A night sky with the Milky Way galaxy, a telescope dome, and a person's silhouette.

Des étoiles aux cellules,
de la recherche à l'entreprise

Sacha Loiseau

Collège de France, 3 juin 2014

De Paris

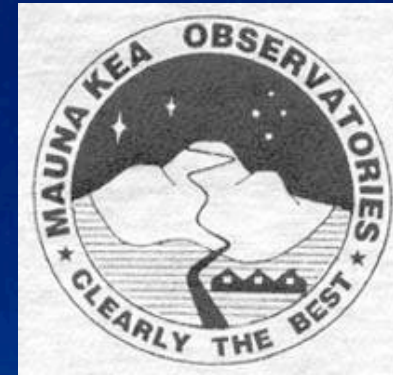
à Pasadena,

au Mauna Kea

et retour



JPL
Jet Propulsion Laboratory



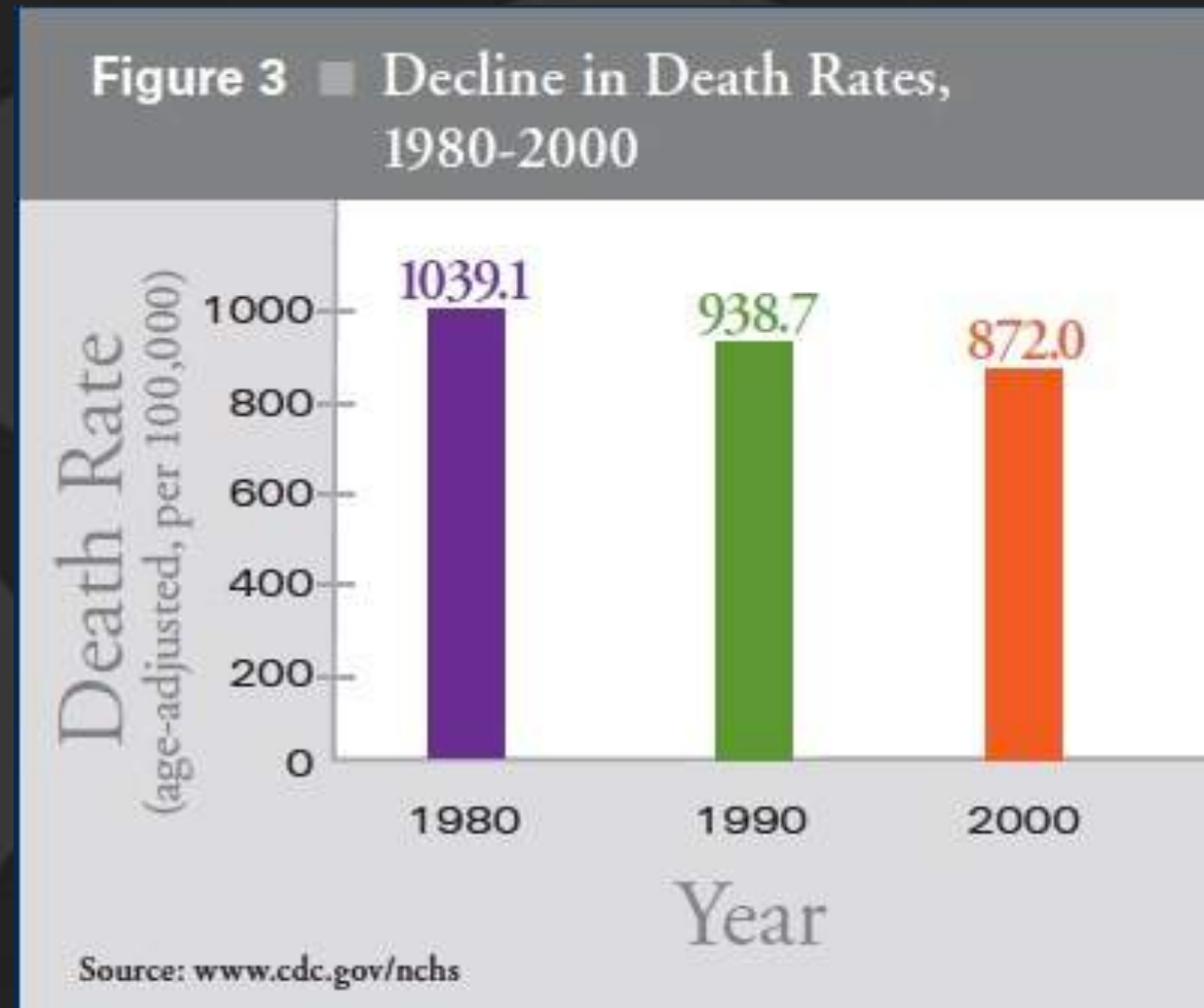
Le contexte de l'innovation médicale

Progrès réalisés de 1980 à 2000

- Espérance de vie : **+4%**
- Taux de mortalité annuel : **-16%**
- Taux de handicap pour les personnes âgées : **-25%**

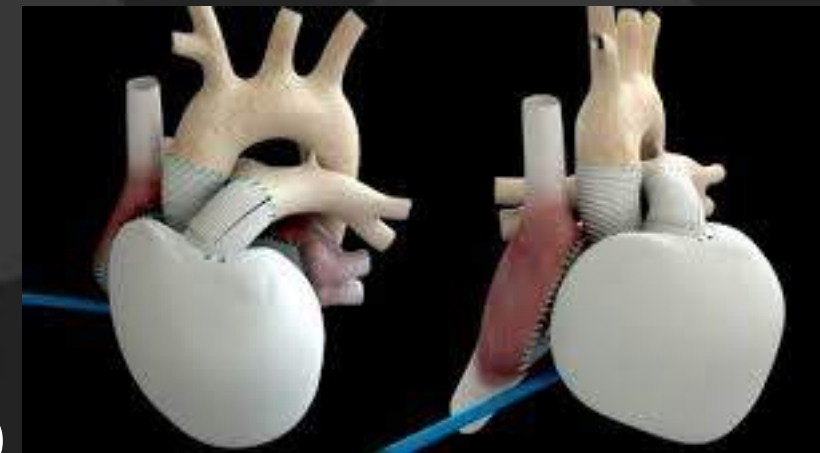
On pourrait difficilement revenir à :

- La chirurgie ouverte plutôt que la chirurgie minimalement invasive
- Le pontage coronarien plutôt que l'angioplastie
- Une souffrance permanente plutôt qu'un remplacement d'articulation



Chiffres clés des technologies médicales en France

- Très grande diversité de technologies et produits
- **900 entreprises** de technologies médicales (6000 aux USA)
- **50 000 emplois directs** (450 000 aux USA)
- 94% des entreprises sont des PME (45% de TPE)
- Balance commerciale fortement **déficitaire** (~ **€1 milliard**)
 - Excédent de €6 milliards en Allemagne et €4 milliards en Suisse
- Propriété intellectuelle: nous avons ~8 000 brevets sur les dispositifs médicaux (58 000 en Allemagne)



Le contexte actuel français

- Visibilité très fortement accrue pour le dispositif médical en France
 - Rapport Lewiner - Centre d'analyse stratégique sur les technologies médicales en France
 - Rapport de l'Institut Montaigne
 - Comité Stratégique de Filière
 - Création d'InnoTechMed
 - Multiples initiatives
 - Présence dans les media



“L'écosystème” de l'innovation en santé

Financeurs

Capital
Risque

Business
angels

Marchés publics

Catalyseurs

Start-Ups

Grandes sociétés

Incubateurs

Inventeurs &
entrepreneurs

Clients

Patients

Médecins

Hôpitaux

Régulateurs

FDA

Agences
nationales

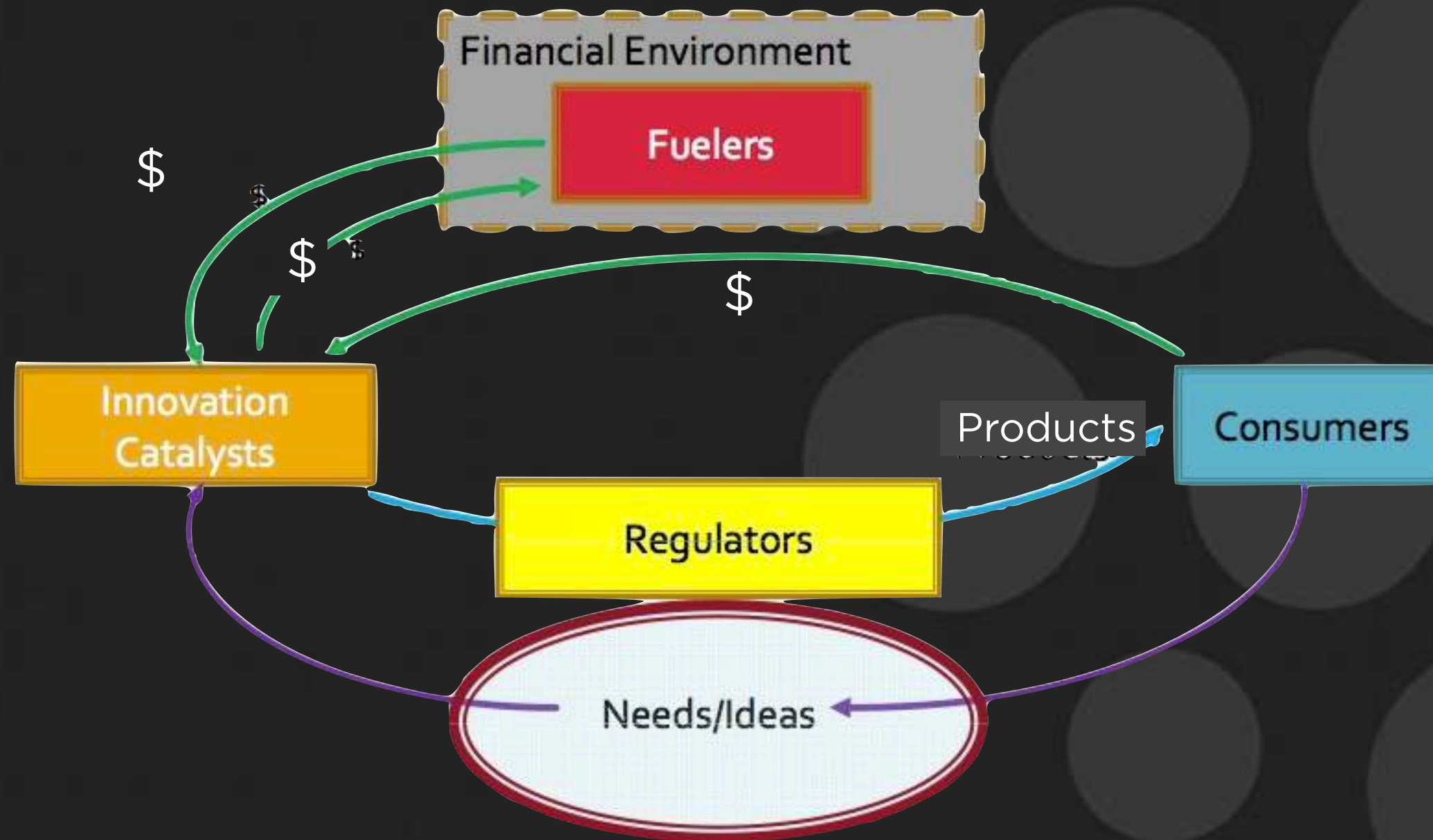
HAS / UNCAM

Assureurs

Sociétés
Savantes

Source : Josh Makower

Une très grande complexité d'interactions



Source : Josh Makower

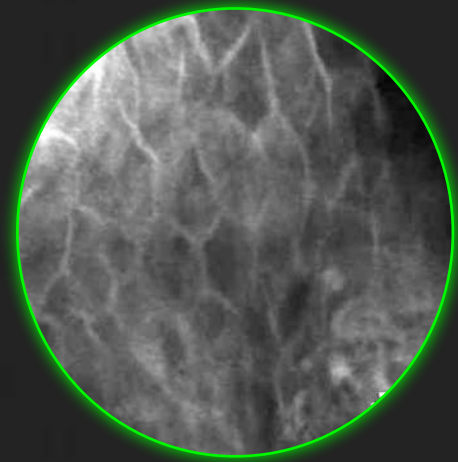
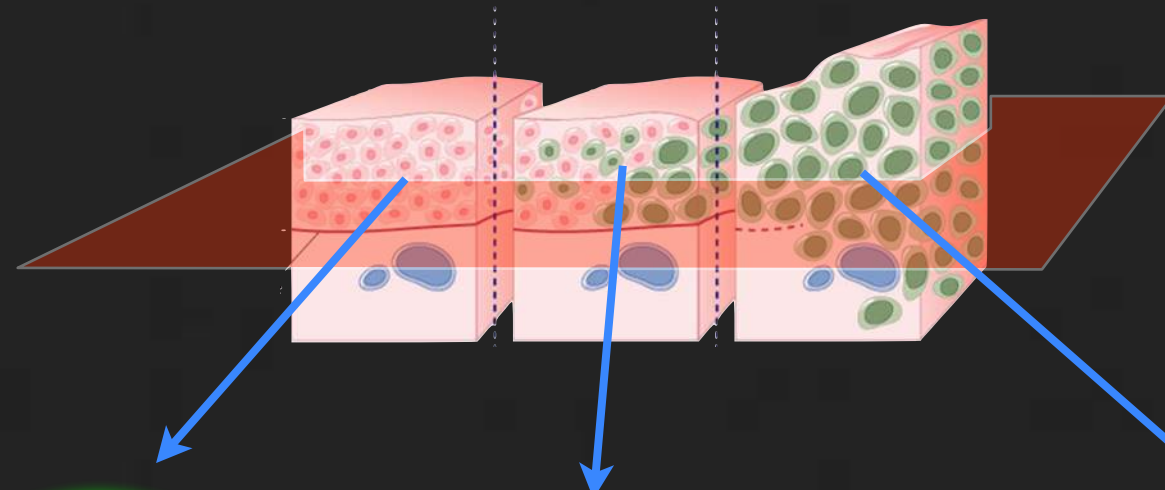
Mots-clé : collaboration / Itération

Au commencement :
une vision pluri-disciplinaire,
un besoin médical et ...
une feuille blanche

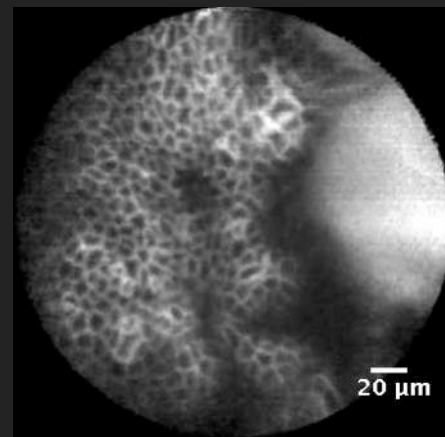
Cellvizio : une technologie de rupture

Le Cellvizio réalise des “biopsies optiques”

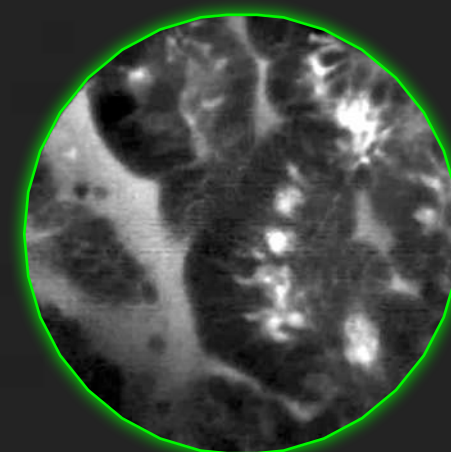
- ✓ **microscopiques**
- ✓ en temps réel
- ✓ *in vivo & in situ*
- ✓ de manière **non invasive**



œsophage normal



Endobrachyoesophage



Cancer in situ
traitable localement

Image Cellvizio

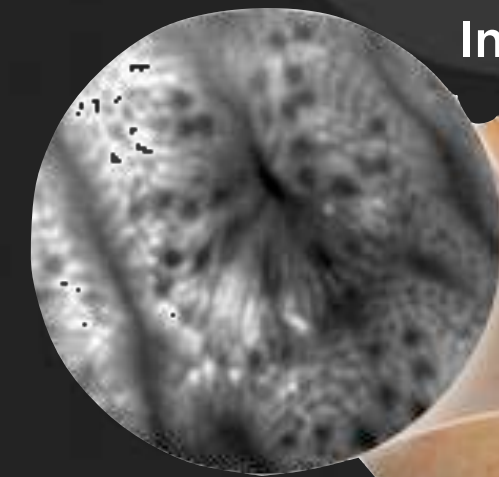
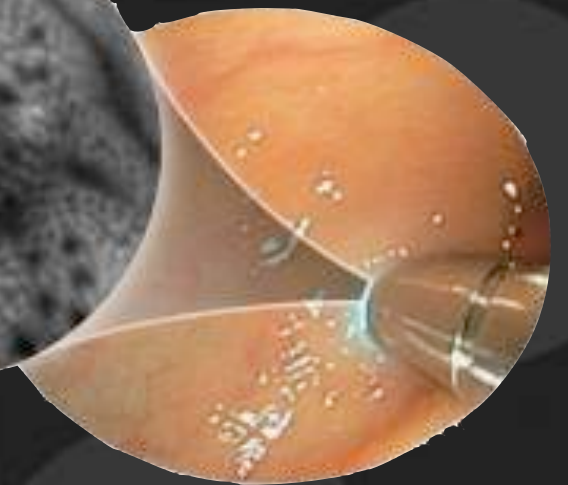
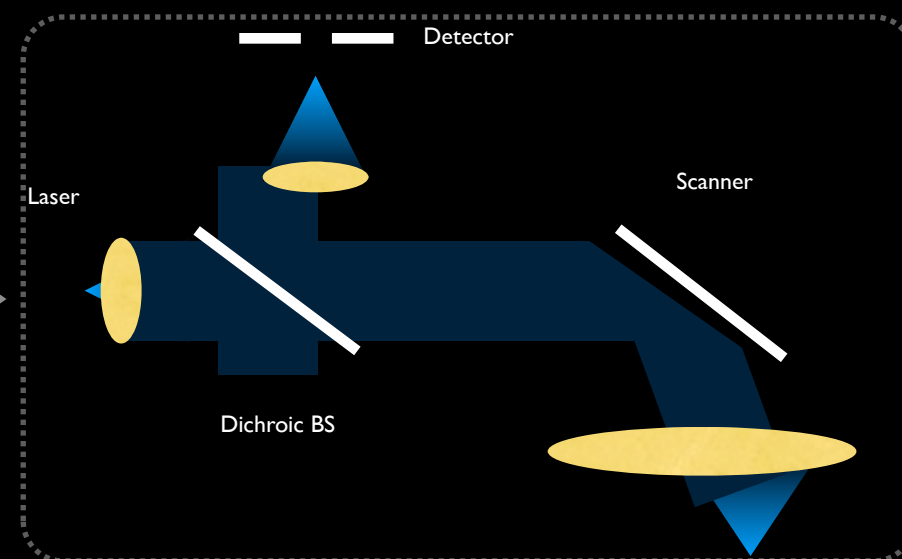


Image endoscopique

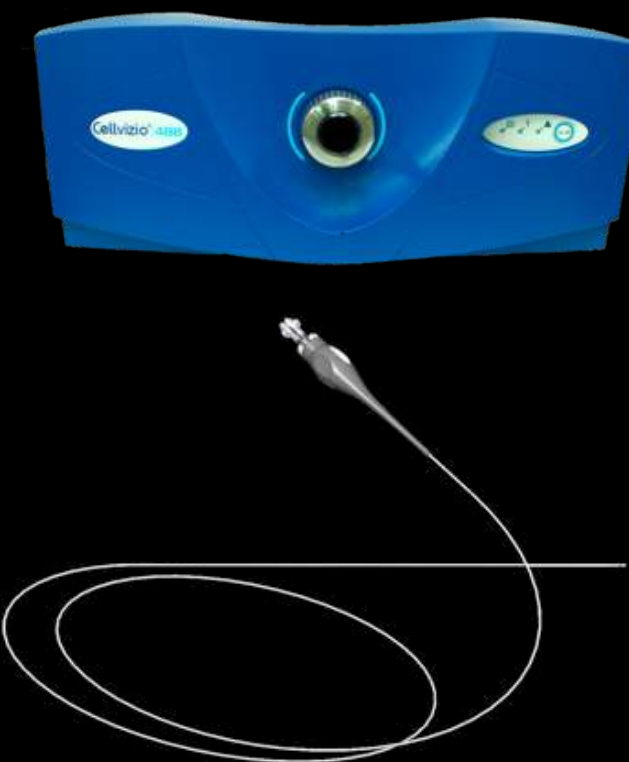


Microscopie laser confocale à travers un toron de fibres optiques

Microscope confocal



Unité de balayage laser



Toron de fibres

Fiber bundle
(2 to 4 m long, up to
30,000 fibers, 2 μ m
core, 3.5 μ m intercore)

Optiques distales

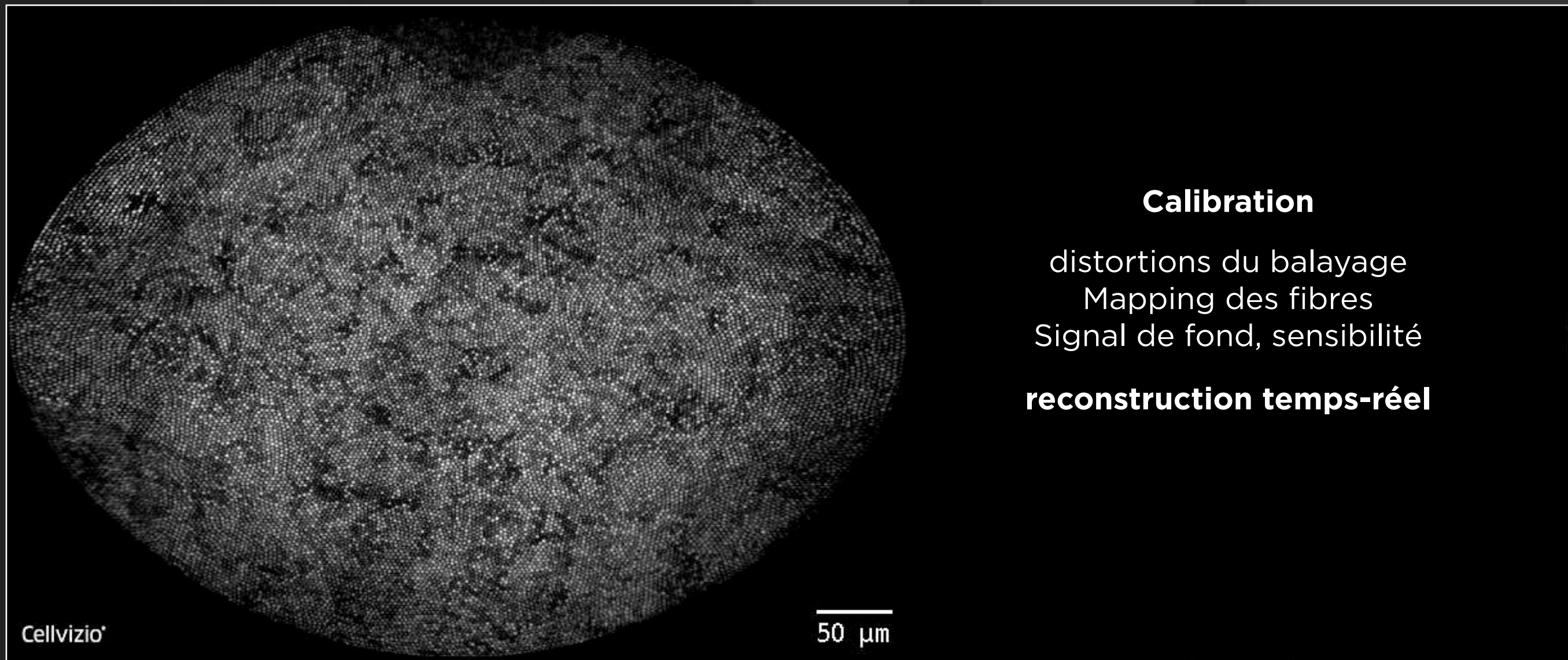
**Miniaturized
Distal optics**
(down to 0.83
mm)

Minisondes confocales

Tissue

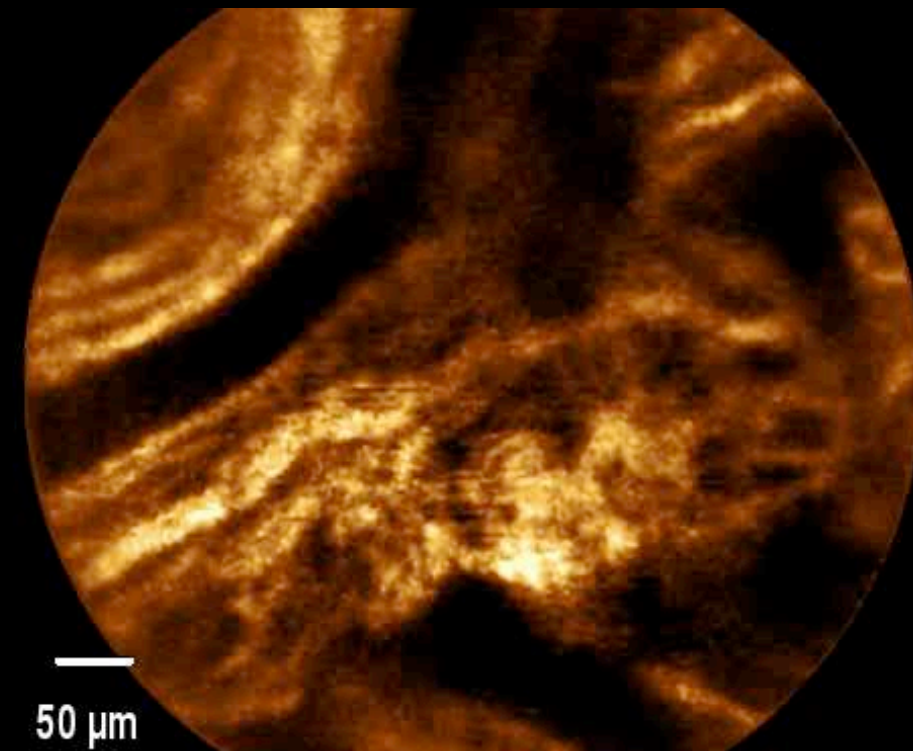
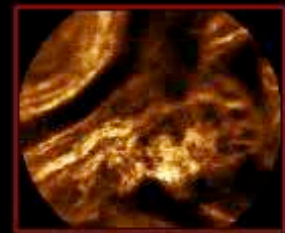
Découpe optique virtuelle : 1 μ m

Du signal à l'image : un traitement plus que nécessaire



Mosaïcing en temps réel : un algorithme innovant

- Amélioration de la résolution
- Stabilité accrue



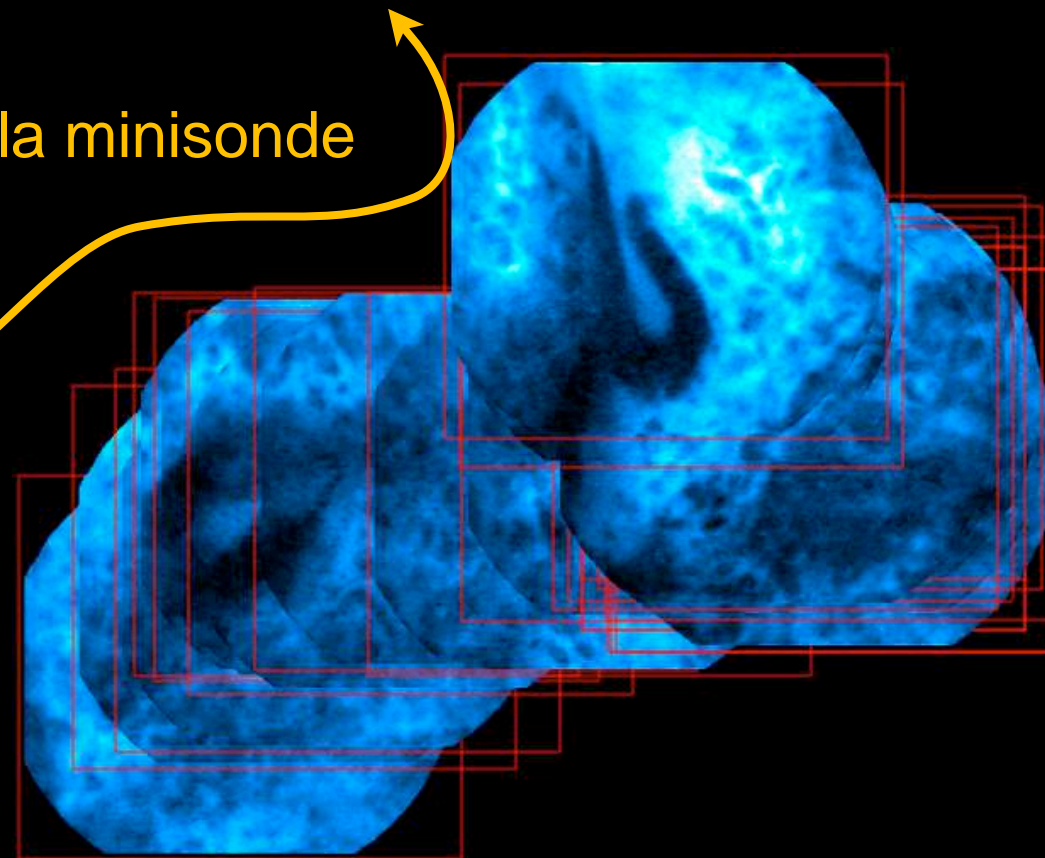
Pour mettre une formule mathématique...

Registration d'images adjacentes en utilisant des critères de similarité

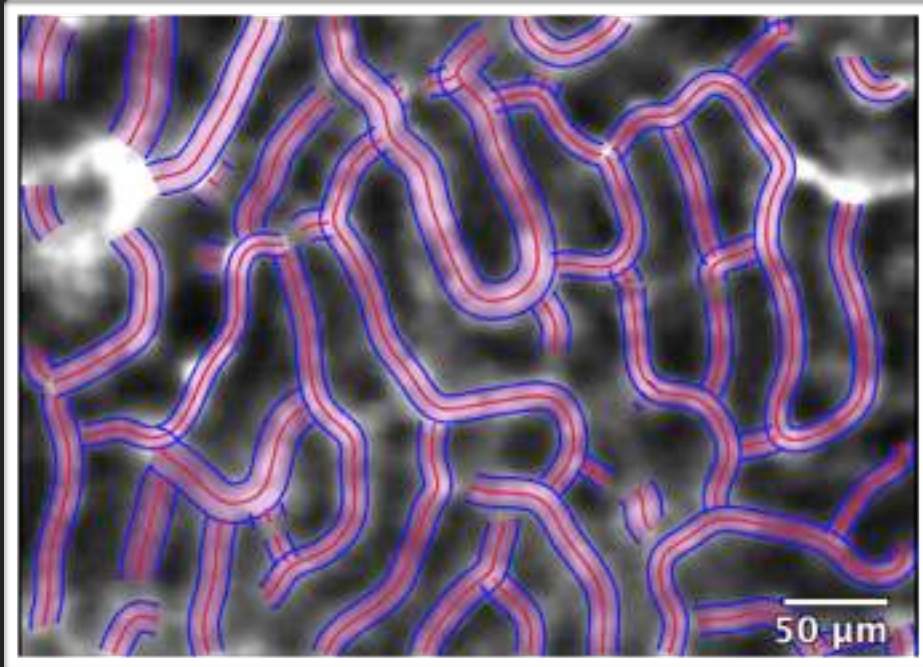
$$\text{Sim}(F, M \circ \tau) = \frac{\sum_p (F(p) - \bar{F})(M(p + \tau) - \bar{M})}{\sqrt{\sum_p (F(p) - \bar{F})^2 \sum_p (M(p + \tau) - \bar{M})^2}}$$

Toutes les images sont projetées sur un même référentiel

La trajectoire de la minisonde est calculée

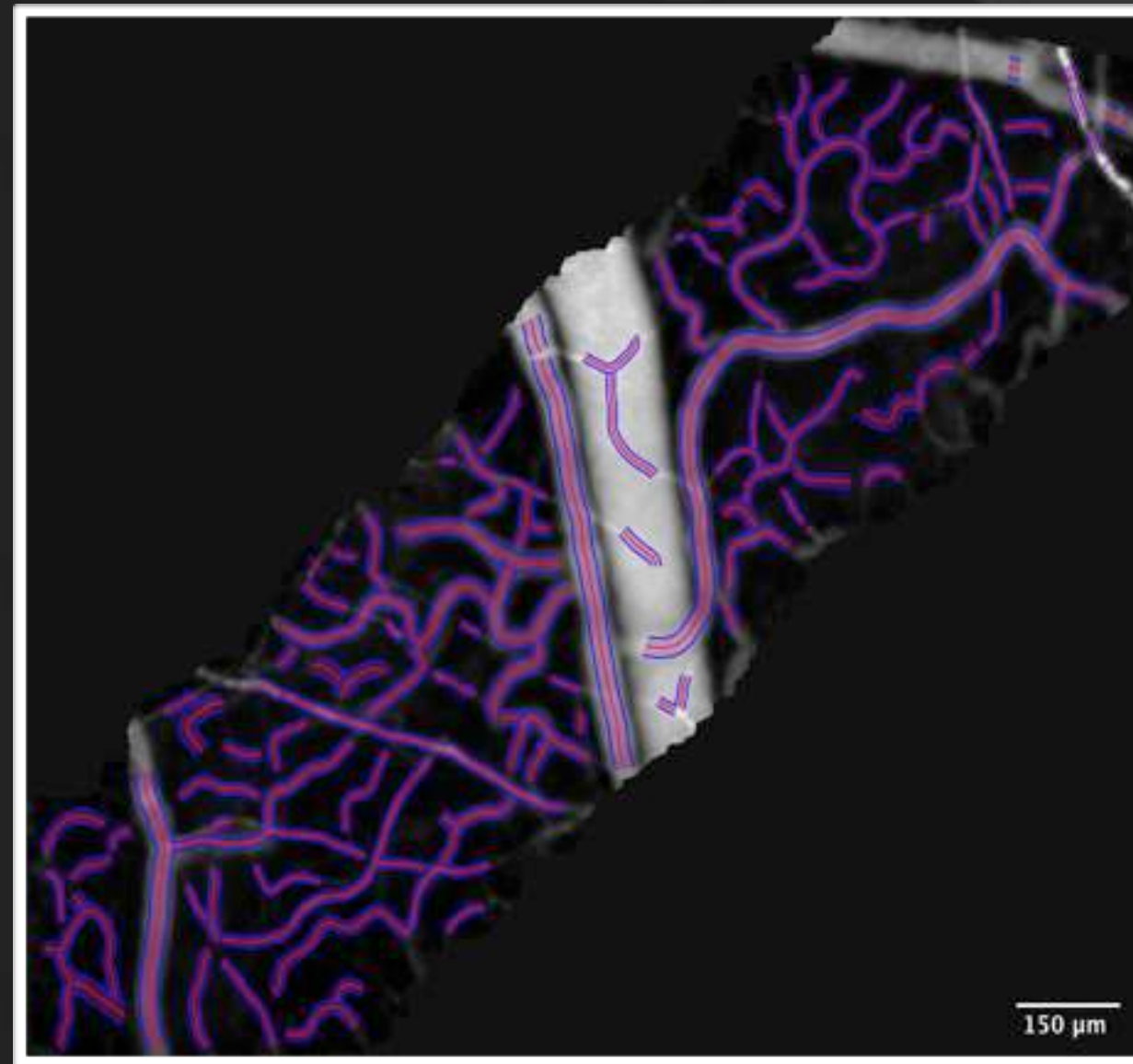


Des images à l'information: la quantification



Vasculature du rein

Vasculature du
mésentère



Détection de vaisseaux

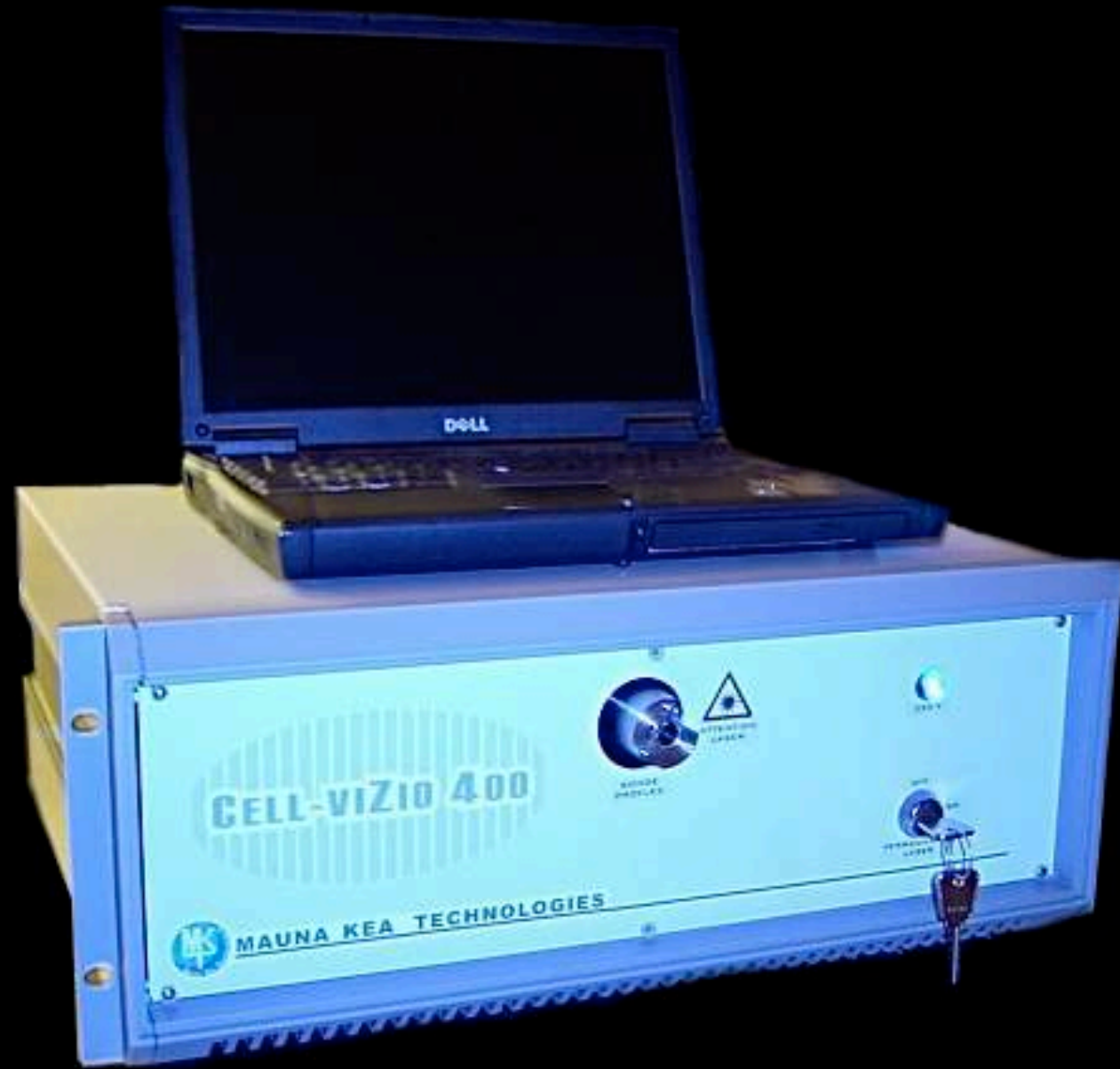
Obtenir de l'information
quantitative

Ex : **Densité capillaire
fonctionnelle**

De la recherche au produit : une longue route sinueuse semée d'embûches



2001



2002



2005

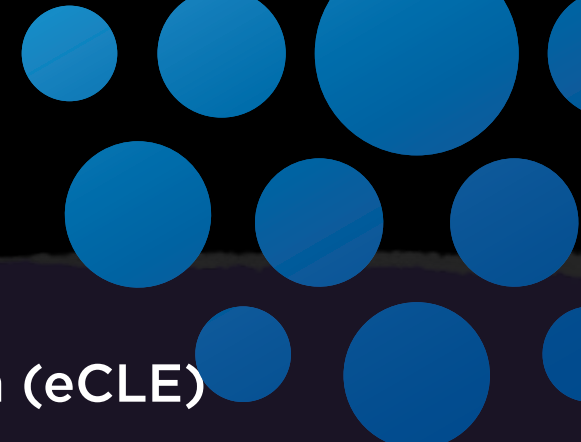


2007

2011

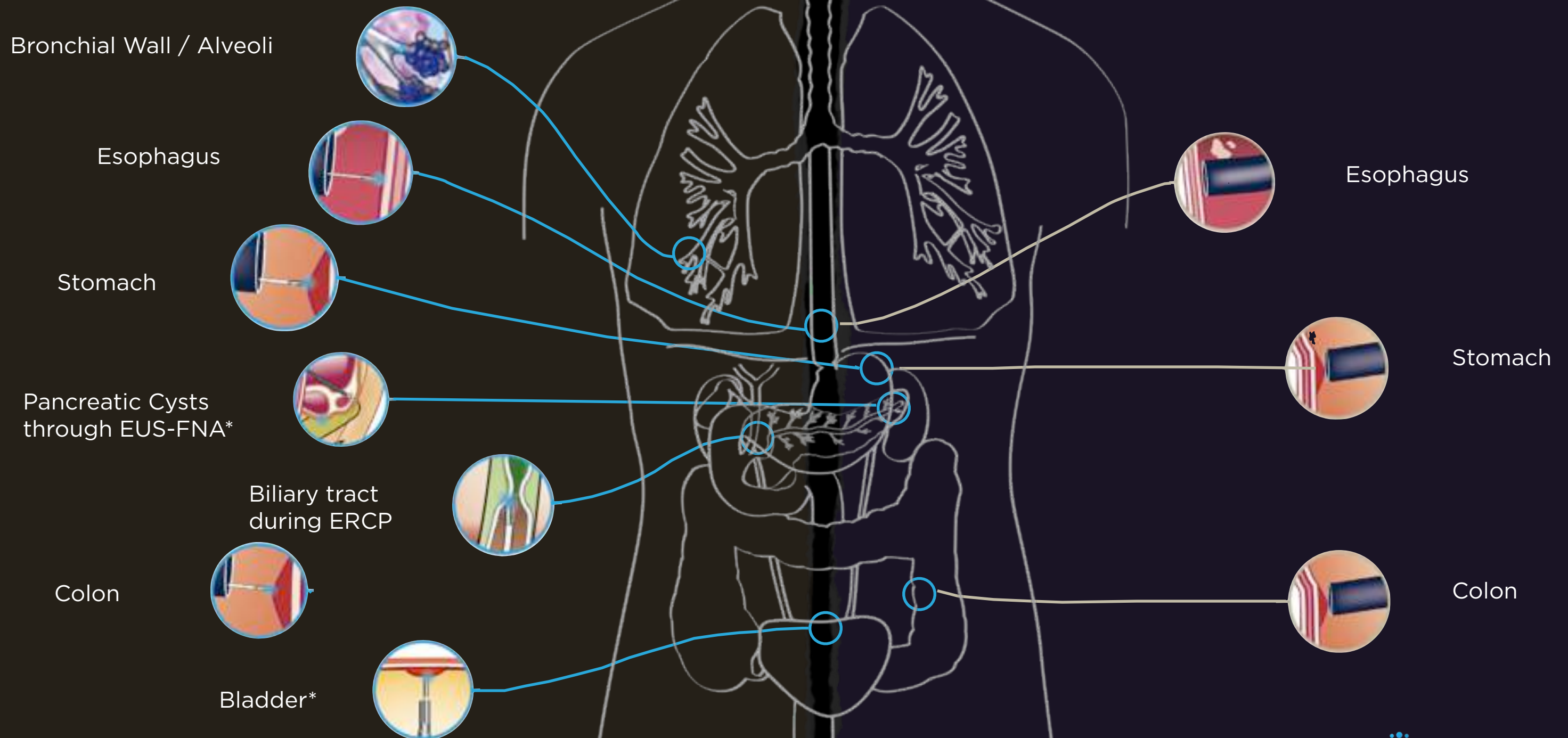


Rendre la biopsie optique accessible...



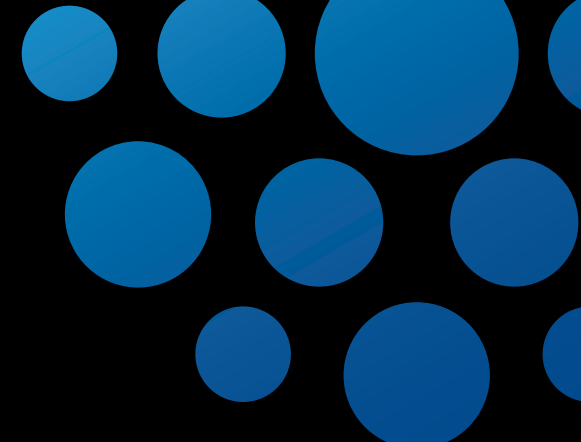
Probe-based system (pCLE)

Endoscope-based system (eCLE)

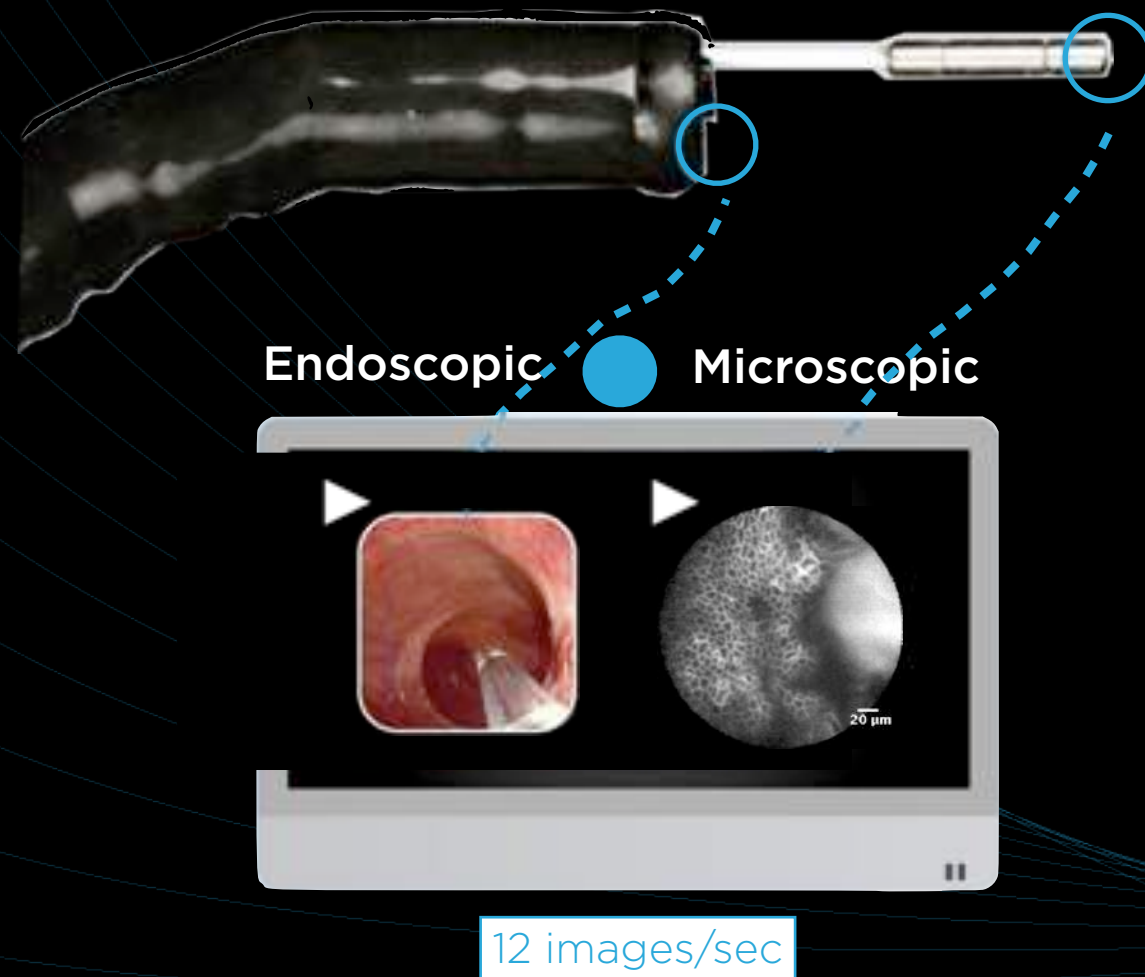


*Not FDA Cleared

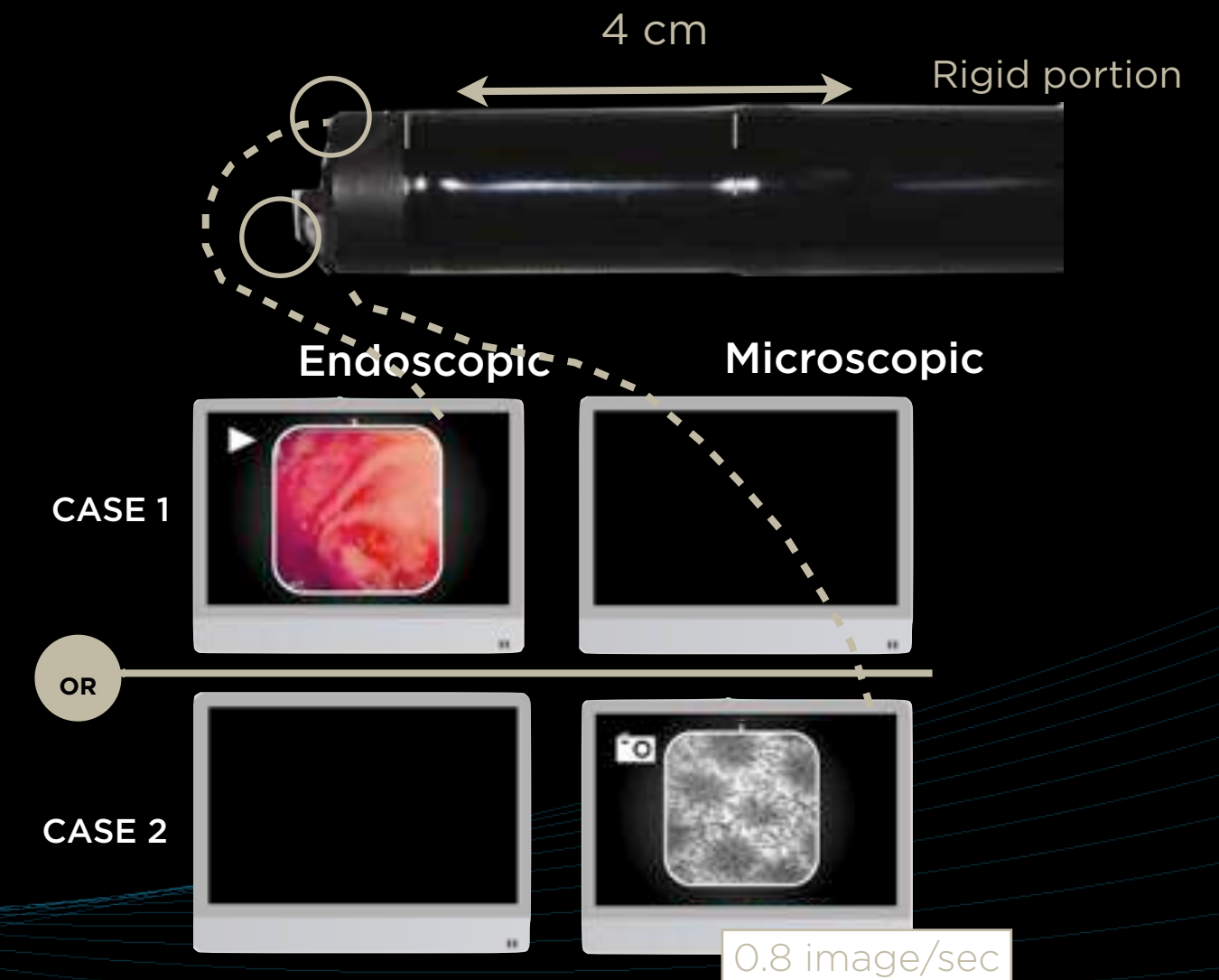
et utilisable facilement



Compatible with any «state of the art» endoscope

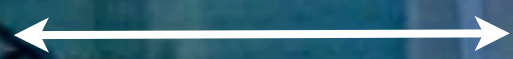


One specialized endoscope dedicated for endomicroscopy



Compatible with endoscopes used in therapeutic procedures

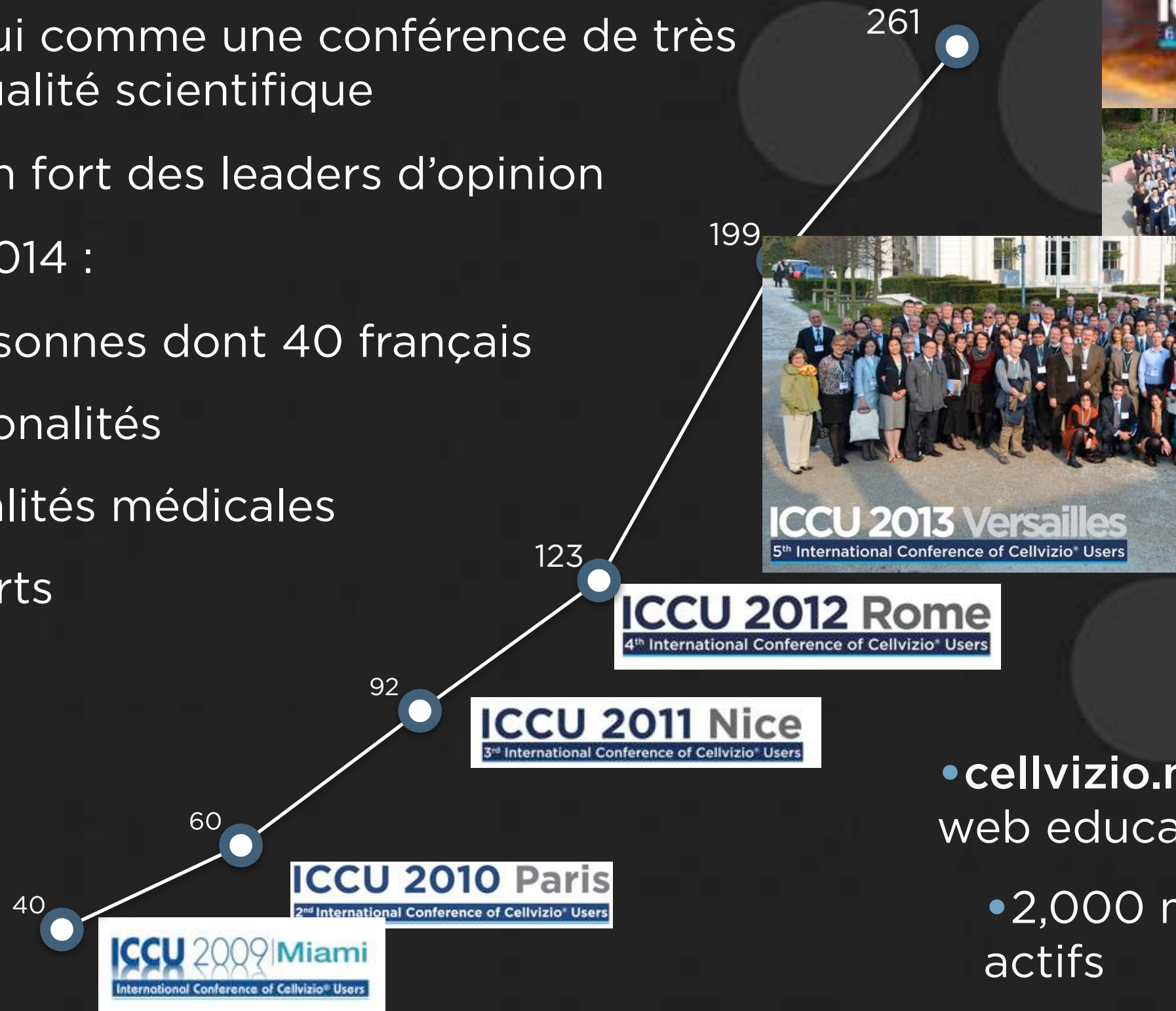




Cellvizio : voir le cancer au plus vite

Une communauté d'utilisateurs très active

- Meeting annuel d'utilisateurs reconnu aujourd'hui comme une conférence de très grande qualité scientifique
- Un soutien fort des leaders d'opinion
- Edition 2014 :
 - 261 personnes dont 40 français
 - 30 nationalités
 - 11 spécialités médicales
 - 85 experts



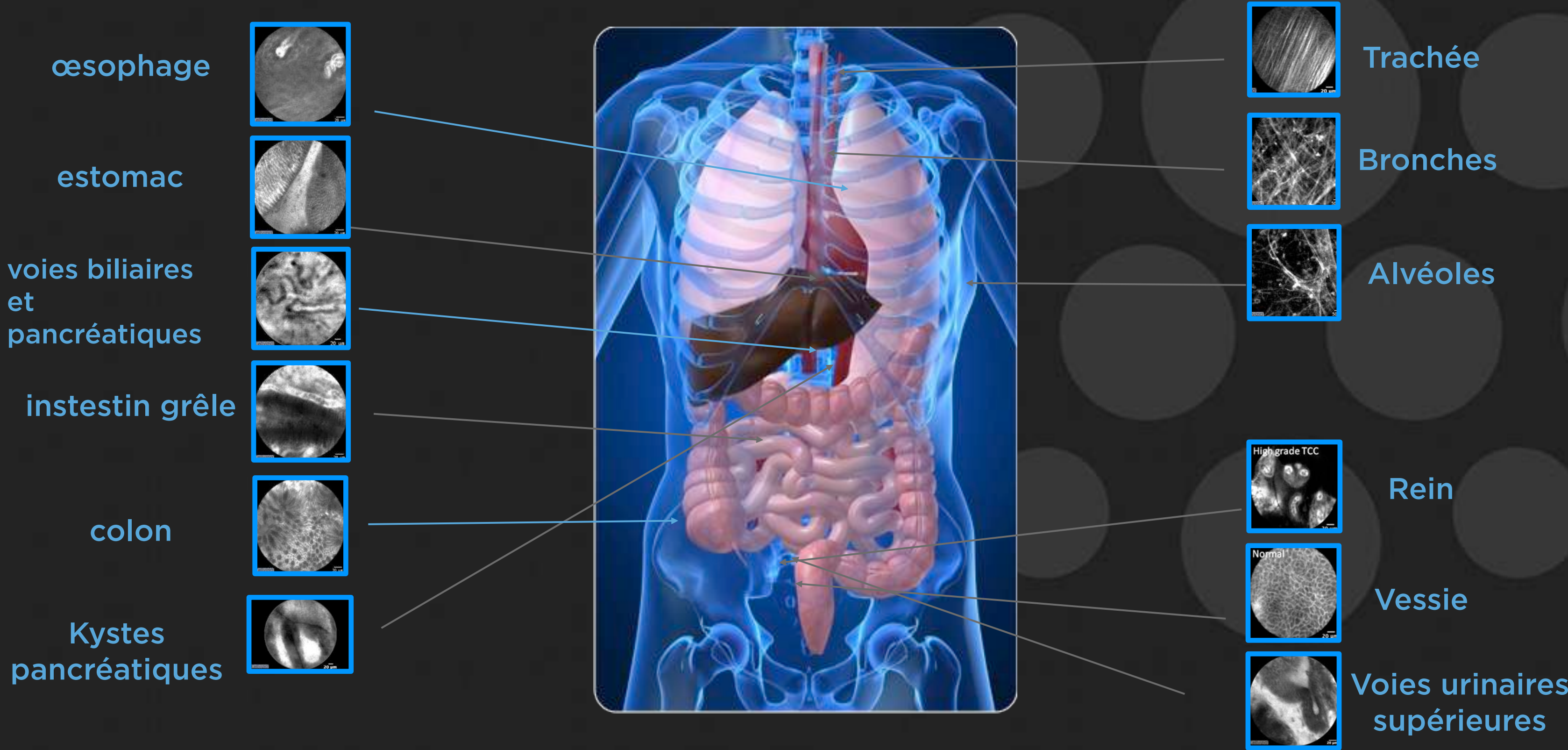
- **cellvizio.net** site web éducatif:

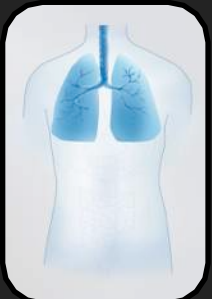
- 2,000 membres actifs



Et maintenant ?

Des applications dans l'ensemble du corps humain

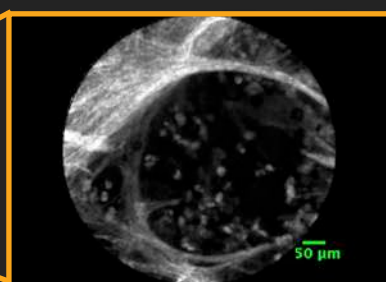
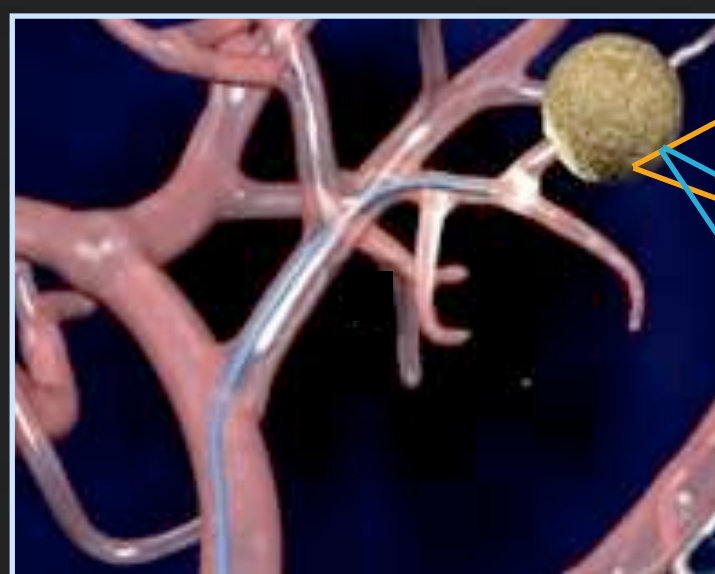
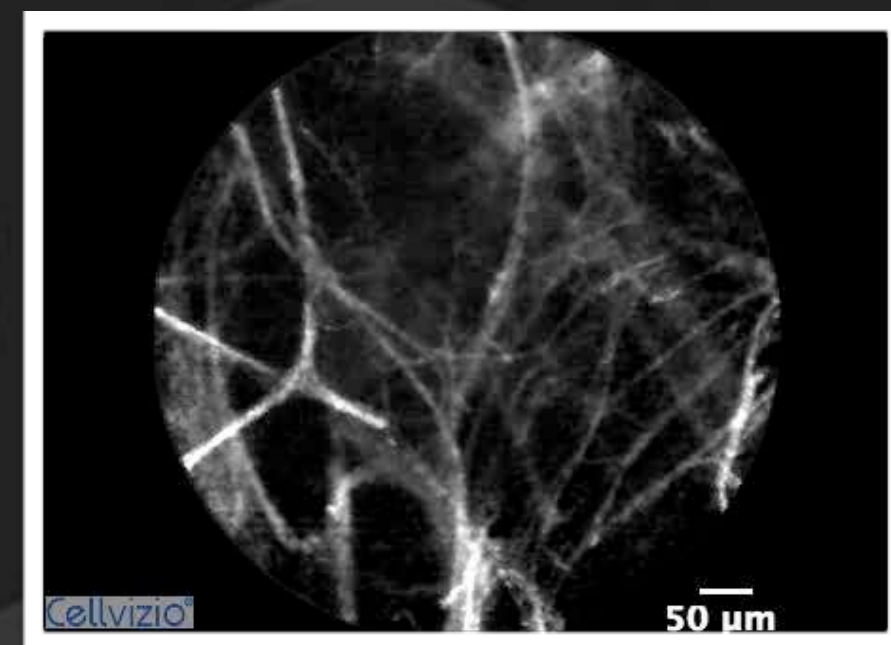




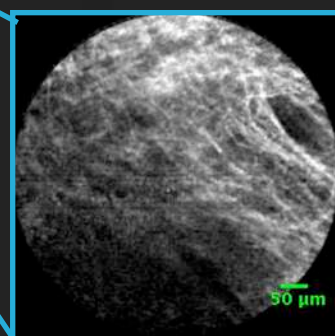
Endomicroscopie pulmonaire

- Première exploration des bronches au niveau microscopique
- **Des applications potentielles multiples**
- Un essai clinique **BREATH** (Bronchoscopic Endomicroscopy Applications Trial in Humans) en cours aux USA

- Ciblage de nodules périphériques



Cible ratée

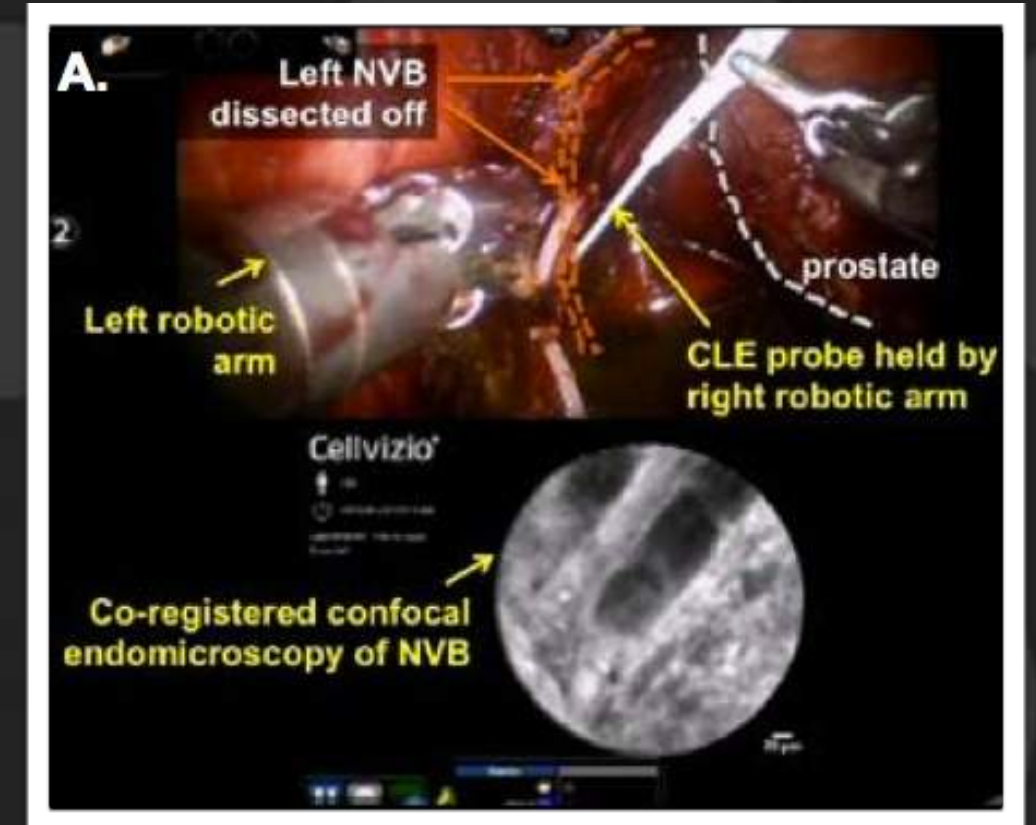


Cible atteinte

- **visualisation** directe de la cible
- **information de repositionnement immédiat**

Applications à la chirurgie robotique

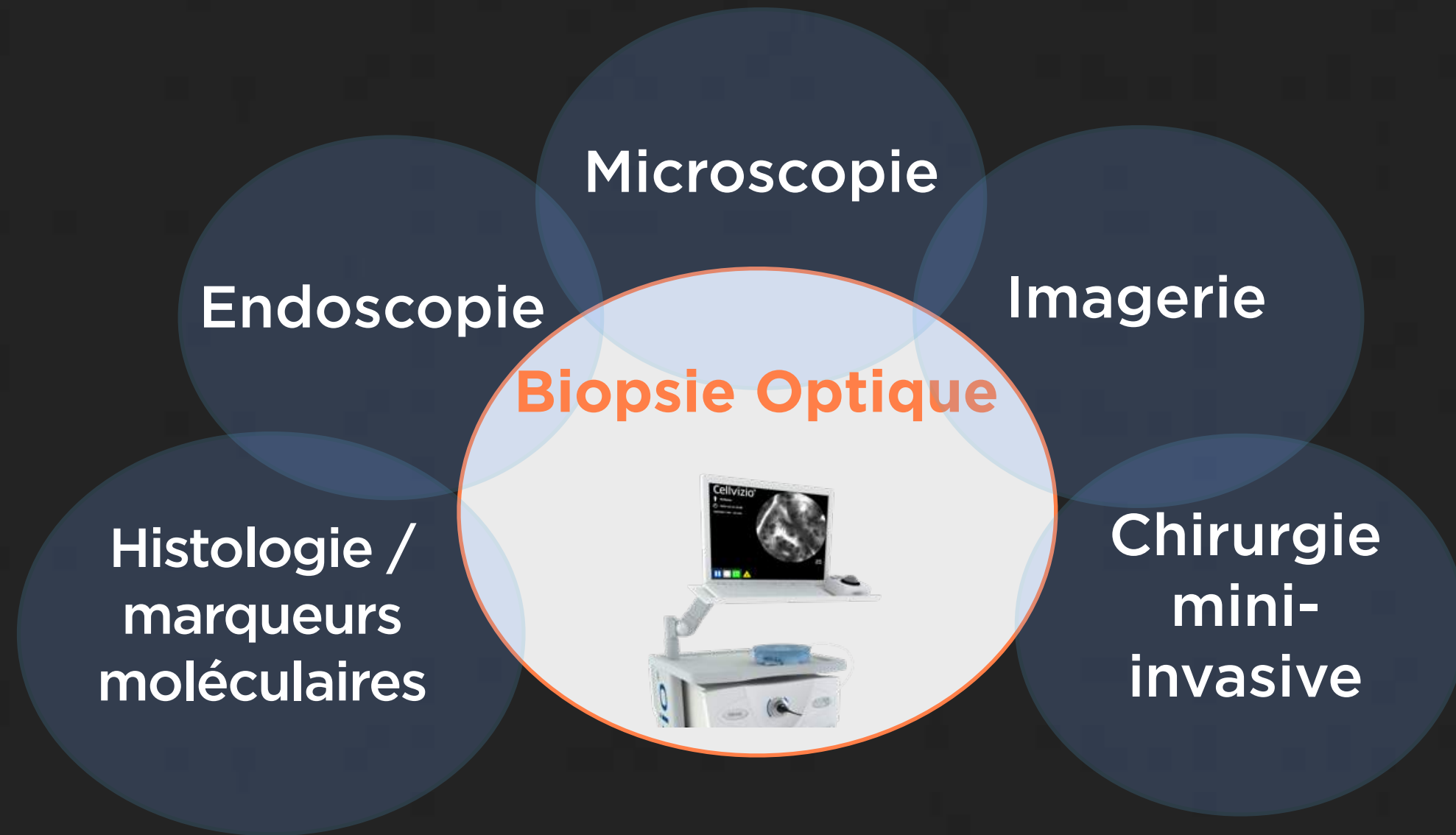
- Intégration avec les robots chirurgicaux
- Proposition de valeur potentielle
 - Ne pas couper les nerfs
 - Avoir des marges de cancer propres



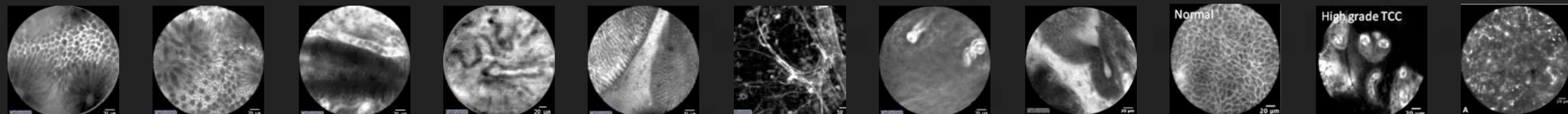
* Not cleared by FDA ** Source: ISRG public investor presentation Q3 2013

- Reference: Liao et al. World Congress of Endourology. Submitted for pub.

à la croisée des chemins de la médecine moderne

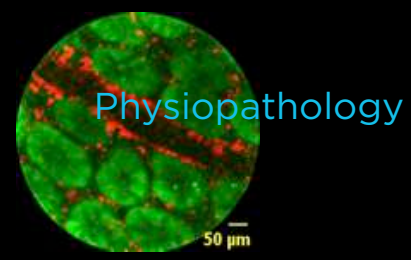


Une variété de minisondes pour différentes indications



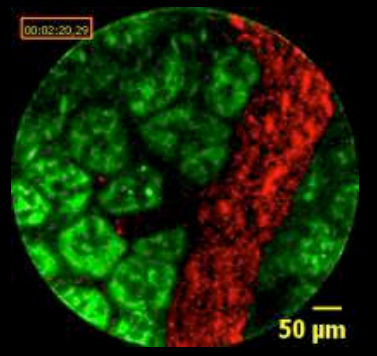
0:32,30

Toujours plus loin dans l'imagerie fonctionnelle temps réel



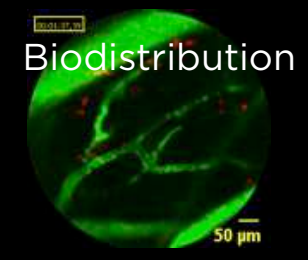
Physiopathology

50 µm



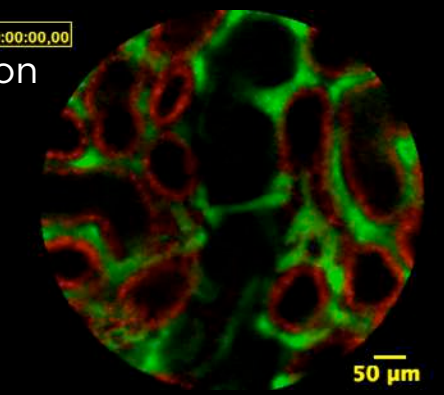
Neuroscience

50 µm



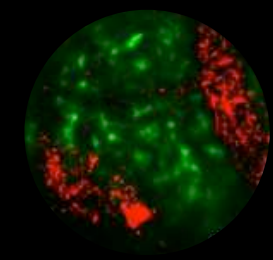
Biodistribution

50 µm



Kidney

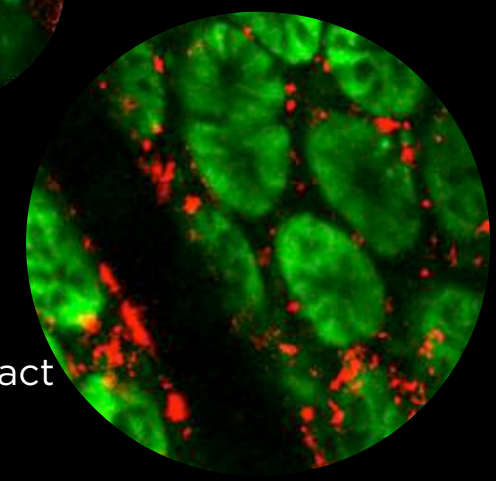
50 µm



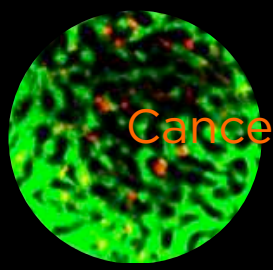
GI tract

Structure-function

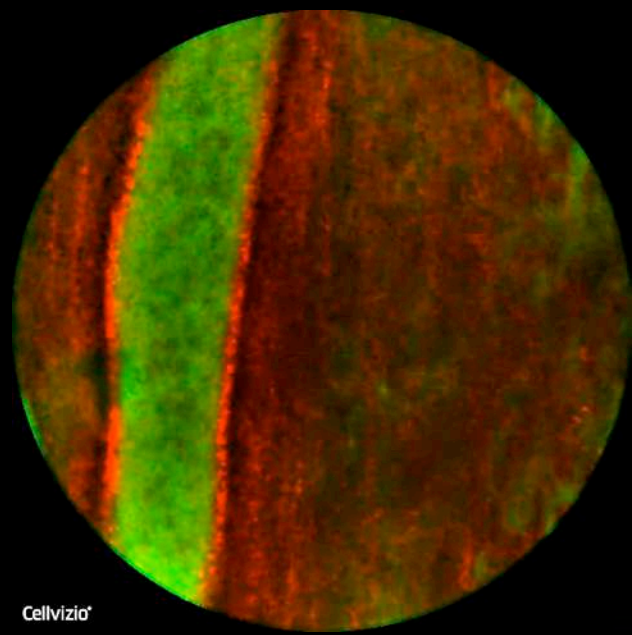
00:00:00,00



Angiogenesis

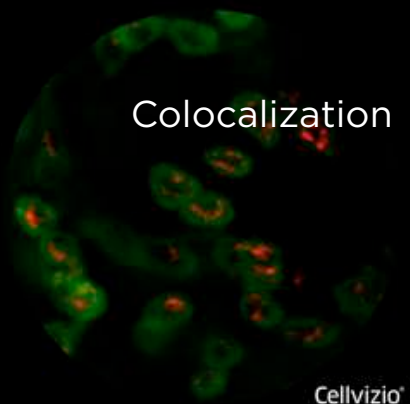


Cancer research



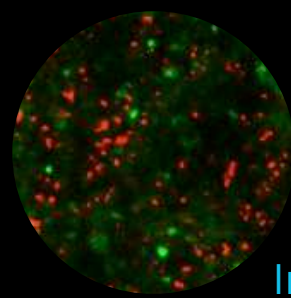
Immunology

Cellvizio

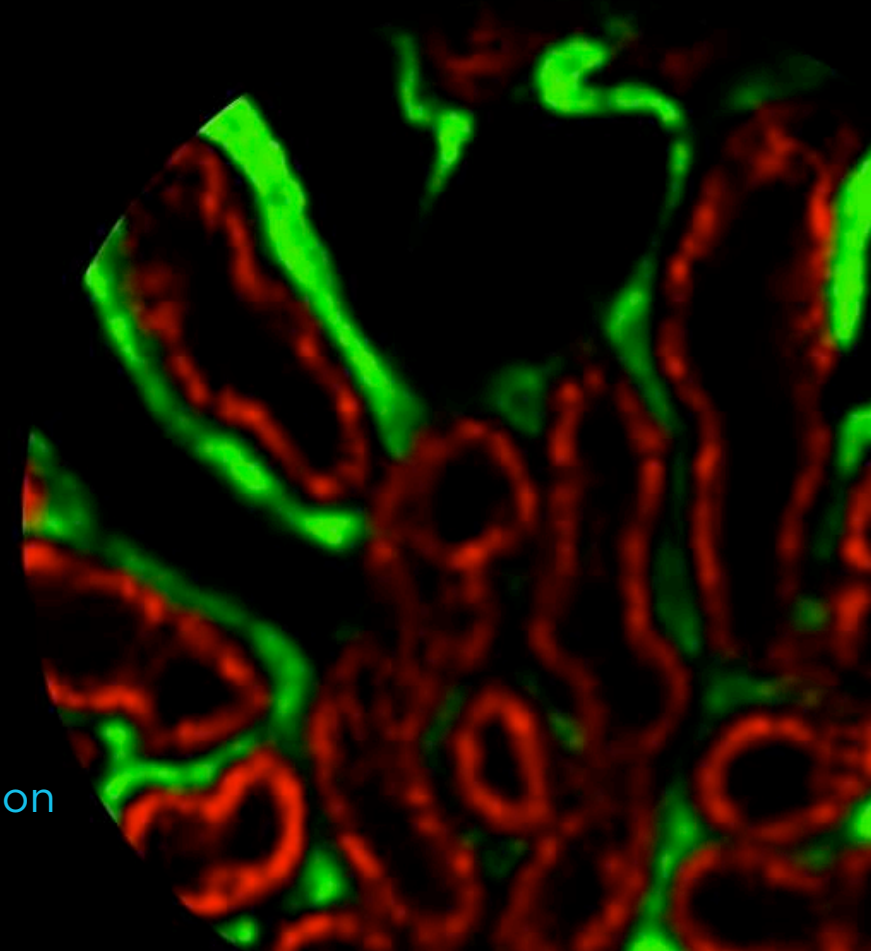


Colocalization

Cellvizio



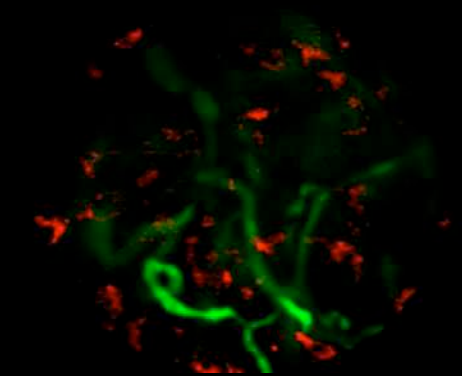
Inflammation



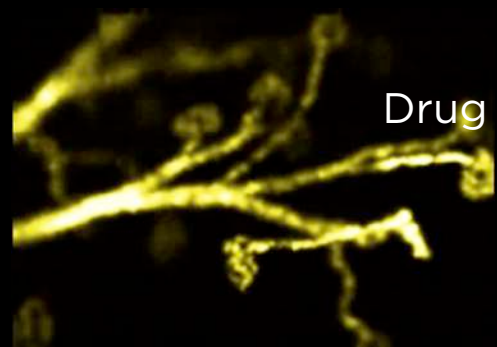
Functional imaging

Diabetes

Peripheral nerves



Drug delivery



Lung

Infectious diseases

m

Microscopie intra-operative: caractérisation de l'invisible en temps réel

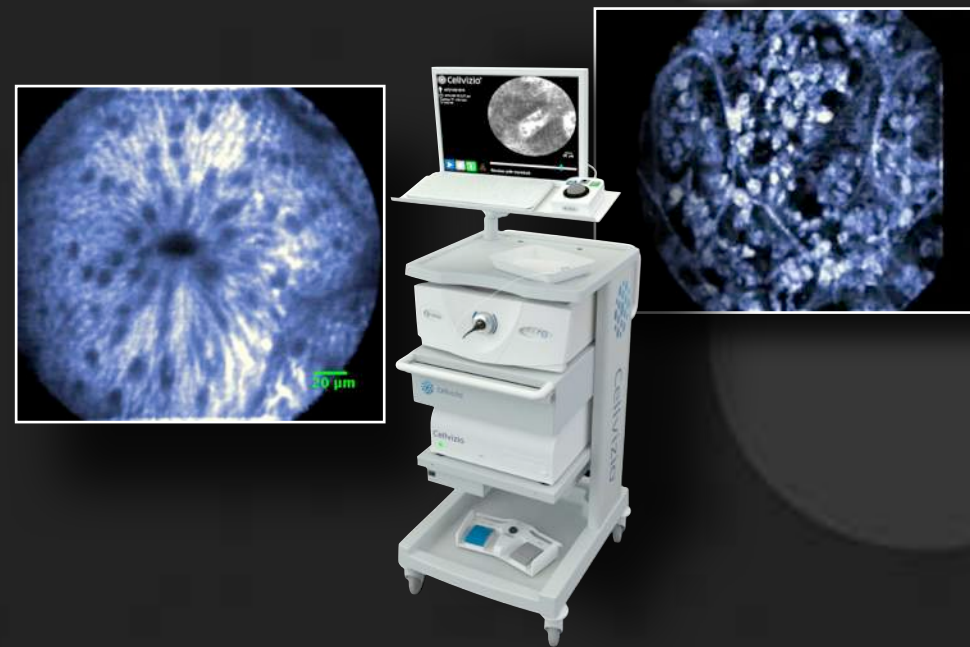
Biopsies

Invasives, chronophages,
génératrices d'inefficiencies



Une nouvelle donne

Imagerie temps-réel
Biopsie optique
Interprétation assistée par ordinateur



Futur Gold Standard

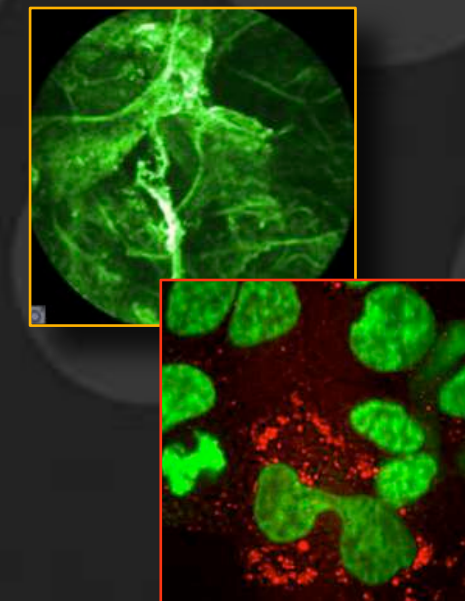
pour le Diagnostic, le
Traitement et la Recherche



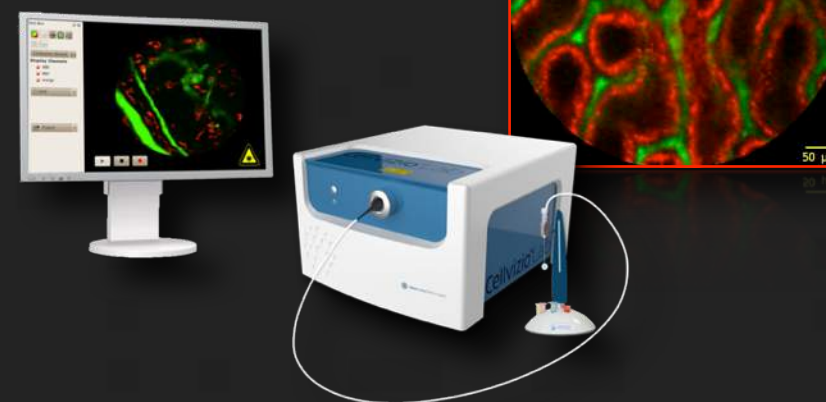
Diagnostic
endomicroscopy

Sondes Moléculaires

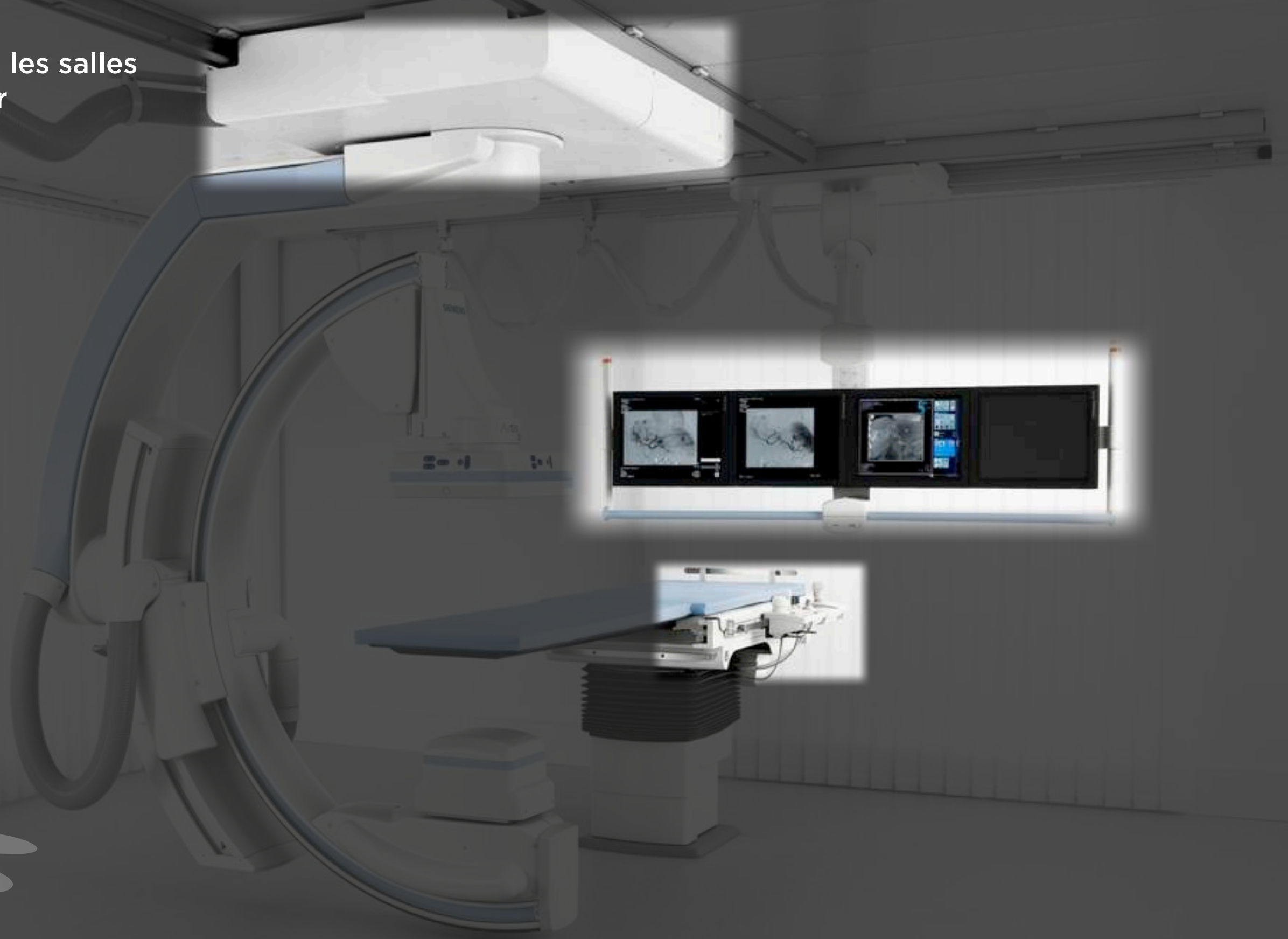
(ex: *Avelas*, *ImaginAB*)
imagerie fonctionnelle



Intraoperative in vivo
microscopy

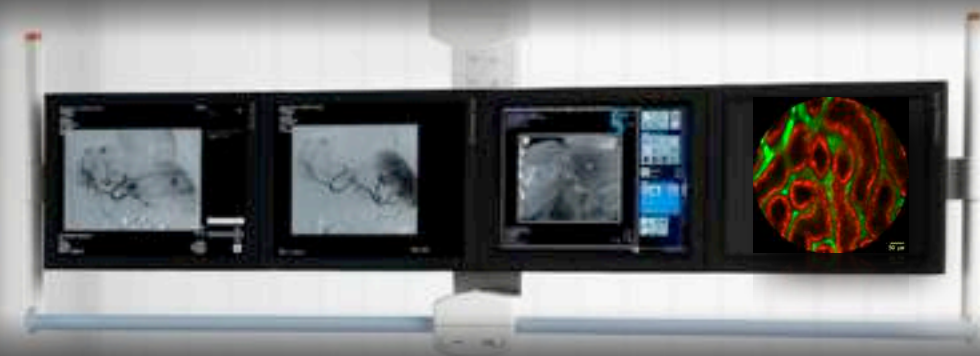


Intégration du Cellvizio dans les salles d'opération du futur



Confocal processor
Laser sources
Detectors
Electronics

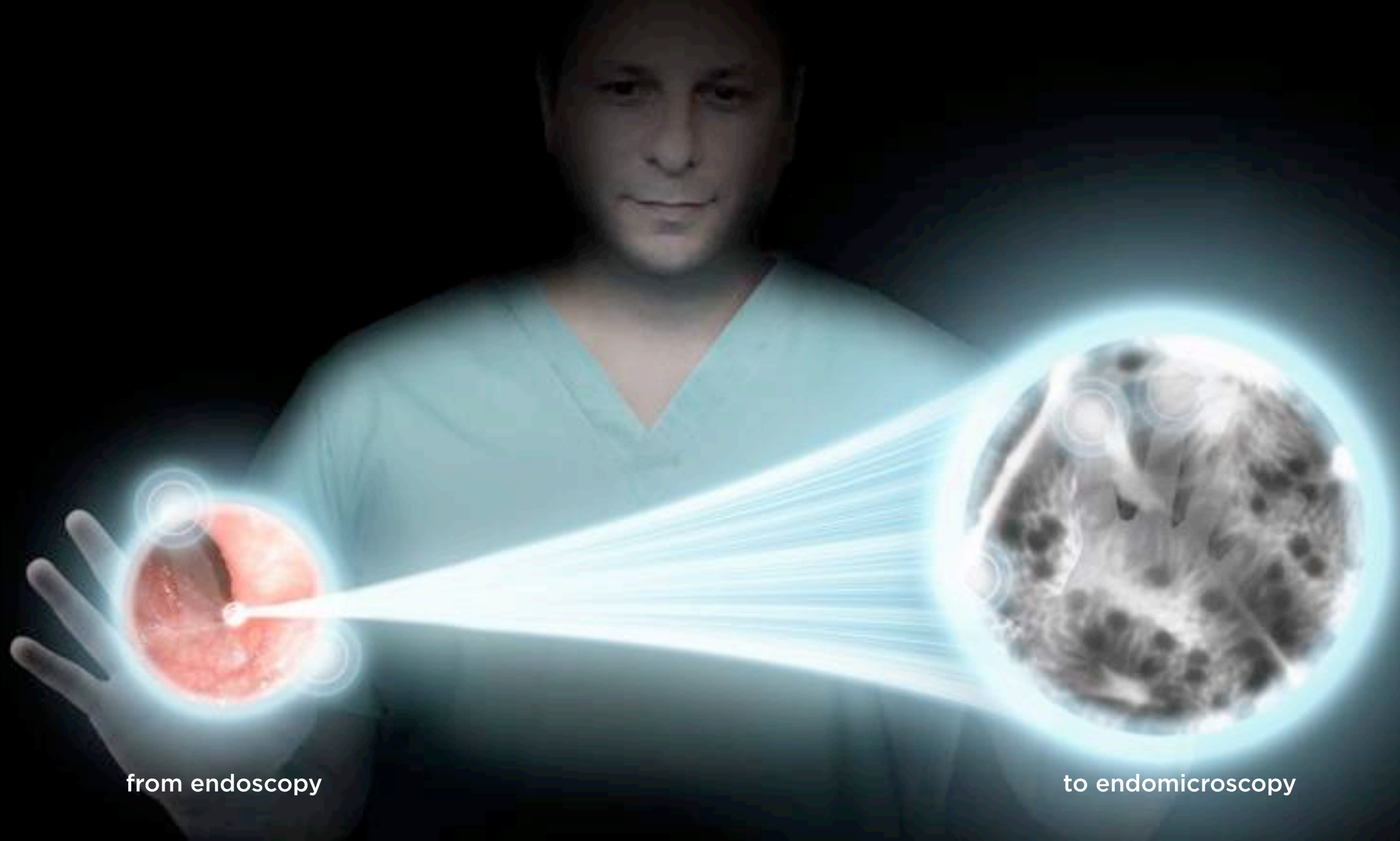
Comprehensive visualization
Real time display
Computer aided diagnosis



Confocal scanning
Confocal miniprobes

Solution de microscopie
intra-opérative

Intégration totale de nombreuses modalités d'imagerie



from endoscopy

to endomicroscopy

Turn to Optical Biopsy : the fastest way to see cancer