



"L'évolution se fait très sensiblement vers une médecine personnalisée combinant une utilisation fréquente de l'information moléculaire pour poser un diagnostic rapide et la prescription de médicaments très ciblés."

Entretien avec Jean Chabbal, Directeur du département Micro-Nanotechnologies pour la biologie et la santé, LETI-CEA, Grenoble

Entretien réalisé le 14 mars 2007 par Sylvie Mauris-Demourioux

Quel est l'apport des nanotechnologies dans le domaine de la médecine ?

Aujourd'hui, les nanotechnologies sont très importantes dans le domaine du vivant. Elles ouvrent la possibilité d'interagir à l'échelle moléculaire avec les virus, l'ADN, les protéines... On parle même de nanomédecine ! L'enjeu est d'utiliser les nouvelles techniques de miniaturisation issues des micro et nanotechnologies pour développer des applications en santé et créer des ruptures technologiques sur des domaines où les besoins sociétaux sont importants. A côté des recherches en matière de diagnostic in vitro et de laboratoires sur puces, des ruptures s'annoncent en imagerie optique moléculaire, dans la réalisation d'interface spécialisées avec les neurones et dans la surveillance à distance de l'activité de patients.

Pourquoi cette recherche de miniaturisation ?

L'avantage immédiat est la réduction du temps de réponse. Prenons un test infectieux : à partir d'une culture de bactérie, il faut attendre 2 jours pour avoir le résultat. Avec les techniques actuelles de biologie moléculaire, il faut 12 heures mais seulement 2 heures avec les techniques de miniaturisation ! Ce raccourcissement des délais peut être vital dans certains cas comme le choc septique. Autre avantage, la possibilité de réaliser des diagnostics à partir de l'expression des gènes : lorsqu'on sait qu'une pathologie est liée à une surexpression de certains gènes, on va rechercher ces gènes surexprimés pour poser le diagnostic. La personnalisation des traitements me semble un troisième point. Il sera possible de cibler le type de pathologie, déterminer le traitement

adéquat et suivre la réponse à ce traitement. Enfin, autre atout de taille : la faible invasivité de ces dispositifs !

Selon vous, quel impact auront ces technologies dans 50 ans ?

L'évolution se fait très sensiblement vers une médecine personnalisée combinant une utilisation fréquente de l'information moléculaire pour poser un diagnostic rapide et la prescription de médicaments très ciblés. L'importance des médicaments à large spectre comme on les connaît actuellement sera moindre. Pour les grandes pathologies comme le cancer, on s'oriente vers des diagnostics fins. On ne parlera plus d'un cancer du poumon mais bien d'un cancer de tel ou tel type localisé dans le poumon. Pour le médecin, les diagnostics par imagerie médicale et in vitro vont devenir de plus en plus interdépendants. Cette présence accrue de la biologie dans l'imagerie impacte aussi le modèle économique. L'acquisition de Bayer Diagnostic par Siemens illustre bien cette tendance des grandes sociétés d'imagerie médicale qui se rapprochent des sociétés de diagnostic in vitro. Par ailleurs, ces dispositifs miniaturisés sont promis à un bel avenir dans les pays en voie de développement notamment pour les diagnostics infectieux. Plus faciles d'utilisation, ils ne nécessitent pas de gros investissements en terme d'infrastructures et de personnels.

Et du côté des thérapies?

Plusieurs techniques semblent prometteuses. L'électrostimulation profonde cérébrale est un procédé qui devrait connaître un développement similaire à celui de la stimulation cardiaque et des pace-makers.



Avec le Pr Louis-Alim Benabib, du CHU de Grenoble, nous travaillons à la miniaturisation d'un système intelligent qui serait à la fois capable d'exciter les neurones et de procéder à des enregistrements de leur activité électrique. Contrairement à ce qui se fait actuellement, l'ensemble du dispositif (commande, batterie, liaison radio) serait implanté dans le crâne. Concernant les modes de délivrance du médicament, on imagine être capable d'amener le médicament de façon très localisée par utilisation de nanosondes ou par des systèmes physiques qui pourront interagir au niveau local, comme amener des billes d'or au contact d'une tumeur et créer un échauffement localisé pour la détruire.

En matière de diagnostic in vitro, quel est l'état des recherches ?

Pour le diagnostic moléculaire à partir de l'ADN, notre axe de recherche est de développer des micro-systèmes intégrés pour réaliser un protocole de diagnostic complet : préparation de l'échantillon, amplification de l'ADN par PCR et détection des séquences d'ADN correspondants aux biomarqueurs sélectionnés. Pour le moment, les biopuces commercialisées ne réalisent que la phase de détection et quelques "laboratoires sur puces" intègrent l'amplification et la détection mais pas la préparation de l'échantillon. Il faut encore compter 7 à 10 ans pour la mise sur le marché d'un dispositif complet. Pour ces puces à ADN, apparues il y a une dizaine d'années, les délais de développement pour un produit fiable, robuste et au bon prix ont été très largement sous-estimés.

Ces techniques de diagnostic ont aussi des applications dans le domaine de l'environnement : contrôle de la qualité de l'eau, de la qualité de l'air avec la détection des légionnelles, ou encore en matière de bioterrorisme avec la détection d'agents biopathogènes dans les lieux publics et la mise en place de systèmes d'alerte.

Quelles sont vos collaborations cliniques ?

Chaque année, nous organisons un workshop réunissant des chercheurs du LETI et des médecins afin d'identifier les problématiques de diagnostic ou de thérapie pour lesquelles

les micro-nanotechnologies pourraient apporter des solutions. Pour le moment, nous travaillons avec le CLARA pour des nouveaux outils de diagnostic en cancérologie, avec la plateforme Animage et l'Université Joseph Fourier sur les techniques d'imagerie préclinique pour le suivi in vivo de l'action de médicaments chez le petit animal et la détection in vivo de cellules pathologiques par des nanosondes. Cette détection pourrait avoir des applications pour le cancer, les maladies cardio-vasculaires, la maladie d'Alzheimer...

Nous développons aussi avec le Pr F. Berger du CHU de Grenoble un système miniaturisé de prélèvements de protéines dans une tumeur cérébrale. Très peu invasif, ce prélèvement garde la répartition spatiale des molécules de la zone étudiée. On l'analyse ensuite par spectrométrie de masse pour identifier les protéines et les biomarqueurs associés à la tumeur. C'est en fait une mini biopsie guidée par imagerie qui pourrait trouver des applications pour d'autres explorations comme le foie...

La presse a récemment annoncé la création d'une clinique dédiée à la nanomédecine, quel est ce projet ?

Le projet Clinatéc ne sera pas un centre de soins. Il vise à rassembler des chercheurs du LETI, des médecins et des biologistes pour développer des innovations en nanomédecine et raccourcir les délais entre le concept et l'application au patient. Le développement reste à la charge des CHU, des industriels... comme toute nouvelle application médicale. Au départ, Clinatéc sera focalisée sur le système nerveux central et les dispositifs d'électrostimulation pour les maladies de Parkinson, les TOC, la dépression... L'objectif est de chercher une très grande miniaturisation des outils de biopsie, des prélèvements in vivo, des systèmes utilisant des capteurs implantés comme les prothèses auditive ou rétinienne...

Quels sont les atouts de la région Rhône-Alpes dans ce domaine ?

Rhône-alpes bénéficie d'une combinaison d'acteurs favorables : des CHU importants,



Millénaire3

Le Centre Ressources Prospectives du Grand Lyon

des industriels mondiaux du diagnostic et du vaccin avec Sanofi-Aventis, BioMerieux, Merial et Beckton Dickinson, un pôle technologique avec Minatec et des outils de recherche puissants avec l'IBS, l'ESRF..., éléments auxquels il faut ajouter la spécificité du CEA capable de fabriquer à la fois des nanosondes et les instruments pour les détecter. L'ensemble constitue le pôle de compétitivité mondiale LyonBiopole.

Notre atout est aussi notre expérience : celle des systèmes implantés, grâce au Pr A.L. Benabib, et notre capacité à travailler de manière pluridisciplinaire. Depuis 10 ans, dans notre département, 170 scientifiques, physiciens, chimistes, électroniciens, biologistes, biochimistes travaillent ensemble sur des projets de micro-nanotechnologies mariant par nature médecine, biologie et technologie.