



TECHNIQUES
DE L'INGÉNIEUR

LES FOCUS
TECHNIQUES DE L'INGÉNIEUR



RENCONTRE

AVEC LES MÉDAILLÉS 2022 «
INNOVATION » DU CNRS

septembre / 2022

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
INTRODUCTION	3
DE LA RECHERCHE À L'INNOVATION	4
▪ ONE BIOSCIENCES : DES APPROCHES «EN CELLULE UNIQUE» POUR SOIGNER LES MALADIES COMPLEXES	4
▪ TREEFROG THERAPEUTICS : UNE TECHNOLOGIE DE RUPTURE AU SERVICE DE LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE	7
▪ MUODIM : LA « RADIOGRAPHIE », VERSION XXL...	10
▪ DENIS SPITZER : « TOUTE RECHERCHE FONDAMENTALE SERT UN JOUR »	15
POUR ALLER PLUS LOIN	20
▪ LA PRODUCTION DE PARTICULES SUBMICRONIQUES DISPONIBLE POUR L'INDUSTRIE	20
▪ LES ORGANOÏDES SUR PUCE, DES COMPOSANTS POUR LA MÉDECINE DU FUTUR ?	21
▪ FABRICE GAILLARD (CNRS) : « LE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE EN FRANCE S'ASSÈCHE DE MANIÈRE DANGEREUSE »	22
▪ UNE MOELLE OSSEUSE SUR PUCE POUR MIEUX COMPRENDRE LES CELLULES SOUCHES	24
▪ TRANSFERT DE TECHNOLOGIES : DE L'INNOVATION SPATIALE AU SECTEUR MÉDICAL	28
▪ ANALYSER DES POLLUANTS HYDROCARBURES DANS LES SOLS DIRECTEMENT SUR LE TERRAIN	30
▪ NOUS SOMMES PLUS QUE NOTRE ADN : DÉCOUVERTE D'UN NOUVEAU MÉCANISME D'HÉRÉDITÉ ÉPIGÉNÉTIQUE	32

INTRODUCTION

Techniques de l'Ingénieur a rencontré les quatre lauréats 2022 de la médaille de l'innovation décernée par le CNRS. Elle valorise chaque année la recherche scientifique française.

Créée en juillet 2020, la start-up One Biosciences, issue de travaux académiques menés à l'Institut Curie, se positionne dans la médecine de précision. Elle travaille à établir des « cartes d'identité » épigénétiques des cellules, faisant notamment appel à des techniques dites de « microfluidique ». La jeune pousse se base sur des approches dites « en cellule unique » avec comme objectif de soigner des maladies complexes telles que le cancer. Sa co-fondatrice, Céline Vallot, s'entretient avec nous.

Nous avons ensuite rencontré Pierre Nassoy. Co-fondateur et membre du conseil scientifique de TreeFrog Therapeutics, il travaille sur des thérapies à base de cellules souches, notamment contre des maladies telles que Parkinson. L'entreprise a comme objectif de produire en grande quantité ces cellules, une des « matières premières » de la médecine régénérative. Pour cela, l'entreprise met en œuvre un système microfluidique permettant d'encapsuler des cellules dans de petites coques de gelée.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux muons avec Jacques Marteau. Cette particule élémentaire est produite naturellement dans l'atmosphère. Elle traverse la matière sur de longues distances sans être absorbée et ouvre la voie à l'exploration en trois dimensions de grandes structures et apporte des réponses à des questions de volcanologie, géologie, voire de climatologie. Notre interlocuteur a identifié le potentiel de la détection des muons, initialement développée pour la recherche fondamentale. La start-up Muodim, qu'il a co-fondé, propose des services d'imagerie par tomographie muonique, qui permet de détecter des évolutions de densité dans des sous-sols ou de grandes infrastructures.

Enfin, Denis Spitzer détaille les deux procédés qu'il a développés : SFE et SFS, pour *spray flash evaporation* et *spray flash synthesis*. Ils permettent la formation et la synthèse de particules sub-micrométriques. Ces approches se révèlent économiques, sûres et respectueuses de l'environnement. Les applications les plus pertinentes de cette technologie se destinent notamment à l'industrie pharmaceutique, mais aussi au secteur de la transition énergétique.

DE LA RECHERCHE À L'INNOVATION

ONE BIOSCIENCES : DES APPROCHES « EN CELLULE UNIQUE » POUR SOIGNER LES MALADIES COMPLEXES

[Médailles de l'innovation CNRS] Créée en juillet 2020, la start-up One Biosciences a pour ambition de figurer parmi les futurs leaders mondiaux de la médecine de précision. Issue de travaux académiques menés à l'Institut Curie, la jeune pousse se base sur des approches dites « en cellule unique » avec comme objectif de soigner des maladies complexes telles que le cancer.

Dresser des « cartes d'identité » épigénétiques des cellules. C'est l'objectif sur lequel travaille One Biosciences. Outre les mutations de l'ADN, les mécanismes épigénétiques peuvent en effet, dans de nombreux cas de cancers, expliquer la progression des tumeurs et les processus de résistance aux chimiothérapies. Pour parvenir à établir ces cartes d'identités cellulaires individuelles, l'entreprise fait notamment appel à des techniques dites de « microfluidique », permettant d'encapsuler chacune des cellules d'un tissu et donc, in fine, d'en séquencer chacune des molécules d'ARN. C'est ce que nous explique Céline Vallot, directrice de recherche CNRS au laboratoire Dynamique de l'information génétique : bases fondamentales et cancer (CNRS/Institut Curie/Sorbonne Université), co-fondatrice de la start-up One Biosciences et lauréate de la médaille de l'innovation 2022 du CNRS.

Techniques de l'Ingénieur : Comment avez-vous abouti à la création de cette start-up ?

Céline Vallot : Cela fait cinq ans que je dirige une équipe de recherche à l'Institut Curie. Mon équipe travaille sur le sujet des mécanismes de résistance aux chimiothérapies dans les cancers du sein. Pour étudier ces mécanismes de

résistance, nous avons travaillé sur différents types d'approches que l'on appelle « en cellule unique ». Certaines préexistaient, d'autres sont intégralement le fruit de notre propre développement. Ces approches en cellule unique permettent d'interroger et de dresser la carte d'identité de toutes et de chacune des cellules présentes dans une tumeur et son environnement. Cela permet de comprendre avec une forte granularité ce qu'il se passe : quelle est l'identité des acteurs présents, mais aussi, si l'on a accès à plusieurs prélèvements au cours du temps, quelle est l'évolution de cet écosystème et quels pourraient être les mécanismes de la résistance que l'on observe.

À partir de cela, l'idée, en créant One Biosciences, a été de transformer l'essai, de pousser l'utilisation de ces technologies encore plus près de la réalité des échantillons de patients, en permettant notamment, par exemple, de pouvoir interroger de petits échantillons congelés, qui ne sont d'habitude pas très faciles à étudier. L'objectif de l'entreprise est à la fois d'avoir une expertise pour obtenir des données de haute qualité à partir de ces échantillons, mais aussi de développer une capacité d'analyse de données. Ces technologies produisent en effet des centaines et des centaines de gigaoctets de données par patient. L'idée était donc d'avoir à la fois la partie expérimentale et la capacité d'analyse que l'on avait au laboratoire, et de la transférer à One Biosciences pour pouvoir, à plus grande échelle, étudier de plus larges cohortes d'échantillons de patients. La création de l'entreprise a ainsi eu lieu en juillet 2020 et les premiers employés sont arrivés en janvier 2021.

À quel stade de développement l'entreprise se situe-t-elle aujourd'hui ?

Nous avons déjà deux programmes de recherche enga-

gés, notamment un sur le cancer de l'ovaire, sur lequel nous avons déjà communiqué. L'entreprise est déjà bien financée : nous avons levé à peu près 7 millions d'euros et avons actuellement six employés.

Grâce à nos partenariats, nous avons déjà accumulé beaucoup de données en cellule unique propres – que nous sommes en train d'analyser – et nous essayons d'ouvrir d'autres aires thérapeutiques.

Concrètement, en quoi consiste cette approche d'analyse en cellule unique ? Quelles en sont les principales étapes ?

Il y a deux cas de figure. L'échantillon du patient peut tout d'abord nous arriver directement en sortie de bloc opératoire, sans avoir été congelé ou manipulé. On est alors en « dissocié » : on récupère, en laboratoire, les cellules individuelles contenues dans cet échantillon. Nous utilisons différents types d'équipements, soit de microfluidique, qui permettent de former des micro-gouttelettes pour encapsuler chaque cellule individuelle, soit des robots, que nous utilisons beaucoup chez One Biosciences... Ces robots à haute précision nous permettent en effet de distribuer les cellules dans les puits présents sur des plaques.

Autre cas de figure : si l'échantillon est congelé, nous mettons en œuvre des protocoles que nous avons spécialement développés pour pouvoir préparer cet échantillon et en extraire une partie. Une fois cette étape franchie, nous essayons de collecter tous les produits d'expression des gènes dans ces gouttes ou dans ces puits, afin de les mesurer et de les séquencer. C'est là que nous allons produire une grande quantité de données puisque nous allons lire tous les ARN qui sont produits par chacune des cellules, sachant que l'on étudie des milliers de cellules à la fois, contenant chacune des dizaines de milliers d'ARN...

Une fois ces gigaoctets de données acquis, nous passons à la partie ingénierie des données, à la partie véritablement analytique. Une équipe de One Biosciences est chargée d'aller extraire les informations, de les nettoyer, mais aussi de les modéliser pour essayer d'en tirer des cibles thérapeutiques potentielles et/ou des [biomarqueurs](#).

Pourquoi séquencer l'ARN produit dans les cellules, plutôt que leur ADN ? Quels sont les intérêts de cette approche ?

L'ADN permet plutôt de lire les mutations, alors que l'ARN permet de lire vraiment le comportement de la cellule, ce qu'elle est en train de faire à un instant t. Cela nous donne beaucoup d'informations sur son comportement, sur la manière dont elle réagit aux traitements également. Nous nous sommes aperçus que beaucoup de mécanismes de résistance à des traitements ou de causes de maladies n'étaient pas dus à des mutations. Ça n'est donc pas dans l'ADN que l'on va trouver cette information. L'ARN permet d'avoir une information plus globale du comportement de la cellule.

Plusieurs brevets ont été déposés. Sur quoi portent-ils ?

Nous avons des brevets portant sur deux licences de logiciels qui ont été déposés, afin de protéger la manière dont nous analysons les données et de pouvoir transférer cela du CNRS et de l'Institut Curie à One Biosciences.

J'avais également, initialement, déposé d'autres brevets, qui ne sont toutefois pas dans le giron de l'entreprise.

Vous évoquez le sujet de la microfluidique, comment mettez-vous en œuvre cette technique ? Dans quel(s) but(s) ?

Nous utilisons des équipements commerciaux qui nous permettent de générer un flux aqueux, qui, en rencontrant un flux d'huile, va permettre de créer des gouttes. Leur taille est optimisée, ainsi que la fréquence de leur production, pour pouvoir être certain qu'il y a une cellule, au maximum, qui va être emprisonnée dans chacune de ces gouttes. La plupart d'entre elles, à 90 %, sont vides, pour être sûr que les 10 % restants ne contiennent bien qu'une seule cellule. Cela permet de créer, en moins d'une demi-heure, une suspension de dizaines de milliers de gouttes avec une cellule individuelle dans 10 % d'entre elles environ, et donc des milliers de réactions en parallèle. Ceci dans le même

volume qu'une seule réaction telle qu'on la réalisait auparavant.

La puissance de ces approches en microfluidique réside dans leur débit et dans leurs capacités à aller isoler des cellules individuelles dans des gouttes séparées.

Au-delà des cancers, quelles sont les perspectives d'applications que vous entrevoyez ?

D'une manière globale, toutes les maladies « complexes », c'est à dire, en gros, toute pathologie qui n'a pas été expliquée jusqu'à présent. Nous nous intéressons par exemple au rein, et nous avons d'autres pathologies dans notre radar... Notre grille de lecture est la suivante : dès lors qu'il n'y a pas eu d'explication précédente, mais aussi dès lors qu'il y a un côté « hétérogène » de la maladie, c'est-à-dire que plusieurs populations de cellules sont impliquées, alors nous voyons l'intérêt d'utiliser des approches en cellule unique. Elles nous permettent en effet de comprendre l'hétérogénéité des prélèvements cliniques et leur évolution au cours du temps.

01/09/2022

TREEFROG THERAPEUTICS : UNE TECHNOLOGIE DE RUPTURE AU SERVICE DE LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

[Médailles de l'innovation CNRS] Créée en 2018, TreeFrog Therapeutics a pour objectif principal de produire des cellules souches en grande quantité, l'une des « matières premières » de la médecine régénérative. Pour l'atteindre, l'entreprise met en œuvre un système microfluidique permettant d'encapsuler des cellules dans de petites coques de gelée.

Cultivées en deux dimensions dans des boîtes de Petri, les cellules ont une réponse qui diffère de celle observée naturellement dans un organisme. En observant des « perles de saveur » – petites sphères de gelée enfermant des aliments, inventées par un chef espagnol –, le Dr Pierre Nassoy, directeur de recherche au CNRS, a eu l'idée de transposer l'innovation gastronomique pour la mettre au service de la culture cellulaire. Il est ainsi le co-inventeur de la technologie C-Stem, procédé de **culture biomimétique** permettant la production de masse de cellules souches, destinées à des thérapies pour des maladies telles que Parkinson. Co-fondateur et membre du conseil scientifique de TreeFrog Therapeutics, Pierre Nassoy revient pour nous sur la création de l'entreprise et nous détaille le fonctionnement de la technologie qu'elle met en œuvre ainsi que ses applications.

Techniques de l'Ingénieur : Quel a été votre parcours avant la création de TreeFrog Therapeutics ? Qu'est-ce qui vous a amené à co-fonder cette start-up ?

Pierre Nassoy : Je me suis surtout intéressé, au départ, à

la physico-chimie. C'est en effet dans ce domaine que j'ai fait mon doctorat. J'ai ensuite effectué un post-doctorat en biophysique. J'étudiais la rupture de liaisons moléculaires individuelles. Après, j'ai obtenu un poste au CNRS, à l'Institut Curie, à Paris, dans un laboratoire qui s'appelle « Physico-chimie Curie ». Ce labo avait une forte tendance à l'interdisciplinarité, et notamment une forte interaction avec les biologistes. J'ai ainsi commencé à travailler notamment sur les propriétés physiques des membranes de cellules : comment elles s'étalent, comment elles adhèrent... À ce moment-là, la plupart des travaux en biologie étaient faits dans des boîtes de Petri. Les cellules étaient donc déposées en monocouches, en deux dimensions, sur du plastique. Or, des travaux commençaient à émerger, montrant que le plastique, substrat très rigide, et le dépôt en deux dimensions entraînaient une réponse différente des cellules par rapport à leur situation naturelle, dans un organisme. Des tests de médicaments de chimiothérapie ont par exemple montré une absence quasi totale de corrélation entre l'efficacité des molécules sur des cellules en 2D, et celles testées sur des souris... De là a émergé une volonté de développer des systèmes non pas 2D, mais des reconstructions tridimensionnelles, de manière à mimer un peu mieux l'organisation des cellules dans les organismes. À ce moment-là, un peu par hasard, j'avais eu connaissance de l'existence des « perles de saveur », développées par le chef d'un restaurant à Barcelone, Ferran Adrià. Je me suis demandé si l'on ne pourrait pas remplacer la nourriture contenue dans ces petites billes de gelée par des cellules, et fabriquer ainsi de petites « boules » de cellules.

L'objectif était alors de créer un modèle de microtumeur. Nous avons pour cela mis en œuvre des techniques de microfluidique, qui permettent de réaliser des coques creuses en mettant en contact deux fluides a priori miscibles, mais qui ne vont pas trop se mélanger étant donné la petite dimension à laquelle on travaille. Nous avons donc cherché à développer un système de coextrusion **microfluidique**, afin de parvenir à former une coque de gelée avec, à l'intérieur, des cellules libres et non pressées par la gelée. Si on les enferme comme une purée de framboise dans une gelée, les cellules vont en effet être directement au contact, et donc répondre différemment. Nous avons ainsi développé ce système de coextrusion, qui est au centre de l'innovation, puisqu'il nous permet de créer des micro-tissus en **encapsulant** des cellules. Ces micro-tissus peuvent être soit pathologiques, pour mimer les tumeurs, soit sains, pour un travail sur des cellules-souches...

TreeFrog Therapeutics a finalement été créée en 2018, avec l'objectif premier d'amplifier facilement des cellules souches, pour en produire en grandes quantités et fournir ainsi très facilement la source cellulaire utile à la médecine régénérative.

Pouvez-vous nous en dire un peu plus sur ce système de coextrusion microfluidique ? De quels éléments est-il composé ? Comment fonctionne-t-il ?

Nous avons au départ fabriqué le système d'encapsulation en verre, puis en utilisant une imprimante 3D, par stéréolithographie. En fonction de la vitesse, on arrive à former des gouttes, un peu comme les perles de saveur que j'évoquais précédemment, d'une taille d'environ 3 millimètres. Or, dans le corps humain, aucune cellule n'est située à plus de 0,2 mm d'un vaisseau sanguin. Si on place une cellule au-delà de 200 micromètres d'une source d'oxygène, elle finit par mourir. Nous avons donc cherché à créer des objets plus petits, de façon à former des microtumeurs ou des micro-tissus. Pour y parvenir, nous avons exploité un phénomène connu de longue date, qui s'appelle l'instabilité de Plateau-Rayleigh, qui dit que si l'on forme un jet

de liquide, comme lorsque l'on ouvre en grand un robinet, celui-ci n'est pas stable. Il se fragmente spontanément en petites gouttelettes. Nous envoyons donc les fluides très vite dans des capillaires, de manière à former un jet qui a la dimension du capillaire dont il est issu. Il va alors se fragmenter en gouttelettes qui ont elles aussi la dimension du capillaire. On forme ainsi 5 000 gouttelettes par seconde, soit 300 000 par minute. Chaque capsule mesure entre 200 et 300 micromètres et les cellules se trouvent dispersées à l'intérieur. Avec le temps, les cellules vont se regrouper, former un agrégat que l'on appelle un sphéroïde, ou un organoïde. Au bout de plusieurs jours, après divisions, les cellules vont finir par remplir entièrement la capsule.

Nous avons aussi essayé d'encapsuler une seule cellule. Il y a en effet un gros intérêt à cela : en cancérologie, cela permet de former des tumeurs monoclonales. Si on a une mutation sur une cellule, on veut en effet pouvoir la détecter, l'analyser précisément. Le problème est que les cellules aiment être à plusieurs. Beaucoup de cellules, notamment les cellules souches, ont absolument besoin d'avoir des voisines. Si on les laisse seules, elles meurent. Ça n'est donc pas possible pour tout.

Quelles sont les applications possibles de cette technique d'encapsulation ?

La première application a été celle de la cancérologie, avec la formation de modèles de microtumeurs. Très rapidement, nous nous sommes dit que nous pouvions aussi former des micro-tissus sains pour la médecine régénérative. On peut par exemple former des sortes de « micro-foies » simplifiés, à partir d'hépatocytes. À chaque fois que nous présentions cela lors de conférences, nous recevions des suggestions d'autres types cellulaires : de l'os, des neurones... Nous nous sommes donc dit, finalement, que le mieux serait de partir des cellules qui sont à l'origine de toutes les cellules de l'organisme, c'est-à-dire les cellules souches. Après les avoir encapsulées, amplifiées et donc en ayant formé des agrégats multicellulaires de cellules souches, il est en effet possible de les différencier en cellules de foie, de neurone, de muscle...

En 2006, un chercheur japonais, Shinya Yamanaka, a découvert ce que l'on appelle les cellules souches induites à la pluripotence [ou *IPS*, pour *induced Pluripotent Stem cells*, *NDR*]. Il a trouvé un cocktail de molécules permettant de faire une reprogrammation, de faire « remonter le temps » à des cellules, de peau par exemple, pour les transformer en cellules souches. Elles ont quasiment les mêmes propriétés que les cellules souches embryonnaires. Le CSO¹ de TreeFrog Therapeutics, Maxime Feyeux, a justement fait sa thèse sur ces cellules souches induites à la pluripotence.

Lorsque l'on met ces cellules souches dans des capsules, elles « poussent » de manière particulière : pas sous la forme d'agrégats, mais sous forme de « ballons », ce que l'on appelle des cystes. Une fois qu'elles ont poussé, nous appliquons in capsulo les protocoles de différenciation chimique.

Si je prends l'exemple des neurones, on peut, grâce à notre technique, obtenir au bout de 24 jours des boules composées uniquement de cellules neuronales – environ un millier – qui expriment de la dopamine. Une des activités de l'entreprise s'est donc développée autour de ces « brain-caps », avec un premier essai clinique en ligne de mire pour 2024 dans la maladie de Parkinson.

Outre cette maladie, nous travaillons dans le domaine des maladies cardiaques et métaboliques. Et nous venons aussi de signer un contrat avec la biotech américaine Umoja, dans le domaine de l'immuno-oncologie.

Au fait, pourquoi ce nom de « TreeFrog » Therapeutics ?

C'est loin d'être anecdotique, en effet ! « Tree », l'arbre, représente l'arbre de la pluripotence. Une représentation sur laquelle on trouve les cellules souches embryonnaires, au niveau des racines, qui deviennent ensuite, au fil de la montée vers la cime, pluripotentes, totipotentes, multipotentes... Ensuite elles se différencient et donnent des cellules de types précis, réparties sur les branches de ce

fameux « arbre ».

Et « Frog », enfin, est là pour souligner le côté « français » ! (*Rires*) La grenouille est ainsi devenue en quelque sorte un symbole de la start-up ; nous l'avons d'ailleurs installée comme fresque dans nos locaux...

¹ *Chief Strategy Officer*

05/09/2022

MUODIM : LA « RADIOGRAPHIE », VERSION XXL...

[Médailles de l'innovation CNRS] Fondée à l'été 2021, la start-up Muodim propose des services d'imagerie par tomographie muonique ; une technique qui repose sur la détection des muons – des particules naturellement produites dans l'atmosphère – et qui permet de détecter des évolutions de densité dans des sous-sols ou de grandes infrastructures.

Produits au sommet de l'atmosphère, les muons se propagent naturellement vers le sol. L'une de leurs particularités réside dans leur capacité à traverser la matière tout en n'étant que très peu absorbés. À la manière des rayons X utilisés en radiographie, ces particules peuvent donc être utilisées pour imager de grandes structures telles que des cavités souterraines ou des équipements industriels. Pour cela, Jacques Marteau, directeur-adjoint de l'Institut de physique des 2 infinis de Lyon, a mis au point avec ses collaborateurs un système permettant, à partir de la détection de muons, de reconstituer l'image d'un objet-cible. Directeur scientifique de Muodim, Jacques Marteau nous présente l'entreprise qu'il a co-fondée et nous en dit plus sur la technologie qu'elle met en œuvre.

Techniques de l'Ingénieur : Muodim est issue de l'Institut de physique des 2 infinis de Lyon¹. Comment a-t-elle vu le jour exactement ?

Jacques Marteau : La start-up Muodim tient en effet ses racines de l'activité de mon laboratoire. En 2008, j'ai reçu des sollicitations de la part de collègues géophysiciens, de laboratoires de Rennes et de Paris, pour développer un système qui permettrait de détecter des **particules élémentaires** que l'on appelle des muons – je reviendrai en détails ensuite sur le principe – sur des terrains de type volcan. La première cible, à l'époque, était l'étude des caractéristiques du dôme de La Soufrière de Guadeloupe. Leur pre-

mier objectif était donc de pouvoir imager cette **structure géologique**.

Pour remonter un cran en arrière, il se trouve que nous avons développé depuis le début des années 2000, une chaîne de détection pour une expérience de physique des particules, qui consistait à détecter une autre particule élémentaire, le neutrino. La rencontre des besoins et des compétences à un instant T a donc fait que nous avons développé des détecteurs de terrain pour aller sur des dômes de volcans actifs. Cela remonte donc aux environs de 2008.

Nous avons ainsi établi, grâce à cette collaboration, un fort lien interdisciplinaire entre la physique des particules, qui est mon domaine de spécialité, et les géosciences.

Après les volcans, nous nous sommes intéressés à ce qui se passait dans les couches géologiques situées au-dessus d'un laboratoire sous-terrain. Nous avons suivi un parcours académique classique : monté des projets, obtenu des financements, fait des publications... Et puis, de fil en aiguille, à partir des années 2015, et plus encore en 2017, j'ai commencé à recevoir des demandes de la part d'industriels et d'autres acteurs privés pour essayer d'évaluer les performances de notre technologie pour les grandes structures industrielles, par exemple pour les hauts-fourneaux, les centrales nucléaires, ou encore les fours de production de verre. Ces grandes structures industrielles cherchaient une solution d'imagerie pour des problématiques variées, qui allaient de l'identification d'un contenu, jusqu'à des problématiques d'encrassement de tuyaux d'écoulement, en passant par des phénomènes d'usure de parois.

Nous avons donc commencé à établir nos premiers contrats de prestation pour de grands groupes industriels, et puis la demande s'est intensifiée à tel point que, en discutant avec nos tutelles, on nous a conseillé de créer une structure adéquate.

Il a fallu près de trois ans pour monter la start-up, afin notamment de trouver la bonne équipe : le bon investisseur, les bons conseillers scientifiques... Je me suis appuyé sur le réseau académique que j'avais tissé, composé d'anciens étudiants, d'anciens doctorants ou post-doctorants, d'anciens collègues ingénieurs avec qui j'avais développé des projets académiques. Et puis une rencontre s'est faite et a été un peu l'élément déclencheur. Une rencontre post-Covid... J'ai rencontré mon associé actuel Christophe Pichol-Thievend, entrepreneur depuis 25 ans, travaillant dans le domaine du conseil technique et de l'audit dans le milieu industriel.

Les choses se sont ainsi accélérées début 2021. La machine s'est mise en route : nous avons posé les statuts de la start-up à l'été 2021. Nous avons ainsi signé nos premiers contrats dans le cadre du projet du Grand Paris Express, qui utilise notre technique d'imagerie embarquée sur les tunneliers pour faire de la reconnaissance à l'avancement. Cela permet de prévenir les risques liés au creusement et évite ainsi d'endommager la machine.

Depuis, nous avons signé des contrats avec d'autres grands groupes, tels que Saint-Gobain, ou de plus petites entreprises. Notre ambition, pour les deux années post-crédation, est de multiplier les preuves de concept, les cas d'usages, pour pouvoir éduquer le marché à cette nouvelle technologie et voir quelles sont les voies porteuses. Cela nous permettra, ensuite, d'avoir une offre commerciale concurrentielle et intéressante par rapport à d'autres techniques présentes sur le marché.

Comment fonctionne, concrètement, la technologie que vous avez développée ? Que sont ces fameux « muons » que vous évoquez ?

La tomographie par muons, ou muographie, consiste, comme son nom l'indique, à réaliser des images à partir de muons. Cela fonctionne grosso modo comme la radiographie, sauf que nous avons remplacé les rayons X par les muons : des particules traversent un milieu et sont plus ou moins arrêtées par ce milieu en fonction de sa densité. Les zones les plus denses arrêtent plus efficacement les parti-

cules que les zones les moins denses. Quand on place un détecteur après le milieu, on compte, en fonction des directions, là où les particules ont été les plus arrêtées, et on reconstruit une image en fonction de la densité. C'est une densitométrie, de la même façon qu'une radio montre les os, très denses, qui arrêtent les rayons X. Ces rayons ne seraient pas assez pénétrants pour traverser de grosses structures. Nous les remplaçons donc par les muons, des particules naturellement générées dans l'atmosphère.

Il se trouve en effet que la Terre est bombardée en permanence par le rayonnement cosmique primaire, des particules élémentaires très énergétiques, qui proviennent de l'explosion dans l'Univers d'étoiles, de supernovæ... Une première couche de l'atmosphère sert donc « d'airbag » : les particules élémentaires rencontrent les noyaux d'oxygène et d'azote, cela va initier des réactions nucléaires, qui génèrent à leur tour de nombreuses particules secondaires, parmi lesquelles on trouve donc nos fameux muons. Ils sont ainsi produits au sommet de l'atmosphère et se propagent vers le sol. Ils parcourent donc une dizaine de kilomètres et ont une propriété qui nous intéresse beaucoup : ils peuvent traverser la matière sans être trop absorbés par celle-ci.

En termes de propriétés, il s'agit, en quelque sorte, de gros électrons. Ils appartiennent à la même famille. Ils sont simplement 200 fois plus massifs, ce qui fait qu'ils interagissent moins avec la matière qu'ils rencontrent que les électrons. Ils peuvent ainsi voyager des centaines de mètres, voire des kilomètres dans la roche avant d'être totalement absorbés.

Ces particules présentes naturellement dans l'atmosphère ont aussi l'avantage d'être disponibles 24/24h, 7/7j, avec un flux relativement bien connu d'un point de vue théorique, que l'on mesure depuis près d'un siècle. Ce sont ainsi ces particules que nous utilisons, en combinaison avec les détecteurs que nous avons développés au sein du laboratoire, pour regarder à l'intérieur des objets. Voilà le principe de la muographie.

Comment ces détecteurs fonctionnent-ils ?

Le principe de la détection est le suivant : on prélève un

peu d'énergie à la particule lorsqu'elle traverse la matière du détecteur. On capte cette énergie sous la forme d'un rayonnement lumineux, que l'on appelle « lumière de scintillation », émise grâce à un matériau spécial constituant un scintillateur. On piège cette lumière, que l'on guide ensuite vers une chaîne opto-électronique plus classique dans laquelle on a des photodétecteurs.

Chaque fois qu'une particule traverse un pixel de notre détecteur, une tache lumineuse apparaît. Il suffit donc de mettre des plans de détection parallèles pour pouvoir regarder l'ensemble des pixels traversés par la particule et les mettre en coïncidence temporelle grâce à des horloges très précises, de l'ordre de la nanoseconde. L'alignement de ces pixels nous permet de reconstituer la trajectoire de la particule incidente. On sait ainsi de quel endroit de la cible elle est issue. On effectue donc un comptage, direction par direction, du nombre de particules que l'on reçoit. On compare cela avec le nombre de particules que l'on aurait dû recevoir si l'obstacle n'avait pas été présent ou si sa densité avait été différente. Ces comparaisons nous permettent de remonter à la distribution de matière la plus probable reproduisant les données que l'on a obtenues.

Quel est le temps nécessaire pour obtenir une image ?

Cela varie en fonction des spécificités de chaque cas, mais pour donner des ordres de grandeur, quand on fait l'image du dôme d'un volcan tel que La Soufrière de Guadeloupe, il faut compter de l'ordre d'un mois. Quand on est dans les galeries souterraines du métro de Paris, où l'on n'a qu'une cinquantaine de mètres de matière, on arrive à faire des images à une échelle de temps qui est de l'ordre de l'heure. Si l'on descend à une échelle encore inférieure, avec des structures beaucoup plus fines, telles que la pile d'un pont, on n'est alors plus qu'à quelques minutes.

On a donc un spectre à la fois de résolution spatiale et de résolution temporelle qui est extrêmement vaste, et très dépendant du cas d'usage. La résolution spatiale va du millimètre voire en dessous, jusqu'à des cubes d'une dizaine de mètres de côté, dans le cas d'un volcan par exemple.

Des conditions environnementales particulières sont-

elles nécessaires pour pouvoir mettre en œuvre la technique ? Y a-t-il éventuellement des risques de perturbations ?

La technologie est totalement immune aux bruits environnementaux divers et variés. Les seules choses qui peuvent éventuellement être gênantes sont les perturbations standards d'un équipement électronique, des champs magnétiques très intenses par exemple.

En revanche, comme on détecte des particules qui viennent de l'atmosphère, d'en haut, on ne peut voir qu'au-dessus de l'horizon du détecteur. Il doit donc toujours être placé soit sur le côté soit en dessous de sa cible.

L'autre contrainte est que nous utilisons une méthode totalement passive. C'est, certes, un énorme avantage, car nous n'envoyons aucun signal qui pourrait perturber les systèmes que l'on regarde – ce qui nous permet d'inspecter des systèmes fragiles, sensibles – mais nous sommes aussi totalement dépendants de ce que la nature nous envoie... Par exemple, si l'on devait aller chercher, disons, du pétrole à des profondeurs extrêmement importantes, on aurait extrêmement peu de signal.

Quelles sont justement les applications possibles de la muographie ?

Nos champs d'application essentiels concernent notamment l'imagerie grand volume, l'imagerie de systèmes qui sont opaques à toutes les autres techniques, tels que les ultrasons ou la méthode de gammamétrie, ou encore l'imagerie de volumes dangereux. Nous procédons en effet à l'installation d'un détecteur qui nous permet de regarder la cible depuis un endroit éloigné ; on n'est pas obligé d'être directement à son contact. La technique ne nécessite pas non plus la présence d'un opérateur 24/24h, puisque l'acquisition de données est automatisée et que les muons sont disponibles en permanence. Cela nous permet ainsi d'assurer un suivi temporel des contenus, encore une fois sans intervention du moindre opérateur pour déplacer une sonde ou autre. Tout cela est donc idéal pour les zones dangereuses, comme les zones Seveso ou radioactives.

Le flux de muons souffre-t-il d'une éventuelle variabilité ? Comment composez-vous avec cette contrainte dans ce cas ?

Il y a, en effet, à cause des variations de la pression atmosphérique, c'est-à-dire de la hauteur de la colonne d'air, une certaine variabilité de l'intensité du flux de muons. Elle est toutefois relativement faible, de l'ordre de quelques pourcent. C'est quelque chose que l'on compense, que l'on connaît. Le flux est sinon très bien calibré, relativement isotrope quels que soient les points de la surface du globe où l'on effectue la mesure. Il dépend toutefois également un peu du flux géomagnétique et de l'altitude. Mais tout ceci reste bien connu et contrôlé.

Concrètement, à quoi ressemble le détecteur ? Quelle est par exemple sa taille ?

Sa taille est de l'ordre d'un mètre de côté. Cela n'est pas limité par le savoir-faire ou une quelconque contrainte technique, c'est tout simplement dû au fait que nous souhaitons pouvoir le manipuler aisément sur le terrain, ce qui est possible avec un appareil de cette taille. Ils peuvent aussi être plus petits si l'on n'a pas besoin d'une grande profondeur de champ, voire plus grands si besoin.

Vous poursuivez toujours actuellement des travaux de développement technologique. Pouvez-vous nous en dire un peu plus ? Sur quoi portent-ils ?

Il y a toujours une obsession qui consiste à améliorer la résolution d'un détecteur. Nous essayons donc de trouver des « trucs et astuces » pour améliorer les résolutions spatiales et temporelles, sans forcément multiplier le nombre de pixels, qui aboutit en effet à l'augmentation de la consommation du dispositif. Nous avons toujours en ligne de mire le fait que notre solution se destine à des terrains qui ne sont souvent pas dotés d'électricité ni de moyens de communication. Il nous faut donc travailler pour rendre nos appareils le plus autonomisables possible, prévoir leur alimentation à l'aide de panneaux solaires ou de petites éoliennes. Nous cherchons donc à augmenter la résolu-

tion de nos appareils tout en gardant une consommation raisonnable.

Muodim n'est ainsi pas uniquement une entreprise de prestation, mais aussi une entreprise de R&D. Les cas d'usages sur lesquels nous nous positionnons pour l'instant sont ceux qui représentent pour nous des possibilités en matière de recherche et développement : développement de nouvelles méthodes, mise au point de nouveaux algorithmes ou de nouveaux détecteurs...

Il est évident qu'avec ce type de problématique – qui conjugue celles liées à la physique des particules et celles liées à l'imagerie, telles que les aberrations – l'intelligence artificielle et le machine learning ont quelque chose à apporter. Nous sommes donc très intéressés par ces sujets. Nous sommes en effet tributaires de ce que la nature nous envoie. Il nous faut donc absolument « rentabiliser » chaque muon détecté, afin d'en extraire un maximum d'informations. C'est vraiment un champ de développement permanent, continu, que nous tenons à conserver chez Muodim.

Quels enseignements tirez-vous de cette aventure entrepreneuriale qui vous a amené à figurer parmi les quatre lauréats de la Médaille de l'innovation 2022 décernée par le CNRS ?

Il y a quelque chose qui me tient vraiment à cœur... Techniquement et scientifiquement, le projet était mûr il y a trois ou quatre ans. Mon retour d'expérience est que cela n'a été possible qu'à partir du moment où le facteur humain a trouvé la bonne dimension. J'ai constitué Muodim avec une équipe composée de personnes qui ne sont pas forcément les plus évidentes de prime abord. D'autres scientifiques étaient très pertinents dans le domaine, mais ne partageaient pas les mêmes valeurs, ne poursuivaient pas les mêmes objectifs. Nos valeurs sont en effet avant tout éthiques. Nos objectifs consistent essentiellement à recruter de jeunes docteurs de manière à leur offrir des débouchés. Nous réinvestissons nos bénéfices en cherchant à valoriser le capital humain. C'est là qu'est la capacité d'innovation, le réservoir des compétences. Cela est

très important et cela n'a pas de prix. L'humain est donc la valeur cardinale de Muodim, qui fait que le projet a démarré à un moment donné et pas avant. J'ai notamment été en contact avec des investisseurs, qui étaient très bien, mais qui avaient des ambitions démesurées en termes financiers, quel que soit le prix à payer au niveau humain, et c'était une chose que je ne voulais pas.

Tout cela s'éloigne de la technique, mais a selon moi au moins autant de valeur.

¹CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1

06/09/2022

DENIS SPITZER : « TOUTE RECHERCHE FONDAMENTALE SERT UN JOUR »

[Médailles de l'innovation CNRS] Figurant parmi les quatre lauréats 2022 des Médailles de l'innovation décernées par le CNRS, Denis Spitzer a développé deux procédés permettant de produire des particules d'une taille inférieure au micron. Une technologie dont les applications les plus pertinentes se destinent notamment à l'industrie pharmaceutique, mais aussi au secteur de la transition énergétique.

Actuel directeur du laboratoire NS3E (Nanomatériaux pour les systèmes sous sollicitations extrêmes – CNRS/Institut franco-allemand de recherches Saint Louis/Université de Strasbourg), Denis Spitzer est à l'origine de deux procédés baptisés SFE et SFS, pour *spray flash evaporation* et *spray flash synthesis*. Permettant respectivement la formation et la synthèse de particules sub-micrométriques, ces approches novatrices se révèlent économiques, sûres et respectueuses de l'environnement. Parallèlement à la mise au point des procédés eux-mêmes, Denis Spitzer et son équipe ont également développé une expertise de pointe en matière d'étude mécanistique du SFE et du SFS, consistant, en substance, à mesurer la taille et de la vitesse des gouttelettes produites. Le chercheur parvient également, grâce à une approche unique combinant techniques de [spectroscopie RAMAN](#) et techniques de [microscopie à force atomique](#), à réaliser une caractérisation dite « offline » des particules, c'est-à-dire à en analyser la structure après formation. Autant de percées qui amènent désormais les procédés SFE et SFS sur la voie de l'industrialisation, notamment pour des applications en pharmaceutique et dans le domaine de la transition énergétique. Denis Spitzer nous retrace les grandes étapes qui ont permis la mise au point de ces procédés novateurs. Il nous en révèle également les principes et intérêts majeurs.

Techniques de l'Ingénieur : Comment avez-vous abouti à la mise au point des deux procédés qui vous ont valu cette Médaille de l'innovation ? Quelles ont été les grandes étapes de votre parcours ?

Denis Spitzer : Je suis, au départ, ingénieur chimiste en matériaux. J'ai fait une thèse en physique des explosifs. Je viens en effet du secteur de la défense. L'institut dans lequel j'ai fait ma thèse était déjà celui dans lequel je travaille aujourd'hui : l'Institut franco-allemand de Saint-Louis, dédié notamment à la défense. J'ai quitté l'institut pendant sept ans, pour faire du transfert de technologies : je montais des projets avec des industriels. Je suis retourné à l'Institut de Saint-Louis en 2000. J'ai alors commencé à travailler sur la réduction des tailles de particules, au départ principalement à destination des explosifs. L'intérêt était d'avoir des explosifs moins sensibles, moins dangereux à la manipulation. D'autres découvertes ont ensuite découlé de cette possibilité de faire des particules très fines ; certaines ont d'ailleurs été classifiées, et je ne peux pas en parler.

Je peux toutefois dire qu'il existe un parallèle entre les explosifs et la pharmacie. On a des composés comme la nitroglycérine ou la pentrite qui sont des explosifs très connus et qui sont, au départ, des molécules développées plutôt à des fins médicamenteuses, pour faire notamment de la vasodilatation. On s'est rendu compte, souvent accidentellement, qu'utilisées en grandes quantités, ces molécules pouvaient détoner. Les explosifs que l'on utilise aujourd'hui encore dans les missiles ont ainsi, en fait, été découverts par hasard. Mais ces molécules que sont la pentrite ou la nitroglycérine sont encore utilisées dans les médicaments destinés à traiter des pathologies cardiaques. Mes col-

lègues et moi avons commencé, en 2008, à développer des procédés de submicronisation, destinés à produire en continu des particules fines. Nous avons donc commencé avec des explosifs, mais nous nous sommes vite rendu compte que l'on pouvait faire cela également avec des médicaments.

Un premier procédé a ainsi été mis au point : le SFE, pour *spray flash evaporation*. J'ai ainsi reçu, en 2015, un Grand prix de l'Académie des sciences. Il s'agit d'un procédé de cristallisation de particules de taille très fine. On ne fait toutefois pas de synthèse : les molécules utilisées en entrée du procédé sont simplement obtenues à la sortie sous forme de particules plus fines que dans les procédés classiques.

Nous avons ensuite étendu ce procédé à de la synthèse. Au lieu de ne pas faire interagir les molécules de départ, on les fait réagir les unes sur les autres, afin de faire de nouvelles molécules. On entre ici dans le domaine de ce que nous avons appelé le SFS, pour *spray flash synthesis*.

Quels sont les principaux intérêts des procédés que vous évoquez, et comment fonctionnent-ils ? Comment sont-ils mis en œuvre, très concrètement ?

En permettant de faire des **particules fines**, le premier procédé, le SFE, trouve un intérêt particulier dans les médicaments : ils se dissolvent plus facilement, sont davantage biodisponibles et donc plus efficaces à moindre dose. Le SFS quant à lui, qui implique une synthèse, rend possible l'obtention de particules fines, mais permet également de diminuer les températures de synthèse, de réduire le nombre d'étapes, ou encore évite que les particules ne croissent. Cela permet de produire des particules aussi bien organiques qu'inorganiques, avec ainsi un intérêt majeur pour la transition énergétique. Nous sommes en train d'explorer la synthèse d'oxydes, de céramiques, à destination des cellules solaires, des batteries, des piles à combustible. On ouvre vraiment en ce moment l'étendue des possibilités, ce qui complique bien entendu les choses ! (*Rires*)

Que ce soit le procédé SFE et SFS, les équipements nécessaires à leur mise en œuvre sont relativement sem-

blables. Leur point commun réside dans le spray flash. Les molécules que l'on ne veut pas modifier dans le SFE, ou les molécules que l'on veut faire réagir pour le SFS, au départ, sont dissoutes dans un solvant. Cette solution est mise sous pression avec de l'azote, à hauteur de 10 à 60 bars. Cette solution est ensuite injectée à travers une buse de spray, dans une chambre d'atomisation qui, elle-même, est maintenue sous vide par une pompe. Pour donner une image, on peut se représenter la lance d'un Kärcher que l'on actionnerait dans une enceinte sous vide.

La chambre d'atomisation est maintenue à environ 5 millibars par les pompes. Comme la solution passe d'une surpression de l'ordre de 40 bars en moyenne à une pression très basse de 5 mbar, on va avoir une détente extrêmement rapide, qui va induire une évaporation du solvant elle aussi très rapide. Le composé dissous va ainsi se solidifier, sous forme amorphe ou cristalline, mais en tout cas sous forme de particules très, très fines. Des procédés concurrents comme le spray drying se déroulent quant à eux dans une chambre à pression atmosphérique, ce qui produit des gouttes d'environ 15 microns. Ce qui se produit avec notre procédé est que les gouttelettes explosent et se fragmentent avant de se solidifier. On atteint ainsi des tailles de gouttelettes, avant évaporation, de l'ordre de 500 nanomètres à 1 micromètre. Comme les gouttelettes avant évaporation sont plus petites, on obtient des particules solides elles aussi plus petites, entre 5 nanomètres et un micron. C'est l'avantage principal du SFE et du SFS.

En ce qui concerne le SFS, la synthèse se fait soit en envoyant des mélanges de molécules devant réagir entre elles par une seule buse, soit en mélangeant deux sprays, via deux buses dont les jets se croisent dans la chambre d'atomisation. Le fait d'avoir des gouttes très petites permet de contrôler les synthèses de manière très fine. La technique permet également l'abaissement des températures de synthèse. Par exemple, certaines céramiques sont obtenues par les techniques classiques à une température de 1 500°C. Avec notre approche, cette température chute à 800 ou 1 000°C.

En matière d'installations, ce que nous avons pour l'instant

au laboratoire tient dans une pièce.

On a d'abord de petits réservoirs dans lesquels les solutions sont pressurisées. Ce sont des réservoirs qui font entre 1 et 5 litres. Les chambres d'atomisation font quant à elles de 2 à 100 litres. On a ensuite des filtres permettant de capter les particules, dont le diamètre va de cinq centimètres pour les plus petits, avec une hauteur de quinze centimètres, jusqu'à des filtres d'une quinzaine de centimètres de diamètre pour quatre-vingts centimètres de haut. En amont de cela, on a des pompes, qui sont de plus en plus grandes... Pour augmenter la production, il faut en effet soit augmenter la taille de l'orifice des buses, soit faire du multi-buses. On a alors besoin de pompes capables de maintenir le vide dans la chambre malgré le spray, par exemple, d'un litre et demi de solvant à la minute. Dans l'industrialisation, et c'est ce sur quoi nous travaillons actuellement, les choses seront toutefois un peu différentes de ce que l'on fait en laboratoire : on va condenser davantage le solvant avant les pompes, pour ne pas avoir à investir dans des machines trop monstrueuses. Malgré tout, les pompes peuvent ressembler à de véritables stations de pompage.

Nous avons aujourd'hui atteint des capacités de production en laboratoire de cinq cents grammes par heure. L'industrie étudie quant à elle la possibilité d'atteindre deux à dix kilogrammes par heure.

Quel chemin reste-t-il à parcourir pour industrialiser ces procédés ? Sur quelles étapes travaillez-vous actuellement ?

Nous sommes en train de travailler sur deux aspects en laboratoire. Nous tentons de lever des verrous d'industrialisation. Nous travaillons par exemple sur la filtration : filtrer des particules de cette taille n'est pas simple... Nous travaillons aussi sur l'aspect lié aux réservoirs pressurisés. Quand nous avons commencé à travailler sur l'industrialisation du procédé, nous nous sommes rendu compte que l'on ne pouvait pas, lorsque l'on veut faire du continu, se limiter à de très gros réservoirs pressurisés. Deux aspects posent en effet problème : les gros réservoirs pressurisés sont très onéreux, mais ont aussi une contenance finie et

ne permettent donc pas de travailler en continu. Il faut les remplir régulièrement. Nous avons trouvé l'astuce en alimentant le réservoir pressurisé par une pompe de gavage, un peu comme celle que l'on peut trouver dans un moteur diesel pour alimenter le système d'injection. Cette pompe de gavage alimente le réservoir pressurisé en pompant la solution qui se trouve à pression atmosphérique. On peut ainsi alimenter en continu le dispositif.

Un autre aspect sur lequel nous travaillons au laboratoire est celui de l'étude mécanistique du SFE et du SFS. Nous mesurons les tailles et les vitesses des gouttes par diffusion dynamique par laser. Nous étudions également une quinzaine de solvants différents, afin d'être en mesure, pour un composé que l'on souhaite sub-microniser, de choisir le bon solvant permettant d'obtenir exactement la taille de particule souhaitée. Nous mesurons également la taille des particules au moment où elles naissent dans le système.

À ces mesures en direct s'ajoute tout un aspect de caractérisation offline, qui consiste à analyser la structure des matériaux une fois qu'ils sont synthétisés ou élaborés par SFE. Nous avons pour cela monté des techniques de spectroscopie RAMAN couplées à des techniques de microscopie à force atomique qui sont tout à fait uniques.

Quelles sont les perspectives d'application des procédés que vous avez développés ?

Un exemple d'application est celui des cellules solaires. On nous demande actuellement de faire des particules d'une taille de 800 nanomètres, à plus ou moins 100 nanomètres près. Les producteurs de cellules solaires cherchent en effet à en augmenter le rendement de conversion, qui plafonne à 25 %. Quand le soleil atteint les cellules, des séparations de charge se produisent sur les particules qui composent ces cellules. Les fabricants se sont rendu compte que pour éviter une recombinaison des charges trop rapide, il faut des particules d'environ 700 à 800 nanomètres. La taille actuelle des particules explique ce plafonnement du rendement aux alentours de 25 %.

La force du SFE et du SFS est leur polyvalence, leur versatilité. On peut donc avoir bien d'autres applications, dans la pharmacie, la transition énergétique... mais nous devons choisir des priorités. Nous sommes aujourd'hui très sollicités par des spécialistes de la transition énergétique. J'ai des sollicitations quasiment tous les jours dans le domaine des batteries, des piles à combustible... Il faut donc arriver à suivre !

Les phases de prématuration permises par le CNRS nous ont justement permis de comprendre que le domaine pharmaceutique était le plus porteur pour le SFE, et qu'il ne fallait pas se lancer dans l'agroalimentaire ou la cosmétique par exemple, faute de valeur ajoutée. La rupture technologique que l'on pouvait apporter n'était pas aussi intéressante.

Actuellement, nous avons un deuxième projet de prématuration pour étudier l'intérêt du SFS. Nous commençons à sélectionner les objectifs les plus stratégiques à traiter.

Nous avons aussi, en quelque sorte, bouclé la boucle, en trouvant des applications possibles du SFE et du SFS dans le domaine de la défense. Nos technologies sont d'ailleurs fortement poussées par la DGA¹ et le ministère des Armées, ne serait-ce que par les capacités de métrologie rapide que l'on développe. S'ajoutent à cela les oxydes et les céramiques, qui peuvent être intéressants d'un point de vue défense pour des aspects liés à la protection, au blindage, mais aussi, à nouveau, à l'énergie. Nous travaillons ainsi sur des compositions pyrotechniques – des nanothermites – qui sont des mélanges d'oxydes et de métaux brûlant extrêmement vite. Ils brûlent d'autant plus vite que les particules sont fines. Cette dualité entre défense et civil m'intéresse beaucoup. C'est souvent comme cela : les choses avancent aux frontières des domaines, et la pluridisciplinarité que nous avons à l'Institut de Saint-Louis, qui regroupe des chimistes, des aérodynamiciens, des mathématiciens... permet vraiment de faire avancer la recherche. Nous travaillons aussi avec une quinzaine de laboratoires extérieurs pour réaliser des tests de batteries, de cellules solaires, ou encore des tests autour de la photocatalyse. On ne peut pas tout faire tout seul, le développement des

collaborations est important.

Quand on essaye de valoriser, il faut à la fois se laisser de la liberté pour faire de la recherche, continuer à faire des choses qui a priori n'intéressent personne... Si l'on veut valoriser, il faut tout de même structurer un moment donné. Comme je l'évoquais tout à l'heure, j'ai eu, après ma thèse, l'opportunité de faire du transfert de technologie. Je montais donc des projets pour des industriels. Ce qui me frustrait un peu était toutefois de ne pas pouvoir mener moi-même les projets. J'ai ainsi gardé, inconsciemment sans doute, le souci que la recherche serve un jour. Cela peut faire débat, mais pour moi, toute recherche fondamentale sert un jour. Je suis toujours surpris des possibilités de valorisation de la recherche, et cela me conforte dans ma position. Je trouve cela fantastique. J'ai d'ailleurs beaucoup appris en échangeant avec les autres lauréats de ces médailles de l'innovation du CNRS.

¹ Direction générale de l'Armement

07/09/2022

POUR ALLER PLUS LOIN

LA PRODUCTION DE PARTICULES SUBMICRONIQUES DISPONIBLE POUR L'INDUSTRIE

Grâce à plusieurs brevets, la start-up Spinofrin peut proposer aux industriels une technologie et des services permettant la production industrielle de particules submicroniques, améliorant leur solubilité et leur efficacité.

Ce nouveau procédé, né à partir d'une technologie développée au laboratoire Nanomatériaux pour les systèmes sous sollicitations extrêmes de l'institut franco-allemand de recherches de St Louis, s'adresse plus particulièrement aux entreprises de la pharmacie, des cosmétiques et de l'agroalimentaire. Il permet de produire industriellement des **particules inférieures au micron -submicroniques- afin d'augmenter leur surface active**. Une caractéristique qui augmente la réactivité, la solubilité ou l'efficacité des composés et matériaux ainsi réduits.

Une découverte explosive

Parmi les trois brevets internationaux sur lesquels s'appuient Spinofrin, celui sur le procédé d'évaporation flash est central. Le SFE (Spray flash evaporation) est un procédé qui produit des **particules submicroniques à partir d'un composé en solution dans un liquide** et qui peut passer à l'échelle industrielle sans être modifié. Au départ, les chercheurs travaillaient sur un moyen de fabriquer des cristaux submicroniques d'explosifs pour les utiliser dans la synthèse de particules de diamants artificiels. Ils ont réalisés que leur procédé pouvait en fait s'appliquer à divers types de matériaux et changer facilement d'échelle. Le SFE consiste à placer une solution initiale sous forte pression (40 bars) puis à la détendre à travers une buse dans une enceinte sous vide (5mbars). Les gouttes de liquide sont fragmentées avant l'évaporation du solvant et engendrent des particules de taille inférieure au micron.

Une start-up version studio

Spinofrin a été co-crée en février 2018 par les chercheurs

de l'Institut franco-allemand de Saint-Louis et du CNRS, et par Technofounders, un « start-up studio ». Depuis 2017, le CNRS s'est allié à Technofounders pour accélérer la création d'entreprise à partir des technologies nées dans ses laboratoires. Le CNRS qui assure, via un programme de prématuration où les équipes peuvent développer un prototype, une première sélection des recherches, propose ensuite à Technofounders celles qu'il estime les plus prometteuses. Le «start-up studio» Technofounders, s'il estime que la technologie peut donner naissance en 24 mois à un produit ou à un service suffisamment différenciant par rapport à l'offre existante et que les clients potentiels vont réellement utiliser ce produit ou ce service, s'engage alors dans la création de la start-up en tant que cofondateur et s'implique directement dans le développement de l'entreprise. Il apporte un financement, un capital humain de management et de commercial et met en place petit à petit une équipe opérationnelle autonome à laquelle Technofounders passe la main pour ne finalement rester présent qu'au niveau du capital.

Un potentiel bien concret

Spinofrin s'adresse ainsi aujourd'hui aux acteurs de la pharmacie, des cosmétiques, de l'agroalimentaire et des matériaux pour leur proposer des études de faisabilité de submicronisation, la fabrication d'échantillons de quelques centaines de grammes pour leurs propres tests et pourra ensuite accompagner la phase d'industrialisation pour optimiser le rendement à grande échelle puisque le procédé permet de produire de quelques grammes à plusieurs tonnes. Dès mai 2018, une dizaine d'entreprises avait déjà passé commande ou manifesté leur intérêt, annonçait le CNRS dans sa lettre de l'innovation.

Sophie Huguin

21/08/2018

LES ORGANOÏDES SUR PUCE, DES COMPOSANTS POUR LA MÉDECINE DU FUTUR ?

Dans une conférence de presse récente, le CEA a présenté ses résultats concernant une technologie de pointe capable de faire progresser la biologie, de révolutionner la recherche pharmaceutique et la médecine : les organoïdes sur puce ou OoCs. En collaboration avec ses partenaires cliniciens et grâce à son expertise biologique et technologique, le CEA est en ordre de bataille pour accompagner la filière française des OoCs.

FABRICE GAILLARD (CNRS) : « LE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE EN FRANCE S'ASSÈCHE DE MANIÈRE DANGEREUSE »

Le directeur de recherche au CNRS à l'Institut des sciences de la terre d'Orléans (ISTO) s'est vu remettre le prix de l'innovation scientifique 2021 de l'Association Européenne de Géochimie. Cette médaille récompense ses travaux de géologie expérimentale débutés il y a plusieurs années.

Fabrice Gaillard est passionné par la Terre et, encore plus, par ce que s'y passe à l'intérieur puisqu'il est chef du groupe « MAGMA » à l'ISTO. Après un doctorat à l'université d'Orléans de 1997 à 2001, il a été chercheur postdoctoral au Bayerisches Geoinstitut. En 2015, il obtient le plus haut diplôme français, l'habilitation à diriger des recherches (HDR), et devient directeur de recherche au CNRS en 2018. De solides arguments pour obtenir des financements dans un contexte peu favorable à la recherche fondamentale.

Techniques de l'Ingénieur : pourquoi cette association européenne vous a-t-elle récompensé ?

Fabrice Gaillard : dédié à la géologie expérimentale, ce prix récompense des scientifiques qui, comme moi, développent des machines simulant ce qui se passe à l'intérieur de la terre. D'autres que moi auraient donc pu être récompensés. Je pense qu'il y a une note d'originalité dans mes travaux qui a séduit le jury. Mes travaux ont permis de faire des mesures assez originales par rapport à la communauté des sciences de la terre et qui permettent de connecter différentes disciplines, en l'occurrence la géochimie et la géophysique. Un des points forts en ma faveur a certainement été la diversité des sujets scientifiques que j'ai pu adresser tout en utilisant la simulation comme méthodologie princi-

pale.

Le processus magmatique est très complexe. Mais grâce à votre méthodologie, appelée « pétrologie électrique », vous avez réussi à déchiffrer à distance ces processus dans le manteau et la croûte ?

La **pétrologie** est la science des roches. Depuis une trentaine d'années, la pétrologie expérimentale consiste, en laboratoire, à identifier les schémas réactionnels qui permettent de synthétiser des roches. J'ai greffé dessus la pétrologie électrique, une méthode géophysique qui permet de déterminer les variations des résistivités électriques des **roches** en profondeur. Cela permet aux géophysiciens d'interpréter des régions à l'intérieur de la croûte terrestre qui sont d'énigmatiques conducteurs électriques. Nous pouvons interpréter de manière quantitative l'imagerie électrique dans les terrains volcaniques.

À quoi cela peut-il servir ?

Nous avons développé différentes applications qui intéressent des industriels et des scientifiques souhaitant traquer la présence de roches fondues en profondeur pour une meilleure compréhension du magmatisme et de la gestion des risques. Nous développons également des solutions pour repérer la présence de fluides aqueux et chauds reflétant la formation des gisements miniers et donc la **géothermie**. Après avoir constaté des anomalies de résistivités électriques, des industriels nous contactent pour tenter d'en savoir plus sur la taille de ce réservoir (sa température, la quantité de fluides, quelle est la vitesse de circulation...). Ce sont des questions qui ont des répercussions

immédiates sur la pérennité d'un système géothermique.

Vous travaillez également sur les métaux rares, un sujet qui ne suscite pas beaucoup d'intérêt de la part des industriels français ?

En laboratoire, nous avons travaillé sur l'identification par expérimentation des processus magmatiques qui peuvent fabriquer des roches très riches en **terres rares** et les métaux rares en général (comme le lithium). Mais en France, on tourne le dos à tout ce qui est économie minière et il n'y a pas de stratégie pour devenir autonome dans ce domaine. Or, les besoins en ces métaux rares vont fortement augmenter dans les prochaines années. C'est une question de souveraineté. Nous avons lancé ce sujet avec le Service géologique national, le **BRGM**, mais pour l'instant nous n'avons pas d'échos de la part d'industriels français. Au niveau européen, ce sont les Suisses et les Britanniques qui sont très actifs dans ce domaine.

Ce prix est l'un des plus prestigieux du monde dans votre discipline. Il devrait vous permettre d'obtenir plus facilement des fonds pour vos recherches ?

Ce prix est une réelle bouffée d'oxygène, car le financement de la recherche en France s'assèche de manière dangereuse. Cela devient très compliqué d'être financé aujourd'hui. Le taux de succès de l'ANR (Agence nationale de la recherche) est de **17 %** en 2020 (conformément aux engagements de la loi de programmation de la recherche, les taux de succès devraient atteindre 23 % dès 2021, *NDLR*). Cela signifie que 83 % des projets scientifiques ne sont pas financés.

Une médaille de l'innovation scientifique me permettra d'être légitime quand je demande à être financé en France, mais surtout au niveau européen. J'ai deux projets que j'aimerais faire financer, mais je devrais prochainement n'en retenir qu'un seul. Le premier projet de recherche fondamentale concerne toujours l'électrique, mais en allant plus franchement dans les systèmes hydrothermaux et potentiellement derrière, la géothermie. J'aimerais compléter l'approche expérimentale électrique par une approche expérimentale sismique. Cette méthodologie expérimen-

taile permettrait de simuler la propagation des ondes sismiques à l'intérieur des roches soumises à des conditions de pression et de température à l'intérieur de la terre.

Le second projet est encore plus fondamental : comprendre quels ont été les processus magmatiques lors des premiers instants de la Terre qui ont conduit, ou pas, à la mise en place rapide d'un environnement habitable avec une atmosphère, des océans et une croûte continentale. Pourquoi, sur Vénus, cela n'a-t-il pas évolué de la même façon ? Là aussi, la méthode reposerait sur le développement de machines en laboratoire qui simuleraient les conditions extrêmes de la « jeune » terre.

08/03/2021

UNE MOELLE OSSEUSE SUR PUCE POUR MIEUX COMPRENDRE LES CELLULES SOUCHES

Comprendre comment interagissent les cellules souches à l'origine des cellules sanguines dans la moelle osseuse, c'est l'objectif de ce nouvel organe sur puce développé par une équipe du CEA et de l'Inserm.

Une nouvelle conception d'organe sur **puce** a été développée par une équipe du CEA et de l'Inserm. En reproduisant artificiellement le fonctionnement de la moelle osseuse, des chercheurs veulent mieux comprendre le fonctionnement des cellules souches hématopoïétiques – à l'origine de l'ensemble des cellules sanguines – dans leur micro-environnement : comment ces cellules souches interagissent avec les différentes cellules de leur voisinage, et comment cette communication complexe contrôle la biologie des cellules souches. En effet, il est maintenant acquis que des perturbations du micro-environnement de ces cellules au sein de la moelle osseuse peuvent être à l'origine de maladies du sang, telles que des leucémies ou différents déficits immunitaires.

Les premiers résultats ont été publiés dans l'édition de novembre de la revue *The Journal of Cell Biology*. Nous avons échangé avec Stéphane Brunet, chercheur Inserm au **CytoMorphoLab**, pour comprendre en quoi cet organe sur puce permet une meilleure compréhension du fonctionnement de ces cellules souches et son utilité pour la recherche médicale.

Techniques de l'Ingénieur : Pourquoi avoir développé une « moelle osseuse sur puce » pour étudier les cellules souches ?

Stéphane Brunet : Le projet est d'étudier la biologie cel-

lulaire des cellules souches hématopoïétiques humaines. Ces cellules souches sont cruciales car elles donnent naissance, en se différenciant, à l'ensemble des cellules sanguines (macrophages, globules rouges, plaquettes, etc.) et ce, pendant toute la vie. Elles sont d'ailleurs utilisées depuis des décennies en thérapie cellulaire pour soigner de nombreuses maladies du sang. Ces cellules résident dans la moelle osseuse. Leur état de quiescence, de prolifération ou leur engagement dans des voies de différenciation dépendent des multiples signaux émis par leurs micro-environnements, que l'on appelle aussi « niches ». Il y a, pour simplifier, deux niches : la niche vasculaire, proche du réseau d'artérioles de la moelle, et la niche endostéale qui jouxte la paroi osseuse. Les cellules souches dans chaque niche interagissent directement avec des cellules particulières. Elles vont recevoir des molécules spécifiques sécrétées par leurs cellules voisines. Enfin, elles sont en contact avec des substrats soit durs (la paroi osseuse) soit mous (les artérioles). La combinaison de tous ces signaux contrôle ainsi localement la biologie des cellules souches. Comment étudier à l'échelle cellulaire la communication des cellules souches avec des micro-environnements aussi complexes au sein de l'os ? Cette question est très compliquée !

Les développements récents des techniques de microscopie intravitrinale permettent des approches *in vivo*. Cependant, ces travaux sont menés essentiellement chez la souris, et l'approche à l'échelle de la cellule reste ardue. Des approches de culture cellulaire classique sont aussi utilisées : on ensemence dans une boîte de culture des cellules d'intérêt sur lesquelles on dépose des cellules souches hématopoïétiques. Le problème, c'est que cette technique nous éloigne des conditions physiologiques

réelles. Par exemple, les signaux émis diffusent dans le volume de culture, ce qui n'est pas très satisfaisant pour l'étude d'effets « locaux ». Cela fait donc une dizaine d'années que différents laboratoires essaient de développer des systèmes d'une complexité intermédiaire entre le in vivo et la boîte de co-culture. C'est là qu'intervient l'organe sur puce.

Pouvez-vous nous décrire votre système sur puce ?

Le principe est de reproduire les différentes niches physiologiques de la moelle osseuse dans un système miniaturisé unique, donc une puce, et en trois dimensions grâce à l'utilisation d'[hydrogel](#). Un système d'alimentation par microcanaux – c'est une puce « microfluidique » – permet de charger les cellules spécifiques des niches et les cellules souches dans des compartiments distincts mais qui communiquent entre eux. D'autres canaux assurent l'alimentation des cellules en milieu de culture. Un premier compartiment estensemencé avec des cellules endothéliales qui vont s'organiser dans le gel en petits vaisseaux : ce compartiment mime la niche vasculaire. Un second compartiment estensemencé avec des cellules appelées ostéoblastes pour mimer le compartiment endostéal. Entre les deux, un canal permet l'introduction des cellules souches qui vont pouvoir migrer dans le gel et entrer dans l'un ou l'autre des compartiments. Ainsi on peut suivre le comportement de la cellule souche spécifiquement dans chaque compartiment. Chaque niche fait 500 microns de large et quelques millimètres de long, pour une hauteur proche de 50 microns. La puce est en [silicone](#) et collée sur une lamelle en verre. Ceci nous permet de faire de l'imagerie à haute résolution sur des cellules vivantes, mais aussi de fixer chimiquement la puce pour analyser ensuite les niches par microscopie en fluorescence.

Quel est le comportement des cellules souches dans ces niches ?

Les cellules souches sont très mobiles dans le gel, mais elles peuvent venir au contact des cellules des vaisseaux ou des ostéoblastes : elles se fixent sur ces cellules, et

vont se déformer et maintenir un ancrage par une structure qui ressemble à un long bec ou à un col de bouteille ! Leur architecture est totalement remaniée : elles sont « polarisées ». Cette polarisation avait déjà été observée in vivo, mais grâce à notre système, nous avons pu décortiquer les bases cellulaires et moléculaires de ces interactions polarisantes. La description de ce processus est importante d'un point de vue biologique : il va déterminer le mode de division de la cellule souche et son identité future. C'est aussi ce mode d'interaction très particulier qui pourrait être altéré dans le cas de transformation cancéreuse ! C'est l'hypothèse que nous sommes en train de tester actuellement...

Quelle est la spécificité de votre système sur puce ?

C'est la topologie qui est vraiment nouvelle. Nous souhaitons vraiment avoir dans la même puce deux compartiments distincts et distants qui coexistent et miment les niches principales de la moelle osseuse, avec au milieu un système d'alimentation pour que les deux compartiments soient accessibles aux cellules souches. Je dirais que nous avons un système simple mais complet...

Par analogie avec les puces électroniques, il s'agit d'un système de culture cellulaire miniaturisé qui contient des circuits d'alimentation : des canaux pour faire rentrer des cellules dans les compartiments et des canaux d'alimentation en milieu de culture qui en plus peuvent être perfusés avec des solutions contenant des drogues par exemple pour modifier expérimentalement les niches. Tous ces circuits permettent la circulation de cellules ou de molécules, que l'on peut de plus récolter en sortie. À l'issue d'une période longue de culture, on peut par exemple récupérer les cellules pour les caractériser. En d'autres termes, la puce microfluidique permet de communiquer expérimentalement avec la moelle osseuse.

Nous avons aussi utilisé une technologie innovante : cette puce est conçue par photolithographie sans masque, une compétence que nous avons développée au CEA dans le cadre d'un partenariat avec la société Alvéole. Le principe est le suivant : une image du plan de la puce est projetée

sur une résine photosensible. La résine ne polymérise par exposition aux UV que dans les zones du plan. Un moule plein de la puce est ainsi généré sur lequel on coule et polymérise du silicone liquide. En démoulant le silicone, on obtient en creux les canaux et les compartiments. Les extrémités des canaux sont ensuite perforées pour rendre accessibles les circuits d'alimentation. Le tout est collé par plasmatisation sur une lamelle... il n'y plus qu'à ensemen- cer les cellules dans leur hydrogel qui polymérisera dans les compartiments !

Avez-vous rencontré des difficultés dans la concep- tion ?

Bien sûr ! En premier lieu, une des difficultés était de concevoir les plans d'une puce fonctionnelle qui réponde à toutes nos attentes. Un autre vrai challenge : arriver à induire l'auto-organisation des cellules endothéliales en réseau vasculaire. Une troisième difficulté s'est posée avec le compartiment endostéal, car les ostéoblastes sont des cellules extrêmement contractiles. Au début, lorsqu'elles étaientensemencées dans le gel, elles le contractaient jusqu'à ce qu'il s'effondre, le compartiment ne tenait pas du tout ! Nous avons repensé ce compartiment et rajouté de nombreux petits piliers pour le maintenir. Ce qui nous donne une sorte de temple grec avec colonnes. Cette configuration nous permet du coup de reproduire une caractéristique physiologique de ce compartiment qui est très rigide, puisque osseux.

Quelle est l'utilité de ce genre de système ?

Ce système permet l'observation des cellules souches vivantes, de suivre leur migration, leurs interactions avec les autres types cellulaires des niches et l'effet de ces interactions sur leur devenir : comment se divisent-elles, vont-elles se différencier ? On peut également fixer chimiquement ces puces à un instant donné et étudier à l'échelle moléculaire les architectures de l'ensemble des cellules présentes. On peut enfin collecter les cellules en fin de culture et analyser l'effet de leur résidence dans l'un ou l'autre compartiment sur leur identité, leur fonctionnalité. Toutes ces questions de biologie cellulaire fondamentale peuvent

être posées en contexte sain mais aussi en contexte pathologique : on sait que des altérations de la communication entre cellules souches et leur micro-environnement sont à l'origine de l'émergence de cellules cancéreuses, mais les mécanismes sont encore peu connus ; nous avons initié des recherches pour répondre à ces questions.

À plus long terme, on peut aussi penser que nous aurons la possibilité de modifier la composition de chaque compartiment pour contrôler, orienter le destin des cellules souches hématopoïétiques qui y résideront et donc produire des cellules « à façon ».

En bref, cet outil doit nous permettre de disséquer à l'échelle cellulaire, mais aussi de contrôler expérimentalement, la communication des cellules souches hématopoïétiques avec leurs micro-environnements. C'est un enjeu majeur dans le domaine de la biologie des cellules souches.

Peut-il également vous permettre de tester des médi- caments ?

Oui. Grâce aux systèmes de canaux d'alimentation, mais aussi à la présence de canaux vasculaires, nous pouvons perfuser des molécules d'intérêt, drogues, médicaments, pour évaluer leur effet sur les cellules – cellules souches ou cellules leucémiques introduites dans la puce – et ce sur des durées de culture plus ou moins longues.

Le système est-il spécifique pour les cellules souches hématopoïétiques ?

Notre puce reproduit les micro-environnements de ces cellules souches particulières. Mais c'est un système transposable. À l'hôpital Saint-Louis par exemple, nos outils peuvent directement être utilisés pour étudier d'autres cellules sanguines dans ces environnements. D'autre part nous pouvons travailler sur des cellules souches saines mais aussi sur des cellules souches leucémiques, donc étudier les niches hématopoïétiques en contexte pathologique. Cet outil permet donc à la fois des travaux de recherche fondamentale et appliquée. Plus généralement, chaque cellule souche est conditionnée par son micro-environnement, chaque cellule souche possède une ou

plusieurs niches spécifiques. En utilisant les techniques de micro-fabrication, on peut recréer les niches de n'importe quelle cellule d'intérêt.

Il peut donc vous permettre de réaliser des tests sans modèle animal ?

Effectivement, cette question est importante et a par exemple contribué à la récente explosion des systèmes appelés organoïdes. Dans ces systèmes, on se sert des propriétés d'auto-organisation des cellules pour [former des micro-tissus multicellulaires en 3D](#) et pour étudier ces cellules dans des conditions proches des conditions physiologiques, mais ex-vivo.

De la même manière, la puce microfluidique nous permet de réaliser des expériences, de poser un certain nombre de questions biologiques et de réaliser de nombreux tests tout en s'affranchissant de l'utilisation de modèles animaux. Ces systèmes alternatifs sont clairement appelés à se développer dans les années à venir !

05/01/2022

TRANSFERT DE TECHNOLOGIES : DE L'INNOVATION SPATIALE AU SECTEUR MÉDICAL

L'agence spatiale européenne, l'ESA, mène un programme de transfert de technologies du spatial vers les secteurs non spatiaux. En France, In Extenso Innovation Croissance est le représentant exclusif de ce programme. Dans le cadre du salon Paris Healthcare Week, lumière sur des transferts de technologies vers le secteur médical.

« Le programme de transfert de technologies de l'Agence spatiale Européenne a pour but de faciliter les retombées des innovations spatiales afin de booster la compétitivité européenne, trouver de nouveaux débouchés et augmenter la capacité d'innovation des entreprises européenne », prévient Nicolas Louée, consultant senior de la société In Extenso Innovation Croissance. « L'idée est aussi que le grand public comprenne les retombées de la recherche spatiale au quotidien : si on prend l'exemple du médical, le progrès spatial peut aider à sauver des vies ! », insiste-t-il.

Comment est organisé le transfert de technologies ?

Le programme de transfert de technologies comporte un premier pilier visant à valoriser la **propriété intellectuelle** de l'agence via 450 brevets couvrant 150 inventions et déposés par les chercheurs. L'ESA se repose également sur un réseau de « brokers » pour augmenter le nombre de transferts réalisés chaque année. Ces entreprises sont des « courtiers en technologies », résume Nicolas Louée. Ces derniers assurent le transfert de technologies de l'ensemble du tissu industriel spatial européen (laboratoires, PME, start-up...). « À l'échelle de son pays, chaque broker sert de lien entre des donneurs de technologies du domaine spatial et les entreprises en recherche de solution en dehors de ce secteur, détaille l'expert. Leur rôle est de sélectionner une liste de technologies pertinentes et d'amorcer le trans-

fert de technologies. »

Le programme s'appuie aussi sur un réseau de 13 incubateurs répartis un peu partout en Europe afin d'accompagner le transfert de technologies via la création de start-ups. Aujourd'hui, ce sont plus de 350 porteurs de projets qui ont été accompagnés au travers de ce dispositif.

Concrètement, sur la période 2013-2016, le réseau européen de broker a réalisé plus de 40 transferts pour un montant de 7 millions d'euros, recensé près de 250 innovations spatiales à fort potentiel de valorisation dans des applications terrestres, partagé 60 cas de transferts remarquables et rencontré une centaine de sociétés non spatiales par an pour échanger sur leurs besoins. Sur ce créneau, l'Hexagone est particulièrement performant. « En tant que broker, nous sommes multi-technologies et multi-secteurs d'application. Nous avons la charge de transférer n'importe quelle typologie de technologie développée dans le spatial, que cela soit l'optique, la télécommunication, les matériaux, les systèmes d'assemblage... pour trouver des applications dans le médical, le nucléaire, l'automobile, l'aéronautique, etc. », complète Nicolas Louée.

Financé par l'Agence Spatiale Européenne, les brokers ont pour objectif d'assurer un certain nombre de transferts par an. « Pour In Extenso Innovation Croissance, l'objectif de transfert de technologies se situe entre 2 et 4, suivant les années », précise Nicolas Louée.

Des success stories dans le médical !

À l'occasion de sa conférence, Nicolas Louée donne plusieurs exemples de transferts ayant eu lieu en Europe dans le secteur médical. Ainsi, l'entreprise Aabam a développé **CondorScan**, une mini caméra qui filme l'intérieur de la

bouche et réalise en temps réel une empreinte des dents en 3D. Elle utilise une technologie développée au CNES pour les satellites Pléiades d'observation de la Terre. Au lieu de reconstituer en 3D la surface de la terre, la technologie reconstitue ici l'intérieur d'une bouche !

A l'**Université de Maastricht**, le vent extérieur de la clinique faisait vibrer les microscopes. Dans ces conditions, une chirurgie de l'oeil sur cinq était impossible. C'est en s'intéressant au télescope Darwin qui détecte les exoplanètes qu'un broker néerlandais a trouvé la solution. La technologie permet d'amortir automatiquement les vibrations à ultra-basse fréquence dans les microscopes chirurgicaux. Elle pourra aussi être appliquée aux autres opérations de précision, comme la chirurgie du cerveau, des neurones ou de petits vaisseaux sanguins.

Par ailleurs, Crossject s'est inspiré de la **propulsion spatiale** pour injecter des médicaments par voie intradermique, sous-cutanée et intramusculaire, sans aiguille. Ce système d'injection pyrotechnique **Zeneo** a été adapté de la solution de la Société Nationale des poudres et explosifs (SNPE) développée pour la propulsion d'Ariane.

Actuellement, une start-up française développe une méthode pour détecter de façon précoce le cancer de la vessie. Cela passe par l'analyse en fluorescence de l'urine, adaptée d'une technologie pour améliorer l'analyse et le traitement des **images hyperspectrales** par satellite.

Par **Matthieu Combe**, journaliste scientifique

24/05/2017

ANALYSER DES POLLUANTS HYDROCARBURES DANS LES SOLS DIRECTEMENT SUR LE TERRAIN

Des chercheurs ont développé une nouvelle méthode pour détecter la présence d'hydrocarbures dans les sols grâce à un appareil à infrarouge. Plus rapide, cette approche s'applique directement sur le terrain, est moins coûteuse et plus verte.

342 000 sites aux sols contaminés sont recensés en Europe, dont environ 30 % par des [hydrocarbures](#). Un nombre probablement sous-estimé et qui pourrait en réalité atteindre jusqu'à deux millions et demi. À l'origine de ces pollutions, la présence d'entreprises de pétrochimie sur ces terrains ou des stations-service dont les réservoirs ont fui. Actuellement, la méthode pour analyser ces sols consiste à envoyer un échantillon de terre dans un laboratoire agréé. Elle nécessite par contre l'utilisation d'appareils lourds et coûteux comme un [chromatographe en phase gazeuse](#) couplé à un spectromètre de masse. Cette méthode demande également l'emploi de solvants pour extraire les polluants du sol avant analyse. Des scientifiques du [Laboratoire de chimie de l'environnement](#) et de l'[Institut de chimie radicalaire](#), associés à la société Environnement Investigations, ont développé une nouvelle approche applicable directement sur le terrain, moins coûteuse et plus verte. Ce travail de recherche vient d'être publié dans la revue [Analytical Chemistry](#).

La méthode ne nécessite aucun solvant

La technique repose sur l'utilisation d'un appareil à infrarouge de petite taille, transportable et dont le prix s'élève à environ 15 000 euros. Il doit être équipé d'un module ATR (Attenuated Total Reflectance) ; il s'agit d'un diamant de forme carrée mesurant un demi-centimètre de côté et sur lequel est placé l'échantillon à analyser. Dans le passé, des méthodes infrarouges ont déjà été utilisées, mais ont

dû être abandonnées car elles employaient des solvants, comme le tétrachlorure de carbone et le trichlorotrifluoroéthane, très nocifs pour la couche d'ozone et très toxiques. Leur utilisation a donc été interdite par les laboratoires pour extraire des polluants. « *Notre méthode ne nécessite aucun solvant. Les polluants présents dans le sol sont extraits en chauffant l'échantillon à 300 degrés pendant 40 minutes* », explique Sébastien Maria, enseignant-chercheur, à l'Institut de chimie radicalaire.

Les scientifiques ont mis au point une pastille métallique d'un centimètre de diamètre sur laquelle ils ont déposé un film de [silicone](#) grâce à des méthodes de spin coating, un procédé d'enduction centrifuge permettant la pose rapide de ce film. Ce support métallique est ensuite fixé au-dessus du tube contenant l'échantillon de terre à chauffer grâce à la présence de deux aimants. En s'évaporant, les hydrocarbures sont alors absorbés par le silicone. La pastille métallique avec cette couche de silicone est ensuite posée sur le module ATR du spectroscope infrarouge afin de réaliser l'analyse dont le temps n'excède pas deux minutes.

Pour ce travail de recherche, des sols ont été volontairement dopés avec des quantités déterminées d'hydrocarbures afin de construire des courbes pour calibrer les résultats obtenus. Le spectroscope infrarouge est à présent capable de détecter des hydrocarbures à partir d'un seuil d'environ 300 mg de polluants par kg d'échantillons de sol. « *Nous obtenons un résultat qui est en dessous de la valeur recommandée de 500 mg par kg de sol, complète le chercheur. Notre méthode répond donc aux exigences réglementaires. Elle est aussi beaucoup plus rapide puisqu'elle peut se réaliser sur le terrain (compter environ 50 minutes entre le chauffage de l'échantillon et l'analyse).*

L'appareillage étant peu coûteux, n'importe quelle entreprise pourra s'équiper. Enfin, notre procédé est écologique puisqu'il n'utilise aucun solvant. »

Des difficultés à extraire les hydrocarbures dans des sols argileux

Seul bémol, cette méthode donne de moins bons résultats en présence de sols argileux. Les hydrocarbures se retrouvent en effet coincés entre les feuillets d'argile. Et chauffer l'échantillon à 300 degrés n'est pas suffisant pour parvenir à les extraire. En augmentant cette température, il serait possible d'y parvenir, mais cela risquerait de chauffer fortement le tube contenant l'échantillon et au final d'endommager le silicone présent sur la pastille métallique. « *On pourrait imaginer un système permettant de refroidir le haut du tube et ainsi préserver le silicone afin de réussir à extraire les hydrocarbures dans un sol argileux, analyse Sébastien Maria. Nous allons demander un autre financement pour poursuivre ce travail de recherche. »*

Dans une publication à paraître prochainement, les scientifiques ont également développé une autre méthode à nouveau basée sur l'infrarouge, mais utilisant cette fois-ci un solvant beaucoup moins nocif pour l'environnement que ceux employés dans le passé : le pentane. Ils ont réussi à démontrer qu'il permet d'extraire les hydrocarbures dans le sol, quelle que soit leur nature, même ceux argileux. En s'évaporant, le pentane laisse apparaître un film d'hydrocarbure qui est ensuite analysé grâce à un spectroscope infrarouge. « *Nous obtenons également de très bons résultats avec une limite de détection inférieure à ce que nous obtenons avec la première méthode développée, ajoute le chercheur. Mais l'inconvénient est que cette fois, nous utilisons un solvant. »*

22/01/2021

NOUS SOMMES PLUS QUE NOTRE ADN : DÉCOUVERTE D'UN NOUVEAU MÉCANISME D'HÉRÉDITÉ ÉPIGÉNÉTIQUE

Des chercheurs français démontrent l'existence d'une hérédité épigénétique transgénérationnelle.

En modifiant de façon transitoire la fonction des protéines du groupe Polycomb, dont l'activité est essentielle au cours du développement, ils ont obtenu des lignées de drosophile porteuses de la même séquence d'ADN mais caractérisées par des yeux de couleurs différentes. Ces différences dépendent d'un degré variable de répression par les protéines Polycomb qui est hérité de façon stable mais réversible. Cette hérédité épigénétique s'applique aussi bien à des lignées transgéniques qu'à des lignées naturelles et peut être modifiée par des changements de conditions environnementales, comme la température ambiante. Ces résultats sont publiés dans la revue *Nature Genetics*, le 24 avril 2017.

Elles ont toutes le même ADN mais des caractères bien différents : des chercheurs ont obtenu des lignées de drosophiles aux yeux blancs, jaunes ou rouges, en perturbant de façon transitoire des interactions entre des gènes cibles des protéines Polycomb, des complexes protéiques impliqués dans la répression de nombreux gènes, notamment des gènes de développement.

Les informations nécessaires au fonctionnement des cellules ne sont pas toutes portées par le matériel génétique. D'autres paramètres, transmis de façon héréditaire mais non codés par les gènes d'un individu, pilotent la vie des cellules. Ces facteurs dits épigénétiques sont un étiquetage chimique et une organisation spatiale bien définie de notre génome. Ils correspondent en particulier aux modifi-

cations des histones, les protéines autour desquelles l'ADN s'enroule. Les protéines du groupe Polycomb, elles, sont impliquées dans la définition de l'architecture tridimensionnelle des chromosomes, qu'elles régulent en établissant des interactions entre gènes dans l'espace 3D du noyau cellulaire. Or, selon la position d'un gène à un moment donné, son expression sera activée ou réprimée.

En perturbant de façon transitoire ces interactions, les chercheurs ont pu établir des lignées de drosophiles caractérisées par des niveaux différentiels de répression ou d'activation génique dépendant des Polycomb. Les chercheurs ont **séquencé le génome** entier de chaque lignée de drosophiles, afin de vérifier que leur ADN soit bien identique. Malgré l'identité de leurs séquences d'ADN, ces lignées peuvent être maintenues indéfiniment et transmettent fidèlement leurs différences phénotypiques une fois établies. Ce phénomène peut être réversible : en croisant ces individus aux gènes surexprimés ou sous exprimés avec des drosophiles n'ayant pas de modifications, il est possible d'induire un retour à la normal de la couleur des yeux sans changer la séquence d'ADN, ce qui démontre le caractère épigénétique de cette forme d'héritage.

Les chercheurs ont ensuite pu montrer que la modification des conditions environnementales, notamment la température ambiante, peut affecter l'expression de l'information épigénétique sur plusieurs générations, sans pour autant effacer sa transmission. Cette influence transitoire de l'environnement dans lequel ont vécu les générations précédentes sur l'expression des traits des insectes confère à ce mécanisme épigénétique des propriétés évolutives

uniques. La pertinence du phénomène dans la nature a de plus été confirmée par des études en microcosme menées en collaboration avec l'Inra.

L'équipe de Giacomo Cavalli démontre ainsi l'existence d'un héritage épigénétique transgénérationnel stable, dépendant de la structure tridimensionnelle des chromosomes et régulé par les facteurs Polycomb. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour les sciences biomédicales. Ils suggèrent notamment que l'épigénétique pourrait expliquer en partie le mystère de « l'hérédité manquante », c'est-à-dire l'incapacité de trouver les causes génétiques de certains caractères héréditaires normaux ainsi que de nombreuses [pathologies humaines](#).

Références : Stable Polycomb-dependent Transgenerational Inheritance of Chromatin States in *Drosophila*, Ciabrelli, F., Comoglio, F., Fellous, S., Bonev, B., Ninova, M., Szabo, Q., Xuereb, A., Klopp, C., Aravin, A., Paro, R., Bantignies, F., et Cavalli, G, *Nature Genetics*, DOI : 10.1038/ng.3848, 24 avril 2017.

Consulter le [site web de Nature](#)

Source : [cnrs](#)

26/04/2017

Gagnez du temps et sécurisez vos projets en utilisant une source actualisée et fiable



RÉDIGÉE ET VALIDÉE
PAR DES EXPERTS




MISE À JOUR
PERMANENTE



100 % COMPATIBLE
SUR TOUS SUPPORTS
NUMÉRIQUES



SERVICES INCLUS
DANS CHAQUE OFFRE

- > + de 340 000 utilisateurs chaque mois
- > + de 10 000 articles de référence et fiches pratiques
- > Des Quiz interactifs pour valider la compréhension 

SERVICES ET OUTILS PRATIQUES



Questions aux experts*

Les meilleurs experts techniques et scientifiques vous répondent



Articles Découverte

La possibilité de consulter des articles en dehors de votre offre



Dictionnaire technique multilingue

45 000 termes en français, anglais, espagnol et allemand



Archives

Technologies anciennes et versions antérieures des articles



Info parution

Recevez par email toutes les nouveautés de vos ressources documentaires

*Questions aux experts est un service réservé aux entreprises, non proposé dans les offres écoles, universités ou pour tout autre organisme de formation.

Les offres Techniques de l'Ingénieur

INNOVATION

- Éco-conception et innovation responsable
- Nanosciences et nanotechnologies
- Innovations technologiques
- Management et ingénierie de l'innovation
- Smart city – Ville intelligente

MATÉRIAUX

- Bois et papiers
- Verres et céramiques
- Textiles
- Corrosion – Vieillessement
- Études et propriétés des métaux
- Mise en forme des métaux et fonderie
- Matériaux fonctionnels. Matériaux biosourcés
- Traitements des métaux
- Élaboration et recyclage des métaux
- Plastiques et composites

MÉCANIQUE

- Frottement, usure et lubrification
- Fonctions et composants mécaniques
- Travail des matériaux – Assemblage
- Machines hydrauliques, aérodynamiques et thermiques
- Fabrication additive – Impression 3D

ENVIRONNEMENT – SÉCURITÉ

- Sécurité et gestion des risques
- Environnement
- Génie écologique
- Technologies de l'eau
- Bruit et vibrations
- Métier : Responsable risque chimique
- Métier : Responsable environnement

ÉNERGIES

- Hydrogène
- Ressources énergétiques et stockage
- Froid industriel
- Physique énergétique
- Thermique industrielle
- Génie nucléaire
- Conversion de l'énergie électrique
- Réseaux électriques et applications

GÉNIE INDUSTRIEL

- Industrie du futur
- Management industriel
- Conception et production
- Logistique
- Métier : Responsable qualité
- Emballages
- Maintenance
- Traçabilité
- Métier : Responsable bureau d'étude / conception

ÉLECTRONIQUE – PHOTONIQUE

- Électronique
- Technologies radars et applications
- Optique – Photonique

TECHNOLOGIES DE L'INFORMATION

- Sécurité des systèmes d'information
- Réseaux Télécommunications
- Le traitement du signal et ses applications
- Technologies logicielles – Architectures des systèmes
- Sécurité des systèmes d'information

AUTOMATIQUE – ROBOTIQUE

- Automatique et ingénierie système
- Robotique

INGÉNIERIE DES TRANSPORTS

- Véhicule et mobilité du futur
- Systèmes aéronautiques et spatiaux
- Systèmes ferroviaires
- Transport fluvial et maritime

MESURES – ANALYSES

- Instrumentation et méthodes de mesure
- Mesures et tests électroniques
- Mesures mécaniques et dimensionnelles
- Qualité et sécurité au laboratoire
- Mesures physiques
- Techniques d'analyse
- Contrôle non destructif

PROCÉDÉS CHIMIE – BIO – AGRO

- Formulation
- Bioprocédés et bioproductions
- Chimie verte
- Opérations unitaires. Génie de la réaction chimique
- Agroalimentaire

SCIENCES FONDAMENTALES

- Mathématiques
- Physique Chimie
- Constantes physico-chimiques
- Caractérisation et propriétés de la matière

BIOMÉDICAL – PHARMA

- Technologies biomédicales
- Médicaments et produits pharmaceutiques

CONSTRUCTION ET TRAVAUX PUBLICS

- Droit et organisation générale de la construction
- La construction responsable
- Les superstructures du bâtiment
- Le second œuvre et l'équipement du bâtiment
- Vieillessement, pathologies et réhabilitation du bâtiment
- Travaux publics et infrastructures
- Mécanique des sols et géotechnique
- Préparer la construction
- L'enveloppe du bâtiment
- Le second œuvre et les lots techniques

OFFRE



Innovations technologiques

La veille technologique comme moteur d'innovation pour anticiper les prochaines évolutions de marché;
Ref : TIP958WEB

PRÉSENTATION

Un outil de veille technologique pour identifier les enjeux industriels de demain:

les dernières avancées scientifiques et techniques: description **des grands projets de R&D et des innovations en cours** dans le secteur de la recherche privée et publique,
les grandes tendances technologiques: panoramas de **réalisations au stade industriel ou pré-industriel, des études sectorielles et des analyses prospectives** pour anticiper les prochaines évolutions de marché,
l'ensemble **des outils et des méthodes** pour maîtriser les grandes étapes du **processus de l'innovation**: de l'analyse des besoins au management de projet innovant, jusqu'au financement et à la protection de l'innovation,
l'ensemble **des pratiques d'éco-conception** à disposition des professionnels, sans oublier les aspects marketing et de financement, ainsi que de nombreuses études de cas.

VOTRE COMMANDE :

Référence	Titre de l'ouvrage	Prix unitaire H.T	Qté	Prix total H.T
TIP958WEB	Innovations technologiques	1 355 €	1	1 355 €
Total H.T en €				1 355 €
T.V.A : 5,5%				74,53 €
Total TTC en €				1 429,53 €

VOS COORDONNÉES :

Civilité M. Mme

Prénom _____

Nom _____

Fonction _____

E-mail _____

Raison sociale _____

Adresse _____

Code postal _____

Ville _____

Pays _____

Date :

Signature et cachet obligatoire

CONDITIONS GÉNÉRALES DE VENTE

Conditions générales de vente détaillées sur simple demande ou sur www.technique-ingenieur.fr

Si vous n'êtes pas totalement satisfait, vous disposeriez d'un délai de 15 jours à compter de la réception de l'ouvrage pour le retourner à vos frais par voie postale. Livraison sous 30 jours maximum.