



Ultrasons & cavitation : la technologie du LabTAU au service du vivant

L'équipe « Bulles, cellules et particules » du Laboratoire d'Applications Thérapeutiques des Ultrasons a développé un dispositif in vitro innovant, capable de contrôler avec précision et reproductibilité les phénomènes de cavitation. Une technologie clé pour des applications biologiques et médicales, où la maîtrise des conditions expérimentales est déterminante.

Une expertise en ultrasons thérapeutiques

Le Laboratoire d'Applications Thérapeutiques des Ultrasons (LabTAU), fort de plus de quarante ans d'existence, s'appuie sur une histoire riche et une expertise reconnue dans le domaine des ultrasons. À ses débuts, ses travaux portaient principalement sur la mesure de l'impédance électrique des tissus à des fins médicales, avant d'intégrer progressivement les technologies ultrasonores à ses recherches.

Placé sous la tutelle de trois institutions majeures – l'INSERM, l'Université Claude-Bernard Lyon (UCBL1) et le Centre Léon Bérard – le LabTAU collabore étroitement avec de nombreux cliniciens et cliniciennes issus des Hospices Civils de Lyon (HCL), affiliés au laboratoire.

Fidèle à une solide tradition de transfert industriel, le LabTAU transforme régulièrement ses avancées de recherche en applications concrètes, via la création de spin-offs ou le développement d'entreprises partenaires. Parmi les exemples les plus marquants figure la société Technomed, pionnière dans la lithotritie par ondes de choc utilisée pour fragmenter les calculs rénaux, devenue par la suite EDAP TMS, aujourd'hui spécialisée dans les dispositifs de traitement du cancer de la prostate.

« Bulles, cellules et particules »

Historiquement, l'équipe « Bulles, cellules et particules » du laboratoire s'est particulièrement investie dans l'étude de la délivrance de médicaments. Ses travaux visaient à accroître la perméabilité des tissus par sonoporation, un phénomène de création de pores transitoires dans les membranes cellulaires, sous l'action de bulles oscillantes ou implosantes générées par ultrasons. Ce processus favorise l'entrée ciblée de molécules thérapeutiques ou de matériel génétique.

Malgré ce potentiel, les applications cliniques de la sonoporation au niveau cellulaire restent aujourd'hui limitées. En clinique, l'utilisation de la cavitation pour la délivrance de médicaments se fait plutôt via des mécanismes favorisant l'extravasation ou l'augmentation de la diffusion à l'échelle du tissu ; par exemple pour l'ouverture de la barrière hématoencéphalique, approche à laquelle le LabTAU a beaucoup contribué lors des premiers développements de la société Carthera. L'approche sonoporation demeure toutefois un

outil précieux en recherche *in vitro*, permettant notamment d'introduire du matériel génétique pour créer des lignées fluorescentes utiles en cancérologie, ou encore de remplacer l'électroporation pour certaines cellules résistantes.

Les recherches actuelles s'orientent également vers les effets thérapeutiques directs de la cavitation sur les tissus. Des perspectives prometteuses émergent, en particulier dans le traitement du cancer du pancréas, où la rigidité du microenvironnement tumoral freine actuellement l'efficacité des thérapies. L'action des bulles de cavitation pourrait désorganiser ce stroma et améliorer la diffusion des traitements. Par ailleurs, ce phénomène de fractionnement cellulaire pourrait libérer des marqueurs capables de moduler la réponse immunitaire et de renforcer les défenses de l'organisme face aux tumeurs.

Une cavitation reproductible et maîtrisée

Parmi les technologies développées par l'équipe figure un système *in vitro* en boucle fermée, reposant sur une technologie ultrasonore de pointe, conçu pour générer une cavitation avec une précision accrue et des conditions d'exposition hautement reproductibles.

L'échantillon est placé dans un tube intégré au dispositif, de manière à être positionné au niveau du point focal. Dans le cas d'un sphéroïde, celui-ci est inséré dans un puits de gel d'agarose afin d'assurer un positionnement précis au centre de la zone d'irradiation. Le dispositif s'appuie sur plusieurs composants clés, dont deux émetteurs ultrasonores courbés, chacun focalisant le faisceau vers une même zone cible. Le croisement précis de ces faisceaux permet de concentrer l'énergie à leur point d'intersection et de resserrer la zone d'action, offrant ainsi une résolution spatiale nettement supérieure à celle d'un transducteur unique.

Un hydrophone, comparable à un microphone sous-marin, mesure l'activité de cavitation en captant les signaux acoustiques émis par les bulles lorsqu'elles oscillent ou implosent sous l'effet du champ ultrasonore. L'intensité et la nature du signal enregistré reflètent directement le niveau d'activité et le régime de cavitation. Ces données alimentent une boucle de contrôle, qui ajuste automatiquement la puissance ultrasonore afin d'atteindre un niveau cible d'activité.

Ce mécanisme de rétroaction est essentiel pour garantir la standardisation et la reproductibilité des conditions expérimentales, la cavitation étant particulièrement sensible à des paramètres tels que la température, la pression ambiante ou la teneur en gaz du milieu.

Cibler le cancer du pancréas autrement

La technologie vise une première application clinique dans le traitement



Le LabTAU est un environnement interdisciplinaire où la physique et l'ingénierie côtoient les sciences de la vie. Ici, le dispositif *in vitro* est utilisé directement près des paillasse d'électronique et de conception dans le cadre d'une démonstration © LabTAU, Inserm U1032

du cancer du pancréas. L'approche actuellement privilégiée pour ce type de cancer repose sur une voie endoscopique, qui présente des avantages significatifs par rapport aux méthodes extracorporelles. Positionné dans le duodénum, au contact direct du pancréas, l'endoscope bénéficie d'une fenêtre acoustique de grande qualité, permettant une visualisation précise de l'organe. Il offre également un accès à l'ensemble des zones pancréatiques.

Dans ce contexte, un endoscope bi-fonctionnel a été développé en collaboration avec l'équipe « Bulles, cellules et particules » du LabTAU, l'Institut Cochin à Paris et la société canadienne Daxsonics. Ce dispositif intègre à la fois un module d'imagerie pour localiser la zone à traiter, et un module thérapeutique dédié à l'insonification.

Bien qu'il n'ait pas encore été utilisé chez des patients vivants, il a été testé avec succès sur des modèles anatomiques refusés, dans lesquels des microbulles ont été injectées. Ces essais ont démontré la capacité du système à induire une activité de cavitation dans le pancréas, validant ainsi la faisabilité de son utilisation chez l'humain avec des microbulles circulantes.

À ce stade, le projet s'inscrit encore dans une phase de recherche fondamentale avancée, centrée sur les volets préclinique et technologique. L'objectif est de caractériser finement les interactions entre les bulles de cavitation, le stroma tumoral et le système immunitaire. Il s'agit notamment d'identifier les types d'activité de cavitation induisant des modifications spécifiques de l'environnement mécanique du stroma, d'évaluer les réponses biologiques associées et de déterminer les marqueurs circulants pertinents pour accompagner un futur transfert clinique.

Vers des soins plus légers

Sur le plan de la recherche, les travaux se poursuivent afin de mieux comprendre et maîtriser les phénomènes physiques en jeu. Cette démarche s'accompagne d'une réflexion approfondie sur la notion de dose ultrasonore : au-delà de la simple quantification de la cavitation, les scientifiques cherchent désormais à évaluer directement les effets induits sur les tissus, à partir des signaux acoustiques



Trois générations de dispositifs ultrasonores. De gauche à droite: le dispositif *in vitro* pour l'insonification de cellules ou d'organoïdes, dispositif *in vivo* pour le petit animal (souris et rat), et nouvelle génération basée sur des techniques de prototypage rapide permettant une grande flexibilité de montage et de modifications © LabTAU, Inserm U1032

émis par les bulles. À terme, l'objectif est de développer des stratégies thérapeutiques personnalisées, adaptées à l'hétérogénéité des tissus, qu'ils soient tumoraux ou sains.

Au-delà de ses performances intrinsèques, l'association ultrasons-cavitation présente plusieurs avantages majeurs. Simple d'utilisation, moins coûteuse que d'autres modalités telles que l'IRM ou le scanner, et facilement déployable grâce à des dispositifs compacts, elle ouvre la voie à des interventions rapides, souvent réalisées en ambulatoire. Les patients peuvent ainsi regagner leur domicile le jour même, dans le cadre d'une prise en charge allégée.

En somme, cette technologie ouvre des perspectives prometteuses pour la prise en charge de nombreuses pathologies, des cancers aux maladies non tumorales. Les nouvelles cibles thérapeutiques émergeront à mesure que les besoins cliniques du terrain guideront les recherches, renforçant l'ambition d'une approche toujours plus personnalisée et innovante de la thérapie ultrasonore.

Pour en savoir plus :

LabTAU

Maxime LAFOND
maxime.lafond@inserm.fr
<http://labtau.univ-lyon1.fr/axis-3>

J S. Lopes

© La Gazette du Laboratoire