À LA POINTE DES ULTRASONS !

LA TENUE RÉCENTE D'UN CONGRÈS INTERNATIONAL DE RÉFÉRENCE SUR LES ULTRASONS À TOURS EST L'OCCASION DE PRÉSENTER LA RECHERCHE CONCERNANT LES RADIOPHARMACEUTIQUES ET LES ULTRASONS, AU CHU DE TOURS.

Une expertise héritée de Thérèse Planiol et Léandre Pourcelot

Le CHU et l'Université François-Rabelais de Tours combinent une expertise de plus de trente ans pour la recherche en imagerie médicale dans les domaines des ultrasons et des produits radiopharmaceutiques à des fins médicales. Dès la fin des années 60, deux pionniers de renommée mondiale, les Prs Thérèse Planiol et Léandre Pourcelot, développent leurs travaux sur les applications des ultrasons en médecine et en biologie et contribuent à l'implantation des premiers laboratoires de recherche tourangeaux dans le domaine. C'est aussi à Tours qu'ont été mis en place les premiers Diplômes Universitaires (DU) d'ultrasons.

Dès 1968, le Pr T. Planiol constitue une équipe de biophysique médicale à Tours. Elle crée en parallèle le service d'explorations fonctionnelles à l'hôpital Bretonneau, où elle initie l'utilisation des premiers échographes à balayage manuel et à balayage électronique et du premier appareil à effet Doppler. Le Pr T. Planiol joue un rôle déterminant dans la structuration de la recherche française sur les ultrasons et dans le développement de leurs utilisations médicales.

Parallèlement, le Pr L. Pourcelot, qui intègre l'équipe de T. Planiol dès sa création, est à l'origine du premier appareil européen à effet Doppler ultrasonore pour l'étude de la circulation sanguine. Outre sa participation à la mise au point de l'échographie moderne à balayage électronique, il est aussi un des pionniers du Doppler couleur. Ses activités dans le domaine de l'instrumentation ultrasonore l'ont également conduit à développer, avec le CNES (Centre National d'Études Spatiales) et Matra, le premier appareil au monde d'échographie Doppler pour l'étude du système cardiovasculaire des astronautes. Il a aussi dirigé, de 1988 à 2003, l'unité de recherche Inserm *Le système nerveux du fœtus à l'enfant*, devenue l'UMR930 Imagerie et cerveau. Il a été un promoteur actif de la valorisation industrielle de la recherche académique et le co-fondateur de plusieurs entreprises actives dans l'univers des ultrasons.

L'UMR 930 Imagerie et Cerveau et son équipe Imagerie et Ultrasons

Dirigée par le Pr Denis Guilloteau, l'Unité Mixte de Recherche 930 *Imagerie et Cerveau* (Inserm – Université François-Rabelais de Tours) centre sa recherche sur l'étude du développement cérébral normal et pathologique et sur les technologies pour la santé (ultrasons et imagerie moléculaire radiopharmaceutique). L'unité est composée de cinq équipes, dont les recherches se concentrent sur l'autisme, la neurogénétique et la neurométabolomique, l'imagerie moléculaire du cerveau, les troubles affectifs, et l'imagerie et les ultrasons. Elle travaille sur la mise en place, la validation et l'utilisation en recherche clinique de méthodes d'imagerie (IRM, TEP, SPECT, EEG, ultrasons) pour l'étude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement et le fonctionnement du cerveau. Elle conduit des recherches translationnelles allant de la conception des produits radiopharmaceutiques à la réalisation des essais cliniques dans les domaines de l'imagerie moléculaire. Ses travaux cliniques s'appliquent plus particulièrement aux maladies psychiatriques et neurodégénératives, en partenariat avec le Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique (CIC-IT) *Ultrasons et Radiopharmaceutiques* du CHU de Tours.

L'équipe Imagerie et Ultrasons

Dirigée par Ayache Bouakaz, l'équipe *Imagerie et Ultrasons* explore les aspects physiques et techniques des ultrasons pour le diagnostic et la thérapie. Ses travaux visent en particulier la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques ciblées et aussi la recherche de techniques d'imagerie ultrasonore pour l'étude de la biomécanique cellulaire dans les processus de dégénérescence et de maturation cérébrales.

Ses programmes de recherche vont de la conception des modèles théoriques, au développement de techniques ultrasonores d'imagerie et de thérapie, jusqu'à l'évaluation préclinique et à la mise

Le Pr Denis Guilloteau et Ayache Bouakaz

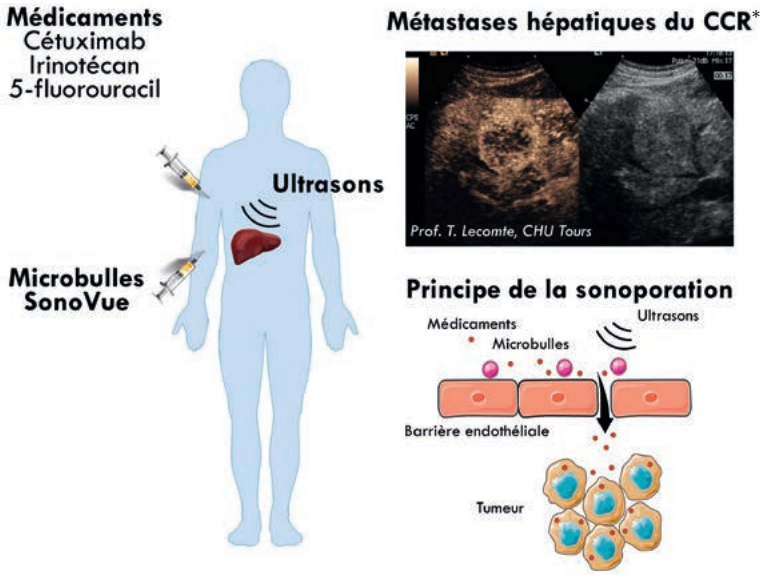
en application médicale des résultats scientifiques obtenus. Les compétences de l'équipe dans le domaine des ultrasons concernent les domaines des transducteurs, des agents de contraste, de la biomécanique des tissus et des techniques de traitement de signal de l'image. ●

LES ULTRASONS ?

Les ultrasons sont des ondes dont la fréquence s'étend de la limite des fréquences audibles (environ 16 kHz) jusqu'aux fréquences beaucoup plus élevées de l'ordre de dizaines de milliers de kHz. Leurs applications dépendent de la fréquence et se répartissent essentiellement dans cinq domaines principaux : ultrasons de puissance, contrôle non destructif, acoustique médicale ultrasonore, microsystèmes acoustiques et ultrasons laser.
Les ultrasons sont utilisés en médecine pour des applications diagnostiques et thérapeutiques. Les premières générations d'applications sont dédiées à l'imagerie diagnostique (échographie, Doppler...) tandis que les deuxièmes générations visent une intervention thérapeutique directe (élimination de calculs rénaux, ablation ou nécrose de tumeurs...). La troisième génération d'applications repose sur un effet indirect des ultrasons pour augmenter l'efficacité thérapeutique lors de l'administration de traitements ou de thérapies géniques.

UNE PREMIÈRE MONDIALE À TOURS POUR LES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES ULTRASONS DANS LE TRAITEMENT DU CANCER

L'ÉQUIPE *IMAGERIE ET ULTRASONS* DE L'UMR U930 ET LE SERVICE D'HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE ET DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE DU CHU DE TOURS, DIRIGÉ PAR PR THIERRY LECOMTE, PRÉPARENT UNE PREMIÈRE MONDIALE AVEC LA RÉALISATION DU PREMIER ESSAI CLINIQUE PORTANT SUR LA DÉLIVRANCE CIBLÉE DE CHIMIOTHÉRAPIE PAR ULTRASONS ET MICROBULLES.



*Cancer ColoRectal

L'étude SONCHIMIO

Baptisée SONCHIMIO, cette étude est financée par l'Institut National du Cancer (INCa) et par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) du ministère de la Santé.
« Les données précliniques in vitro et in vivo montrent que l'administration d'ultrasons associés à des microbulles permet d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie dans le cancer colorectal », indique le Pr T. Lecomte. *« À partir de ce constat, nous avons postulé que l'administration conjointe ou décalée d'ultrasons et de microbulles sur le siège de la tumeur permet d'améliorer la biodisponibilité intratumorale de la chimiothérapie anticancéreuse. L'étude de faisabilité inclura 15 patients atteints de métastases hépatiques de cancer colorectal. Le foie se prêtant aux explorations diagnostiques par les ultrasons, il sera possible de bien visualiser les métastases et d'optimiser l'efficacité de la chimiothérapie au niveau de ces métastases au moyen des ultrasons associés à des microbulles. »*

Le traitement standard potentialisé dans l'étude

Le traitement utilisé chez ces patients est le traitement standard du cancer colorectal métastatique, qui associe une chimiothérapie « cytotoxique » FOLFIRI (5-fluorouracile et irinotecan) à un anticorps thérapeutique monoclonal anti-angiogénique, le bevacizumab. Dans cet essai, le traitement sera potentialisé par l'administration d'ultrasons et de microbulles sur les lésions cibles (les métastases hépatiques) et la comparaison par rapport à un groupe contrôle de lésions cibles ne recevant que la chimiothérapie standard permettra de vérifier si celle-ci est plus efficace grâce à la conjugaison ultrasons et microbulles. ●●●

L'essai est en cours d'évaluation à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et sera réalisé au CHU de Tours, en partenariat avec le CIC-IT, qui se consacre à l'évaluation clinique et à la valorisation des innovations médicales dans les domaines des ultrasons et des radiopharmaceutiques à applications médicales.

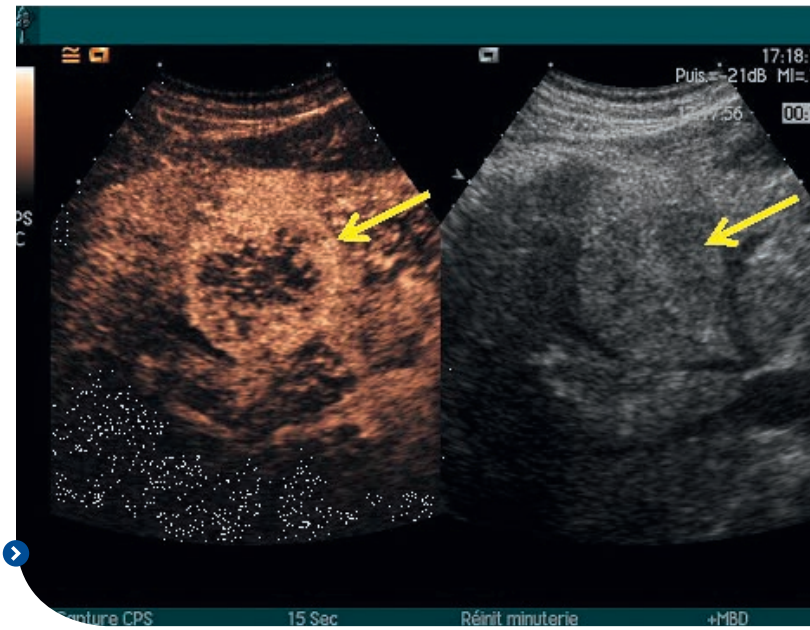
L'étude clinique

L'essai commencera début 2017 et devrait durer 21 mois, avec une phase d'un an prévue pour l'inclusion des quinze patients. Chaque patient atteint de métastases hépatiques d'un cancer colorectal sera traité pendant trois mois, avec une séquence d'application des ultrasons et des microbulles à l'issue de l'administration de la chimiothérapie tous les quinze jours. L'application des ultrasons et des microbulles au niveau des métastases hépatiques permettra d'augmenter notamment la bio-distribution intra-tumorale du bévacizumab avec pour corollaire une meilleure efficacité anti-tumorale de ce traitement. Cet aspect de l'étude correspond à un objectif d'optimisation de l'administration d'un anticorps thérapeutique monoclonal, qui est une des thématiques de l'équipe PATCH de l'unité UMR CNRS 7292 GICC dirigée par le Pr Gilles Paintaud et du LabEx MAbImprove dirigé par le Pr Hervé Watier. L'évolution de la vascularisation des métastases hépatiques sera suivie par échographie, scanner et IRM et des protocoles d'imagerie seront élaborés pour visualiser précisément l'évolution de la tumeur.

« L'essai inclut également une phase de conception de sondes dédiées à cette utilisation des ultrasons, ajoute le professeur Thierry Lecomte. Notre objectif est d'obtenir des sondes polyvalentes qui se rapprochent le plus possible des sondes utilisées à des visées de diagnostic dans la perspective d'une utilisation aisée chez les patients, de cette approche thérapeutique innovante. L'objectif de ce projet est également d'optimiser l'administration du bévacizumab. »

Un potentiel pour traiter d'autres cancers

Cette approche d'optimisation de la chimiothérapie grâce aux ultrasons et aux microbulles a le potentiel pour être appliquée à d'autres types de cancers. *« Les tumeurs pouvant être ciblées doivent être visibles à l'échographie pour pouvoir les délimiter et appliquer ensuite les ultrasons avec les microbulles au sein de la tumeur*, souligne le professeur Thierry Lecomte. *Celle-ci doit aussi être vascularisée et ne pas être de trop grande taille, au risque de ne pas pouvoir la visualiser dans son intégralité et de ne la traiter que partiellement au moyen des ultrasons associés aux microbulles ».*



Images en échographie de contraste d'une métastase hépatique d'un cancer du côlon (flèches jaunes)

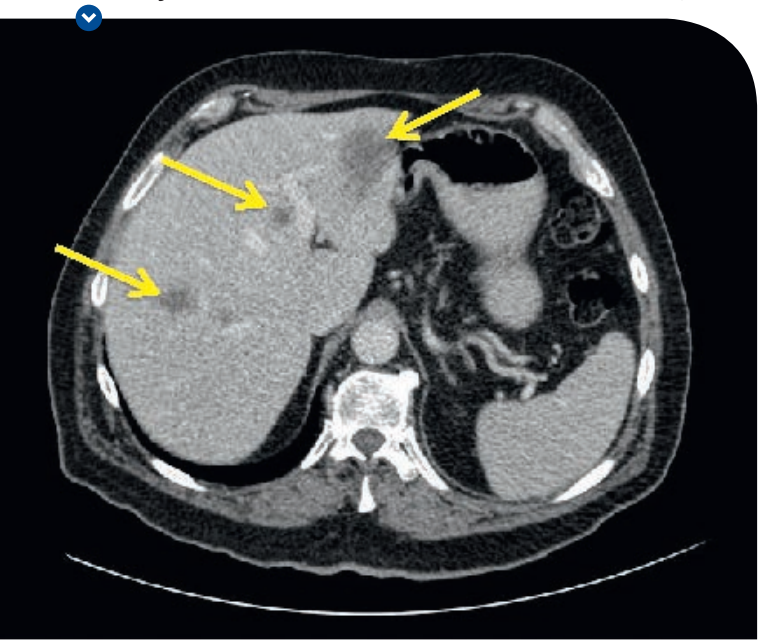


Image scanner de métastases hépatiques d'un cancer du côlon (flèches jaunes)

À titre d'exemple, cette approche va être évaluée cette année au sein de l'unité INSERM U930 dans un modèle de cancer du pancréas chez la souris avec le soutien de l'association CANCEN (bourse attribuée à Diane Bressand).

« Nous avons pu montrer que les oscillations de microbulles d'agents de contraste ultrasonore engendrent une modulation de la perméabilité des barrières biologiques sous l'action des ultrasons. Alors que l'absence de délivrance spécifique des traitements dans le tissu tumoral et les effets secondaires liés aux effets toxiques des chimiothérapies sur les tissus sains constituent les principaux problèmes rencontrés dans le traitement des cancers, la sonoporation ouvre la possibilité d'améliorer la biodisponibilité des traitements dans la tumeur et d'augmenter leur efficacité. Elle autorise une meilleure extravasation de médicaments en doses suffisantes dans la zone d'intérêt, ce qui permet d'augmenter la biodisponibilité de l'agent thérapeutique dans la région cible sur laquelle les ultrasons sont focalisés », explique Ayache Bouakaz. ●