

Éric Leclerc, directeur de recherche du CNRS au laboratoire BioMécanique et BioIngénierie de l'université de technologie de Compiègne (UTC), collabore avec des équipes franco-japonaises, au Limms (CNRS / université de Tokyo), sur la création de micro-organes sur biopuce, qui permettent d'étudier des mécanismes du fonctionnement hépatique normaux ou pathologiques dans des conditions proches de la réalité physiologique. Il poursuivra cette fructueuse collaboration après son retour à l'UTC en 2020.

Directeur de recherche CNRS au laboratoire BioMécanique et BioIngénierie (BMBI - université de technologie de Compiègne / CNRS) entre 2003 et 2015, Eric Leclerc poursuit à Tokyo des travaux sur les micro-organes sur biopuce microfluidique au sein du Limms, un laboratoire franco-japonais de recherche sur les micro et nanotechnologies, qu'il a codirigé de 2016 à 2018.

Le Limms (Laboratory of Integrated Micro Mechatronic Systems) associe le CNRS et l'IIS (Institute of Industrial Science), à l'université de Tokyo. Le Limms poursuit, en collaboration avec seize laboratoires japonais, des travaux sur les micro et nanotechnologies appliqués à toutes sortes de domaines : énergie, capteurs, optique... et notamment la biologie.

Les recherches d'Éric Leclerc ont pour objectif central l'utilisation de microtechnologies pour reconstituer des organes miniatures toujours plus proches de l'original biologique, susceptibles de servir de modèle in vitro pour étudier des pathologies ou la toxicité de médicaments ou de polluants. Ces micro-organes s'avèrent bien supérieurs aux





classiques cultures cellulaires en boîtes de Petri. Éric Leclerc s'intéresse plus particulièrement au foie, mais également à la barrière intestinale et à la barrière hémato-testiculaire.

Éric Leclerc a notamment collaboré avec trois éminents chercheurs de l'Université de Tokyo : Yasuyuki Sakai, Teruo Fujii et Tsuyoshi Minami.

Le professeur Yasuyuki Sakai dirige un laboratoire (Organs and biosystems engineering) spécialisé dans l'ingénierie des organes et des biosystèmes appliquée aux tests de molécules thérapeutiques et à la médecine régénérative. De 2015 à 2019, Éric Leclerc a travaillé avec lui sur le contrôle de la croissance de cellules hépatiques fonctionnelles dans une biopuce microfluidique à partir de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) afin d'obtenir un micro-organe (foie).

Le professeur Teruo Fujii dirige un laboratoire (Applied Microfluidic Systems Lab) consacré aux applications, notamment biologiques, des systèmes microfluidiques. Son équipe a en particulier mis au point un capteur permettant de mesurer localement avec précision l'oxygène dans des tissus. Éric Leclerc a étudié avec lui un phénomène propre aux cellules hépatiques : elles ne jouent pas toutes le même rôle, selon qu'elles sont situées dans un zone riche ou pauvre en oxygène. Par exemple, les cellules qui synthétisent l'urée se trouvent dans les zones riches en oxygène, de même que celles qui participent à la gluconéogénèse (fabrication de glucose).

Le laboratoire (Supramolecular Materials Design Laboratory) du professeur Tsuyoshi Minami développe des capteurs innovants, reposant sur des transistors organiques réalisés dans un matériau dont la conductivité varie en présence d'une certaine molécule. Éric Leclerc a travaillé avec lui sur la mesure en temps réel de la concentration de certains métabolites dans le fluide irriguant une biopuce.

Les travaux d'Éric Leclerc portent principalement sur le foie, un organe aux multiples fonctions. C'est entre autres notre premier organe d'épuration du sang. Il dégrade par exemple les résidus toxiques issus de la prise de médicaments ou de l'ingestion de polluants. Les applications potentielles d'un micro-foie sur puce sont multiples. Il permet d'étudier le fonctionnement normal et pathologique de cet organe, des maladies comme la résistance à l'insuline, la stéatose ou la cirrhose, ou encore la toxicité de médicaments comme les chimiothérapies anticancéreuses.

Pour réaliser un micro-organe sur puce, on utilise une puce microfluidique, c'est à dire un petit bloc de matière plastique transparent comportant un réseau de canaux et de cavités de dimensions submillimétriques. Les cellules s'y installent, se multiplient et sont irriguées par le fluide que l'on fait circuler dans les canaux. Cette puce est généralement de la taille d'un pouce et son réacteur, c'est à dire la région où s'installe le micro-organe, mesure un centimètre carré sur 0,3 millimètre de hauteur. Ces dimensions réduites facilitent le travail en parallèle. Dans une expérience typique, on utilise par exemple douze ou vingt-quatre puces identiques, ce qui permet de dupliquer la même expérience et/ou de tester des molécules ou des concentrations différentes.

Éric Leclerc travaille sur les micro-organes sur puce depuis son post-doc qu'il a effectué au Limms entre 2001 et 2003. Il a cosigné avec les professeurs Yasuyuki Sakai et Teruo Fujii sa première publication¹ sur le sujet. De retour à l'UTC, il s'est d'abord intéressé à un organe un peu particulier, l'os, en collaboration avec l'ENS Cachan, et a publié² dès 2006 ses premiers résultats. Ses travaux ont ensuite porté surtout sur le foie, mais aussi sur d'autres organes comme l'intestin. Il a même exploré la voie royale du couplage de micro-organes et a ainsi publié³ en 2014 des résultats concernant le couplage de micro-organes de foie et d'intestin. Ses publications les plus récentes portent sur le contrôle de la croissance de cellules hépatiques dans une biopuce à partir de cellules souches pluripotentes induites⁴ et sur l'étude des « zones » riches et pauvres en oxygène dans les populations d'hépatocytes⁵.

Éric Leclerc reviendra à l'UTC en 2020 mais prolongera ces collaborations franco-japonaises.





- ¹Leclerc E., Sakai Y., and Fujii T., Cell culture in 3-dimensional microfluidic structure of PDMS (polydimethylsiloxane), Biomedical Microdevices, 5:2, 109-114, 2003
- ²Leclerc E, David B, Griscom L, Fujii T., Layrolle P, Legallais C Study of osteoblastic cells in a microfluidic environment. Biomaterials, 27, 586-595, 2006
- ³ Prot JM., Maciel L., Bricks T., Merlier F., Cotton J., Paullier P., Bois F., Leclerc E., First pass intestinal and liver metabolism of paracetamol in a microfluidic platform coupled with a mathematical modeling as a means of evaluating ADME processes in humans, Biotechnology and bioengineering, 111:2027-40, 2014
- ⁴ Mathieu Danoy, Myriam Lereau Bernier, Keiichi Kimura, Stephane Poulain, Sachi Kato, Daiki Mori, Taketomo Kido, Charles Plessy, Hiroyuki Kusuhara, Atsushi Miyajima, Yasuyuki Sakai, Eric Leclerc, Optimized protocol for the hepatic differentiation of iPSCs in a fluidic microenvironment, Biotechnology and Bioengineering, in press
- ⁵ Matsumoto S , Rizki Safitir A, Danoy M, Maekawa T, Kinoshita H, Shinohara M, Sakai Y, Fujii T, Leclerc E, Investigation of the hepatic respiration and liver zonation on rat hepatocytes using an integrated oxygen biosensor in a microscale device, Biotechnology Progress, in press



