

De ses débuts en biologie moléculaire jusqu'aux travaux de neurosciences menés par son unité de recherche, le parcours de Denis Vivien est remarquable. Curieux et décidé, le chercheur n'a cessé de monter des projets et structures de recherche à la pointe de l'innovation et s'est vu confier de nombreuses responsabilités académiques. Aujourd'hui, ses découvertes fondamentales sur le rôle de la protéase tPA dans le système nerveux central promettent d'améliorer la prise en charge de maladies telles que les accidents vasculaires cérébraux ou la sclérose en plaques.

DENIS VIVIEN



Toutes les routes mènent au cerveau

Sur quel pied faut-il danser avec Denis Vivien ? Un pied marin, peut-être. « J'ai commencé ma formation universitaire par un diplôme de biologie marine, raconte-t-il avec le plus grand sérieux. Mon objectif était d'élever des coquilles Saint-Jacques. » Finalement, l'étudiant a quitté Caen pour rejoindre Rennes, et opté pour la recherche en biologie moléculaire. « Je voulais intégrer l'université d'Orsay, devenir chercheur en ingénierie génétique », précise-t-il. Il y soutient sa thèse en 1992, qui porte sur les effets du facteur de croissance transformant TGF- β (Transforming Growth Factor β) sur le cartilage. Très présent dans le squelette, le TGF- β influe tant sur la régulation de la réponse immunitaire et de l'inflammation, que sur la prolifération et la différenciation cellulaires et l'apoptose. Il est notamment impliqué dans certains cancers et pathologies des os. Le projet mène le chercheur à New York : il fait son post-doctorat au Sloan Kettering Cancer Center. « Joan Massagué y était le "pape" du TGF- β , se souvient-il. Pour le rencontrer, je m'étais inscrit à un congrès aux États-Unis, et je lui avais proposé de venir voir mon poster – qui l'a convaincu. »

Après son retour en France, ce chercheur doté d'un fort tempérament quitte son laboratoire caennais et rejoint le **centre d'imagerie médicale Cyceron** pour y mener des études sur le cerveau. « *Le cerveau, je savais que c'était entre les deux oreilles, mais pas davantage*, résume-t-il. *Nous avons acheté les premières pipettes du centre Cyceron et entamé avec le neuroscientifique Alain Buisson un projet sur le TGF- β et l'excitotoxicité, un processus de destruction neuronale.* » Les chercheurs publient plusieurs articles originaux sur ce thème et Denis Vivien est nommé professeur de neurosciences « ... alors que je n'ai jamais suivi de cours de neurosciences ! », plaisante celui qui ne cesse de rappeler à ses étudiants que la légitimité s'acquiert par la curiosité scientifique. « *Tout au long d'une carrière, il est possible de lire et de se former.* »

En 2002, Denis Vivien lève l'ancre une nouvelle fois pour lancer son propre laboratoire, avec le soutien du programme Avenir-Inserm et de Christian Bréchet, alors PDG de l'Institut. Il postule à ce dispositif d'appui aux projets innovants de très haut niveau. « *J'avais conscience qu'en cas d'échec je devrais prendre le grand large. Mais mon projet Avenir a été sélectionné.* » L'équipe, montée

en 2005, comprend cinq personnes. Seize ans plus tard, elle s'est transformée en une unité Inserm de 140 membres, internationalement reconnue. Celle-ci a fait des découvertes exceptionnelles, notamment sur l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), une protéase : elle clive d'autres protéines et les rend actives. « *C'est ma molécule préférée* », reconnaît Denis Vivien, qui étudie sa fonction tant au sein du système nerveux central^{1,2} que dans le système vasculaire. Dans le premier, elle agit sur la capacité des synapses à moduler la transmission du signal électrique d'un neurone à un autre – c'est la plasticité synaptique. Au niveau vasculaire, les chercheurs ont dévoilé que le tPA interagit avec le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate), un récepteur du glutamate impliqué dans la communication entre cellules. C'est une découverte capitale dans la lutte contre les accidents vasculaires cérébraux (AVC) : utilisés en clinique, les effets délétères du tPA – mort neuronale, inflammation, hémorragie – sont mis à profit pour dissoudre les caillots sanguins. Le laboratoire de Denis Vivien, ayant montré que le tPA module l'action des récepteurs NMDA, tente maintenant de contrer les effets néfastes de la protéase grâce à de nouveaux outils à visée diagnostique ou thérapeutique. Un programme de développement clinique par immunothérapie, sous licence (Glunozumab®), est en cours. Les travaux que dirige Denis Vivien dépassent ainsi le cadre de la recherche fondamentale. « *Nous*

naviguons de plus en plus avec des cliniciens, note-t-il. *Les applications cliniques ne manquent pas, nous les valorisons par des start-up et des partenariats industriels. C'est ce qui nous a conduits à créer le groupement d'intérêt scientifique Blood & Brain Caen Normandie (BB@C).* » L'Inserm, l'université de Caen Normandie et le CHU Caen Normandie en sont les membres fondateurs. Des essais cliniques issus des travaux du laboratoire sont actuellement en cours, et plusieurs brevets Inserm ont été déposés. Deux start-up ont été créées : Op2Lysis valorise un brevet de molécule de tPA optimisée contre les hémorragies intracérébrales, et Lys Therapeutics, dont Denis Vivien préside le conseil scientifique, est lauréate du grand concours d'innovation i-Lab 2021 pour l'anticorps qu'elle développe contre la neurotoxicité et l'inflammation cérébrale – il cible le récepteur NMDA pour bloquer son interaction avec le tPA. La multiplication des partenariats public-privé réjouit le chercheur : « *Je trouve intéressant d'agréger des domaines que je ne connais pas, de réunir des compétences multiples : biologistes, chimistes... tous fédérés autour d'un objet qui n'est l'expertise exclusive d'aucun. Et les projets ne manquent pas !* »

Nicolas Rigaud

DATES CLÉS

2001. Professeur de neurosciences, université de Caen Normandie

2004-2005. Directeur adjoint de l'unité Neurodégénérescence et stratégies thérapeutiques (unité 6185 CNRS/Université de Caen)

2008-2017. Directeur de l'unité Sérine protéases et physiopathologie de l'unité neurovasculaire (unité 919 Inserm/Université de Caen Normandie)

2017. PU-PH, chef de service et responsable du Centre de ressources biologiques du CHU de Caen

Depuis 2019. Directeur scientifique de BB@C

¹ **Apoptose.** Mort cellulaire programmée

² **Système nerveux central.** Il comprend le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière.

Centre d'imagerie médicale Cyceron : unité 1077 Inserm/EPHE/Université Caen Normandie

Alain Buisson : unité 1216 Inserm/Grenoble Institut des neurosciences

¹ K. Benchenane *et al.* *Circulation*, 25 avril 2005 ; doi : 10.1161/01.CIR.0000163542.48611.A2

² B. D. Roussel *et al.* *Brain*, 2 juillet 2009 ; doi : 10.1093/brain/awp162

³ J. Parcq *et al.* *Cell Death Differ.*, 29 juin 2012 ; doi : 10.1038/cdd.2012.86

⁴ A. Le Behot *et al.* *Blood*, 22 mai 2014 ; doi : 10.1182/blood-2013-12-543074

⁵ A. M. Thiebaut *et al.* *Lancet Neurol.*, 13 novembre 2018 ; doi : 10.1016/S1474-4422(18)30323-5