumeurs cérébrales à travers 4 centres en France : le CHU de Grenoble, l'hôpital Sainte-Anne à Paris, l'hôpital Henri-Mondor à Créteil et le CHU d'Angers. Et début 2016, ils mèneront également un protocole sur 20 patients atteints de la maladie de Parkinson avec un dispositif d'empreinte, StimoPrint, adapté à la zone cérébrale ciblée plus petite (un noyau sous-thalamique mesure 5 mm contre 2 à 3 cm pour les tumeurs). À terme, ils envisagent également des extensions de l'usage de leur technologie qui pourrait être appliquée sur d'autres organes « sensibles » comme la prostate ou le poumon.

Une aventure scientifique et industrielle fulgurante donc. Selon Affif Zaccaria, le stylet à empreinte tissulaire et son kit de collection pourraient être commercialisés moins de 10 ans seulement après l'idée originelle. ■

Pascal Nguyen

♀ Hypophyse

Glande de petite taille, située à la base du cerveau, qui sécrète dans la circulation sanguine des hormones essentielles à diverses fonctions corporelles.

♀ Concours i-LAB

Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprise les plus innovants. Il attribue notamment 5 Grands Prix pour des projets s'inscrivant dans l'un des 10 grands défis sociétaux définis par l'agenda stratégique France-Europe 2020 (www.enseignementsup-recherche.gouv.fr).

♀ SAS

Société commerciale dans laquelle les associés disposent d'une grande liberté pour définir leur rôle et leurs apports, et dont le fonctionnement est notamment défini dans les statuts.

- François Berger : unité UAI Inserm/CEA/CHU Grenoble – Université Joseph-Fournier, Clinatéc
- Ali Bouamrani : CEA – Université Joseph-Fournier, Clinatéc
- Affif Zaccaria : docteur en biologie, spécialisé en biotechnologie, et ex-chercheur de l'unité Inserm 836

* Voir S&S n° 4, « Stimulation cérébrale profonde : succès confirmés ! », p. 18-19

** Voir S&S n° 12, « Neurologie : la tête et les jambes », p. 12-13