

Quand la physique nous soigne ou comment la physique devient thérapeutique...

Rencontre du Café des techniques du jeudi 20 octobre 2005
organisée par le musée des Arts et Métiers et l'AFAS, en collaboration avec l'Association des amis du musée des Arts et Métiers,
et avec le soutien de la délégation à la Recherche et à la Technologie d'Ile-de-France

avec la participation de

Jean-François Aubry, chargé de recherche au CNRS, laboratoire ondes et acoustique, CNRS-université Paris 7-ESPCI

Madjid Boutemeur, professeur, physique nucléaire et physique des particules, université Claude Bernard, Lyon 1

Serge Mordon, directeur de recherche INSERM, CHU Lille

Rencontre animée par **Nathalie Milion**, journaliste scientifique

Pourquoi cette rencontre ?

La radiothérapie connaît des progrès technologiques constants. Bientôt, de nouvelles techniques, comme l'hadronthérapie basée sur un faisceau d'ions carbone issu d'un synchrotron, viendront compléter les traitements anticancéreux. Le laser, quant à lui, offre déjà aux médecins ses multiples effets : thermique, mécanique, photo-ablatif ou encore photochimique. Les ultrasons promettent eux aussi de devenir de redoutables outils thérapeutiques.

Comment physiciens et médecins collaborent-ils au développement de ces nouvelles applications ? Que sont les perspectives les plus prometteuses dans ces différents domaines ?

En cette Année mondiale de la physique, nous vous proposons de découvrir avec nos invités comment des recherches fondamentales en physique trouvent des applications parfois inattendues en médecine.

Présentation

Michel Crozon :

Bienvenue à ce Café des techniques organisé conjointement par le musée des Arts et Métiers et l'AFAS.

En cette année 2005, Année mondiale de la physique, il était normal qu'au moins une fois dans cette enceinte, nous parlions de physique. Nous avons choisi un sujet optimiste, la physique qui soigne, car si l'on peut imputer bien des choses à la physique, il arrive aussi qu'elle serve à notre santé.

Nathalie Milion :

Les physiciens, fort heureusement, n'ont pas attendu l'Année mondiale de la physique pour mettre leur savoir au service de la médecine et faire en sorte qu'elle nous serve chaque jour. Bien évidemment, il aurait été difficile de parcourir tous les aspects de la physique et de la médecine. Nous allons découvrir ou redécouvrir trois techniques utilisées dans le domaine médical : le laser, les ultrasons, et une nouvelle forme de radiothérapie que vous découvrirez peut-être avec M. Boutemeur.

Permettez-moi de vous présenter nos trois intervenants.

Jean-François Aubry est chargé de recherche au CNRS, spécialiste de la thérapie du cerveau par ultrasons. On connaît les ultrasons, l'effet Doppler vasculaire par exemple, ou l'échographie tout simplement, mais il existe aujourd'hui d'autres utilisations de ces ultrasons.

Serge Mordon est directeur de recherche INSERM au CHU de Lille, biophysicien et spécialiste du laser. Là encore, nous connaissons, depuis quelques années, les applications du laser en dermatologie et en ophtalmologie. D'autres applications sont possibles aujourd'hui, que nous verrons avec lui.

Enfin Madjid Boutemeur, que j'ai gardé pour la fin, car ce qu'il va nous expliquer aujourd'hui est peut-être moins connu du grand public. Vous allez nous dévoiler une nouvelle forme d'ionthérapie. La radiothérapie que nous connaissons tous est basée sur les photons, les rayons X. Avec votre équipe à Lyon, vous travaillez sur l'hadronthérapie, et, d'ici à 2010 va s'ouvrir un

centre qui permettra de soigner par hadronthérapie 1 000 à 2 000 patients par an. L'hadronthérapie est une radiothérapie qui s'appuie sur les protons ou des ions plus lourds comme les atomes de carbone - M. Boutemeur nous détaillera cela tout à l'heure.

Je vous rappelle le principe du Café des techniques : c'est vous qui posez les questions, qui sont toutes les bienvenues - il n'y a pas de questions idiotes -, et nous devons repartir ce soir plus intelligents que nous sommes arrivés, ce qui devrait être chose aisée compte tenu de tout ce que ces messieurs ont à nous apprendre.

Nous allons d'abord, si vous le voulez bien, détailler chacune des techniques, et je vous laisserai ensuite la parole.

Commençons par le laser avec M. Mordon. Il faut peut-être déjà citer deux grands noms : Einstein, en 1917, et Kastler, prix Nobel de physique en 1966, qui sont à l'origine de l'invention du laser.

Serge Mordon :

Différentes personnes, au fil du temps, ont été impliquées dans l'invention des lasers, Schawlow et Townes notamment.

Le premier laser a été mis au point en 1960 par Théodore Maiman, qui est toujours de ce monde et que j'ai eu l'occasion de rencontrer plusieurs fois.

Très rapidement, les premiers lasers ont été utilisés pour des applications médicales. Un acteur important du laser, qui n'est pas du tout connu en France, s'appelle Léon Goldman et nous a quittés il y a trois ou quatre ans. Dès 1965, il écrit un ouvrage où toutes les applications actuelles du laser sont évoquées.

Pour dresser un panorama rapide, dans les années soixante, juste après l'invention du laser, les ophtalmologistes ont, les premiers, appliqué le laser à la rétine - je pense que tout le monde en a entendu parler.

L'apparition des fibres optiques, en permettant un transport plus facile du faisceau laser, a ouvert une seconde époque.

Le laser se caractérise par trois propriétés : monochromaticité, faible divergence et cohérence.

La monochromaticité, c'est-à-dire une seule longueur d'onde, une seule lumière, est une propriété très intéressante en médecine parce qu'en fonction de la cible qu'on veut traiter, on va choisir une longueur d'onde précise. Par exemple pour enlever un angiome ou «tache de vin», on va utiliser des longueurs d'onde qui sont préférentiellement ciblées sur l'absorption de l'oxyhémoglobine, et qui se situent dans le vert ou le jaune. Pour dépigmenter, ce qui est une autre application, on utilise une autre longueur d'onde absorbée par la mélanine. Pour couper, faire une section - bien qu'on n'utilise pas vraiment le concept de «bistouri optique» consistant à remplacer la lame par de la lumière -, on utilise le laser CO₂ qui émet à 10,6 μm. Cette longueur d'onde est très fortement absorbée par l'eau. Les tissus vivants étant essentiellement composés d'eau, on a donc une absorption très impor-

tante. Pour donner un ordre de grandeur, un laser CO₂ agit sur 50 μm. Si l'on apporte beaucoup d'énergie, on va bien évidemment avoir une température très élevée et on va pouvoir faire de la section. Si vous mettez votre main derrière une lampe, vous verrez que vos doigts sont rouges. Le bleu et le vert sont très absorbés ; le rouge et le proche infrarouge vont plus profondément dans les tissus. Donc avec un laser Nd:YAG à 1,06 μm, la lumière va être arrêtée sur 1 ou 2 cm, et l'on va pouvoir chauffer un volume très important.

La deuxième propriété du laser est d'offrir un faisceau à faible divergence, c'est-à-dire très fin, très directionnel. Ce côté très fin, faiblement divergent du laser permet d'avoir des puissances très élevées et donc de pouvoir couper ou même d'avoir d'autres effets. On peut entrer cette longueur d'onde dans une fibre optique pour des applications endocavitaires, ce qui a conduit au développement, dans les années soixante-dix, de l'utilisation du laser par voie endoscopique en gastro-entérologie, pneumologie, urologie, gynécologie.

La troisième propriété du laser, la cohérence, c'est-à-dire le fait qu'on ait tous les photons en phase, n'est pas très utilisée dans le domaine médical.

Je poursuis ce panorama avec la photokératectomie qui consiste à tailler la cornée avec un laser UV. C'est tout le traitement actuel des myopies.

Au milieu des années quatre-vingt-dix est apparue la photochimiothérapie, c'est-à-dire l'association d'une lumière laser et de produits qu'on va photo-activer, avec, aujourd'hui, deux grandes applications. La première concerne certaines formes de cancer : on injecte une substance qui va se fixer sélectivement sur les cellules cancéreuses, et qu'on va, dans un second temps, activer par photo-illumination laser, avec une longueur d'onde très précise. La seconde application est la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), qui touche de plus en plus les pays développés où le vieillissement de la population s'accompagne du développement de pathologies liées à l'âge. La DMLA entraîne une cécité progressive ; elle pourrait être traitée par thérapie photodynamique.

Voilà, rapidement exposée, l'évolution du laser.

Nathalie Milion :

Passons aux ultrasons, qui sont des ondes sonores dépassant le niveau de perception humaine, soit au-dessus de 20 000 Hz. En quoi ces ultrasons peuvent-ils s'appliquer à la recherche médicale ? J'en étais restée au sonar, mais il y a d'autres applications bien évidemment, dont l'échographie.

Jean-François Aubry :

L'application principale des ultrasons est l'échographie, c'est-à-dire l'imagerie des tissus par l'envoi d'ondes ultrasonores. Celles-ci ressemblent aux ondes envoyées par un haut-parleur dans l'air, mais il s'agit ici d'un piston plus rigide qui va osciller à une fréquence beaucoup plus élevée et qui va permettre de mettre très légèrement les

tissus en mouvement. Les ondes envoyées vont se propager dans les tissus, être réfléchies par les différents organes, revenir vers la sonde, et l'on aboutit ainsi à la formation d'une image. L'application reine est l'obstétrique avec le suivi des grossesses. Tout le monde a vu des images de fœtus très bien reconstituées, et la grande mode, en ce moment, est de représenter les images en trois dimensions (3D), en temps réel, avec le bébé en train de bouger dans l'abdomen.

A côté de cette application principale, et puisque nous parlons ce soir plus spécifiquement de la physique qui soigne, on a également la détection des tumeurs, mais aussi, depuis ces quinze dernières années, l'espoir de leur traitement. On a eu l'idée d'augmenter la puissance des ultrasons, d'utiliser non plus une petite sonde d'échographie très légère qui envoie de petites impulsions totalement inoffensives, mais des transducteurs beaucoup plus gros qui concentrent les ultrasons en un point pendant plusieurs secondes et brûlent les tissus. On réalise ainsi une sorte de scalpel acoustique, qui brûle des zones de tumeurs point à point et détruit complètement le tissu tumoral. Le principe est que l'onde ultrasonore, en se propageant dans les tissus, va les faire vibrer ; les parois des cellules vont frotter les unes contre les autres, et l'on va finalement obtenir un échauffement local, qui peut atteindre jusqu'à 60 °C. Donc on brûle littéralement les tissus au point visé.

Cette technique a été développée en particulier dans un laboratoire de l'INSERM à Lyon, qui a déjà traité plus de 3 000 patients atteints de cancer de la prostate. On vient contre la prostate par voie endorectale, pour concentrer les ultrasons sur la tumeur et la brûler, ce qui permet d'éviter l'exérèse chirurgicale. L'intérêt principal de cette technique est que les effets secondaires sont beaucoup moins importants qu'avec la chirurgie, notamment l'incontinence, qui est beaucoup moins fréquente avec les ultrasons.

Les ultrasons sont principalement utilisés pour l'abdomen, pour la prostate, pour tout ce qu'on appelle les tissus mous.

Pour en venir plus spécifiquement au projet de recherche de notre laboratoire, nous avons eu l'idée un peu folle d'essayer d'appliquer au cerveau ces ultrasons qui peuvent venir à distance brûler des tumeurs. Le problème est la présence de la boîte crânienne qui, lorsqu'on cherche à concentrer les ultrasons, déforme complètement le faisceau ultrasonore. Avec un échographe commercial pour faire de l'imagerie, lorsqu'on applique la sonde sur l'abdomen d'une femme enceinte, par exemple, où l'on a juste une très fine couche de peau à traverser et qui, de plus, est en général bien tendue, on obtient des images de très bonne qualité. Si, en revanche, on applique la sonde sur le crâne pour essayer d'obtenir une image du cerveau, l'image est horrible : on ne voit quasiment rien car les signaux sont complètement brouillés.

Nous avons donc développé, dans notre laboratoire, une technique qui permet de corriger ces effets de défocalisation, et d'envoyer des ondes relativement complexes

qui vont venir se focaliser très précisément dans le cerveau. Nous cherchons à appliquer les travaux réalisés sur la prostate, et validés également sur le foie en Chine et sur l'utérus aux Etats-Unis, aux tumeurs du cerveau, pour lesquelles il est particulièrement intéressant d'avoir une technique qui permettrait de faire une ablation des tissus à distance, sans ouvrir la boîte crânienne et sans utiliser de rayonnement ionisant susceptible d'affecter les tissus environnants.

Nathalie Milion :

C'est un peu le même objectif qui vous anime, M. Boutemeur, celui des tumeurs et de leur traitement. Il se prépare à Lyon, à l'horizon 2010, une véritable révolution dans le domaine du traitement des tumeurs cancéreuses. Cette révolution a déjà eu lieu aux Etats-Unis, au Japon, elle va avoir lieu en Allemagne, et elle se prépare donc chez nous, à Lyon : il s'agit de l'hadronthérapie. Pouvez-vous nous expliquer ce qu'est cette nouvelle forme de radiothérapie ?

Madjid Boutemeur :

Il s'agit d'une extension très simple de la radiothérapie. Pour expliquer ce mot de *radiothérapie*, je vais parler comme un physicien, en commençant par les lasers ou la lumière visible, qui ne sont rien d'autre que des ondes électromagnétiques. La meilleure façon de les voir est d'utiliser ce qu'on appelle le principe d'équivalence de de Broglie. Il faut les imaginer comme une quantité d'énergie, ou tout simplement comme un jeu de billard si vous préférez. On va appeler *photons* ces ondes électromagnétiques, comme les lasers ou autres. Ces photons sont des balles projectiles qui ont un certain diamètre. Plus le diamètre est petit, plus l'énergie est grande, donc, plus on augmente l'énergie, plus on arrive à des diamètres petits, qui permettent de tirer sur des cibles plus petites. En radiographie classique, on arrive à voir des tissus plus denses. Pour le comprendre, il suffit d'imaginer que les projectiles étant tout simplement plus petits, il faut qu'ils soient arrêtés par des milieux plus denses.

La radiothérapie consiste donc en un jeu de billard, où l'on essaie d'amener une boule d'énergie quelque part afin qu'elle y fasse des dégâts d'ionisation, qu'elle déränge des molécules ou des atomes, qui sont en général dans de l'ADN cellulaire. La difficulté pour un physicien est que ces cibles sont intelligentes car porteuses de vie, et il s'agit d'essayer de les convaincre de démarrer leur programme de suicide, qu'on appelle l'apoptose.

La radiothérapie est appliquée aujourd'hui dans tous les centres de traitement en France. Il y en a au moins une dizaine par grande ville.

L'extension de la radiothérapie classique est d'essayer de fabriquer des billes projectiles, qu'on puisse, dans la profondeur d'un rayon, contrôler complètement. Avec la physique des particules, on se rend compte qu'en utilisant cette fois des particules qui ont des masses, donc des protons ou même des noyaux plus lourds, on peut leur con-

férer une énergie qui leur permette d'aller à une certaine profondeur dans les tissus. Bien entendu, avant d'arriver à cette profondeur, elles vont «secouer» le milieu en faisant certains dégâts. C'est comme si vous lanciez un poids lourd au travers de petites voitures : il va les secouer, mais en allant toujours tout droit et c'est là où il va s'arrêter qu'il fera les plus gros dégâts. Le but est d'envoyer ces particules lourdes en profondeur et de faire le plus grand dégât là où l'on veut. Au lieu d'utiliser, comme en radiothérapie classique, ce qu'on appelle des particules porteuses d'énergie mais sans masse, on utilise des particules ayant une énergie cinétique et une masse et dont on contrôle la profondeur de pénétration.

Pour les tumeurs du cerveau par exemple, on obtient déjà de grands succès. Au Japon, on parvient à réduire complètement des tumeurs très volumineuses à l'intérieur du cerveau, bien entendu sans anesthésie puisqu'il suffit juste d'immobiliser le patient. Notre but, d'ici à quinze ans - mais il nous faut encore comprendre plusieurs phénomènes pour y parvenir -, est d'arriver à pouvoir extraire des tumeurs du cerveau inopérables ou difficilement opérables et radiorésistantes aux rayonnements classiques, et que cela fasse moins mal qu'un détartrage dentaire. Probablement y aura-t-il des effets collatéraux qui devront être contrôlés par les cliniciens et les médecins.

Donc, actuellement, l'hadronthérapie est déjà utilisée dans certaines indications, surtout pour le cerveau où l'on a obtenu de grands succès, en Allemagne dans un centre expérimental, GSI (*Gesellschaft für Schwer Ionenforschung mbH*, Darmstadt), et à Chiba au Japon, où l'on pratique des traitements systématiques.

Cinq projets européens viennent d'être acceptés - gérés par un réseau européen appelé Enlight -, dont un projet français, Etoile, qui vient d'être agréé par le Ministère et dont l'implantation se fera à Lyon. Le Ministère encourage également un autre grand projet en Basse-Normandie, auprès du GANIL (Grand accélérateur national d'ions lourds) à Caen. Ce projet se fera peut-être dans le futur, dans la lignée d'Etoile, qui constitue le projet de démarrage de cette activité en France.

Les autres projets européens concernent l'Italie et l'Allemagne, où ils sont déjà sortis de terre ; l'Autriche où le projet a été accepté ; enfin, la Suède où le projet est en passe d'être accepté et devrait démarrer d'ici à un à deux ans, après le projet français.

Donc, ce qui semble être nouveau n'est en fait que l'application de la balistique physique pour essayer de réduire des tumeurs. La seule nouveauté réside dans la réduction des effets de ces particules sur les tissus sains entourant la tumeur.

Pour la radiothérapie classique, on dispose de suffisamment de statistiques puisque cela fait au moins une trentaine d'années qu'on applique des rayons γ ou X pour essayer de réduire des tumeurs. Avec des particules plus lourdes, on sait qu'on peut faire des dégâts extrêmement localisés et donc réduire des tumeurs ou les extraire définitivement, mais les effets secondaires res-

sent actuellement le problème principal. Nombre d'expériences explorent cette question aujourd'hui en France, notamment en Basse-Normandie où l'on étudie l'effet de ces radiations sur tous types de lignées de cellules, pour voir comment elles se comportent par la suite.

Nathalie Milion :

L'espoir est, à terme, avec Etoile, de soigner combien de patients par an ?

Madjid Boutemeur :

Le projet comporte une phase initiale de 1 000 patients par an, pour passer ensuite à 2 000, sachant que, rien qu'en France, cela ne sera pas suffisant pour couvrir les besoins.

Débat

J'aimerais connaître la différence entre l'hadronthérapie et la protonthérapie.

Madjid Boutemeur :

Hadron est un terme de physique des particules, qui désigne tout simplement une particule lourde. Le *proton*, est le hadron le plus stable qu'on connaisse. La protonthérapie et la neutronthérapie sont de l'hadronthérapie. La protonthérapie se pratique depuis longtemps au Centre de protonthérapie d'Orsay, pour traiter, notamment, certaines tumeurs de l'œil.

Ce qu'on appelle maintenant, de manière plus spécifique, l'hadronthérapie utilise des particules plus lourdes que le proton lui-même et qui contiennent plusieurs protons et neutrons à l'intérieur.

Vous avez parlé de l'utilisation des ultrasons pour le traitement du cancer de la prostate. Les ultrasons ont-ils été appliqués aux cancers du sein et de la thyroïde ?

Jean-François Aubry :

Il y a des essais en cours pour le cancer du sein. Pour le cancer de la thyroïde, je n'en suis pas certain. Il y a de plus en plus d'essais cliniques sur différents organes.

Le traitement du cancer du sein est une des applications développées dans notre laboratoire. Le défi est évidemment moindre avec le sein qu'avec le cerveau, car on n'est pas confronté au problème de la boîte crânienne, or ce qui nous intéresse, c'est la difficulté supplémentaire ! C'est assez amusant de faire un parallèle entre l'hadronthérapie, où le crâne ne pose aucun problème mais où les tissus environnants vont être lésés, et les ultrasons, qui vont laisser intacts les tissus environnants, mais pour lesquels le crâne pose problème.

Il y a eu également des essais cliniques sur des cancers du testicule, sur des cancers du muscle et de l'os, notamment le fémur.

Un nombre très important d'essais cliniques ont été réalisés ces cinq dernières années en Chine. Les Chinois ont une législation plus souple pour les essais cliniques et ont pu lancer très rapidement des essais sur l'homme tandis que les équipes occidentales faisaient des tests sur l'animal. En ce qui nous concerne, nous en restons pour l'instant à l'expérimentation animale. Le groupe de l'INSERM à Lyon a démarré avec la prostate sur une problématique bien particulière. Pour illustrer mon propos, sur la vingtaine de sociétés dans le monde qui construisent actuellement des appareils de thérapie par ultrasons, une quinzaine sont chinoises, dont la plupart, même au sein de notre communauté, ne sont pas connues. Parmi les grands groupes français, on trouve : EDAP Technomed, société créée par le groupe de Lyon, qui construit ce type d'appareil ; General Electric, qui en commercialise un ; Siemens, qui est en train d'en construire. Philips est encore un peu frileux dans ce domaine. Les Chinois, en revanche, ont énormément d'entreprises et ont fait des essais sur quasiment tous les organes.

Pour la thyroïde, étant donné sa proximité à la peau, on devrait pouvoir utiliser les ultrasons pour en traiter les tumeurs.

Jean-François Aubry :

Oui, mais il y aurait un effet secondaire car lorsqu'on est trop proche de la peau, le risque est de la brûler, et donc de laisser une marque sur la peau.

Je voudrais revenir sur le principe des ultrasons, qui vont aller se concentrer à distance. Si on fait l'expérience de concentrer des ondes lumineuses avec une loupe, on peut brûler une feuille de papier au foyer de la loupe tout en laissant les autres parties de la feuille complètement intactes. Ce qu'on peut faire avec une onde lumineuse, on peut également le faire avec des ultrasons : on émet une onde ultrasonore avec une coupelle sphérique qui vient se concentrer dans les tissus. Plus l'écart entre la taille du cigare (zone de l'espace dans laquelle sont concentrés les ultrasons) et la taille du transducteur est grand, plus l'effet sera bénéfique. Si les ultrasons sont sur une grande surface, ils ont une amplitude très faible, totalement inoffensive. Plus on les concentre dans les tissus, plus l'amplitude augmente, et plus ils sont susceptibles d'échauffer fortement les tissus. Si la tumeur est trop proche de la peau, on risque de brûler un peu la peau. Les tumeurs idéales sont donc les tumeurs profondes, sur lesquelles les ultrasons auront un effet très important puisqu'ils vont laisser complètement intact ce qui est en avant de la tumeur, et brûler la tumeur elle-même. Un autre avantage est que la chirurgie est plus délicate à envisager pour ces tumeurs profondes.

En tant que physiciens, nous cherchons à apporter de nouveaux outils aux chirurgiens, mais, pour certaines applications, les outils qui existent déjà sont très bons. Notamment, si la tumeur est très proche de la peau, le geste chirurgical est très simple à effectuer et par consé-

quent, autant utiliser un scalpel. Il en va de même pour les tumeurs cérébrales : si la tumeur est très proche de l'os, autant trépaner pour aller extraire la tumeur chirurgicalement car ce n'est pas une opération très lourde ; en revanche, si la tumeur est profonde, la chirurgie est beaucoup plus risquée, et dans ce cas, on a intérêt à utiliser soit les ultrasons, soit l'hadronthérapie.

Y a-t-il des avancées en ce qui concerne le cancer du poumon ?

Nathalie Milion :

Je crois qu'il y a une difficulté, M. Boutemeur, avec ce qu'on appelle les *tumeurs fluctuantes*.

Madjid Boutemeur :

Effectivement, l'hadronthérapie n'est pas encore applicable à des tumeurs ou à des cibles qui bougent de manière non contrôlée, aléatoire. La précision de tir est vraiment de la balistique millimétrique, même sous-millimétrique, et l'on ne peut pas se permettre de viser sur un tissu de poumon qui bouge. L'hadronthérapie s'applique donc aujourd'hui, en Allemagne et au Japon, à des cibles quasi immobiles. C'est le cas du cerveau, par exemple, où l'on peut contrôler à peu près la position de la cible avec le flux sanguin (cœur).

Toutefois, de nombreux centres, notamment en France, travaillent sur la prédiction du mouvement. On observe le patient, qui est calme, qui respire, et l'on essaye, à travers le mouvement des tissus, au moyen, par exemple, d'une caméra classique placée au-dessus, de deviner à chaque instant où sont les tissus des poumons. Sachant que le temps d'ajustement du tir et le temps de tir, avec un faisceau de physique des particules, sont très brefs, de l'ordre du millionième seconde, voire même de la fraction de millionième de seconde, si l'on parvient à prédire à peu près la position de la cible, on peut ajuster l'énergie pour tirer sur cette cible. Mais tout cela est encore futuriste.

Serge Mordon :

Il est peut-être intéressant de comparer les techniques. Je vais me faire, bien évidemment, le défenseur acharné du laser.

Nathalie Milion :

C'est votre rôle !

Serge Mordon :

La meilleure technique est certainement le laser et je vais vous expliquer pourquoi ! Comme je vous l'ai dit, on peut faire rentrer le laser dans une fibre optique, et aujourd'hui, on peut faire passer une intensité fantastique dans une fibre optique de 50 μm (0,05 mm). Ce sont des techniques qui sont en plein développement - vous avez tous entendu parler de la coelioscopie, par exemple.

Avec une simple aiguille, on peut introduire la fibre optique au cœur de la tumeur, sous IRM (imagerie par résonance magnétique), et aller traiter. On parle aujourd'hui de *thermothérapie interstitielle* - des équipes travaillent sur le sujet et nous avons un projet qui va bientôt être financé.

Vous parliez de neurologie et du cerveau. J'ai travaillé un an à l'hôpital Sainte-Anne, dans le service qui traite les patients épileptiques et où a été mis au point le cadre de stéréotaxie qui permet d'insérer des électrodes dans le cerveau. C'est une technique totalement maîtrisée, qui permet maintenant de rentrer des électrodes de 20 cm de profondeur dans le cortex cérébral, en préservant les vaisseaux sanguins. On peut aujourd'hui très facilement introduire une fibre optique et procéder par chauffage, et ce chauffage est plus subtil qu'avec les ultrasons car on sait chauffer en profondeur sans brûler en surface. Aujourd'hui, tous les groupes pharmaceutiques sont en train de développer des photosensibilisants avec une sélectivité pour certains types de cellules. On peut amener, à l'aide d'anticorps monoclonaux, donc très ciblés, ces molécules photosensibilisantes dans la tumeur et les y activer avec une lumière spécifique : c'est la thérapie photodynamique, dont je vous ai déjà parlé.

Nathalie Milion :

Que dit le spécialiste de l'ultrason, qui ne va pas se laisser faire !

Jean-François Aubry :

En ce qui concerne le poumon, je ne vais pas chercher à défendre les ultrasons car le poumon est vraiment le pire des milieux pour les ultrasons. En effet, le cauchemar de ceux qui travaillent avec les ultrasons, c'est l'air.

Nathalie Milion :

Parce que les ultrasons ont besoin d'un milieu pour les porter.

Jean-François Aubry :

Tout à fait. Dès qu'il y a de l'air, les ultrasons ne pénètrent pas et sont complètement réfléchis. C'est la raison pour laquelle, lorsqu'on pratique une échographie, on dépose un gel sur la peau afin de réaliser un couplage entre la sonde et le patient. Il ne faut surtout pas qu'il y ait d'air entre les deux.

Chacun défend sa technique et il est toujours intéressant de voir ce que les autres préparent ! Vous avez les médicaments thermosensibilisants ou les médicaments qui peuvent cibler. Nous avons également des chimistes et des industriels qui travaillent sur ce qu'on appelle des *agents de contraste* : ce sont des coques d'albumine qu'on injecte dans le sang et qui viennent se fixer sur certains tissus pathologiques. Dans le cadre d'un contrat européen, une société suisse (Bracco) a notamment fabriqué des agents de contraste spéciaux qui viennent se fixer sur les occlusions qu'on peut avoir dans certains vaisseaux

sanguins. L'intérêt de ces petites bulles est que, lorsqu'on leur envoie des ultrasons, elles se mettent à osciller à la fréquence des ultrasons, et on peut donc aller traiter de façon extrêmement précise tous les endroits où les bulles se fixent.

Je pense qu'il y a actuellement de nombreuses applications où tout ce qui est ciblage est en train de se développer énormément ; c'est le cas pour l'imagerie scintigraphique, par exemple.

Dans notre cas, nous développons de plus en plus de molécules qui viennent se fixer soit sur des tissus pathologiques, soit sur certains organes-cibles à traiter. Je crois qu'il n'y aura jamais *une* technique qui supplantera les autres et qu'elles seront toujours complémentaires les unes des autres.

Nous cherchons également, dans notre laboratoire, puisque nous savons maintenant passer la barrière crânienne, à faire de l'imagerie du cerveau par ultrasons. Les avantages seraient un appareil, certes très peu cher, transportable, pouvant donner des images en temps réel, ce que ne permettent pas les autres techniques, mais on ne va évidemment pas remplacer l'IRM (imagerie par résonance magnétique) pour le cerveau, ni la scintigraphie, ni le scanner X. Chaque technique a sa spécificité et aucune ne pourra jamais supplanter toutes les autres.

Madjid Boutemour :

Pour l'hadronthérapie, deux points sont à souligner. Premièrement, c'est une thérapie non invasive. On peut donc imaginer, dans le futur, qu'on puisse extraire une tumeur à quelqu'un qui serait en train de boire son verre de Coca-Cola, dans la mesure où l'on arrivera à suivre les mouvements de son visage ! Deuxièmement, c'est la seule thérapie qui permette une imagerie en temps réel, d'une manière très précise, particule par particule. Une particule est envoyée dans le cerveau là où elle doit faire des dégâts nucléaires en créant des isotopes qu'on dit émetteurs d'électrons positifs ou bêta-plus, qui donnent deux photons sortants. La technique que nous développons à Lyon est un dispositif de visualisation qui permet au médecin de voir en temps réel exactement où il tire dans la tumeur.

Nathalie Milion :

Remarquez comme ces physiciens, à côtoyer les médecins, savent vendre leurs techniques !

Jean-François Aubry :

J'ai été un mauvais avocat des ultrasons puisqu'on peut faire, évidemment, de l'imagerie *et* de la thérapie par ultrasons ! On fait du monitoring en temps réel quand on fait le traitement puisqu'on a une image des tissus qui est donnée par les ultrasons et qui permet de contrôler. Ce n'est pas de la science-fiction, puisqu'il y a deux semaines, on a pu contrôler en trois dimensions, sur des porcs, les mouvements de l'abdomen. On peut contrôler les mouvements en temps réel, en même temps qu'on est

connecté à un échographe qui donne l'image des tissus en temps réel, et faire le traitement.

J'ai trois questions concernant les ultrasons.

Vous avez dit que pour le cerveau, cela ne fonctionnait pas bien mais je n'ai pas bien compris pourquoi. Est-ce dû à la sphéricité de la boîte crânienne ou est-ce parce que le cerveau baigne dans quelque chose ?

Par ailleurs, que se passe-t-il avec une tumeur proche des neurones ? Que se passe-t-il quand on traverse ces neurones ?

Enfin, quels sont les effets des infrasons sur les tissus ? J'ai entendu dire que les personnes qui vivent à proximité d'éoliennes avaient des problèmes. Ces effets sont-ils étudiés ?

Nathalie Milion :

Nous allons commencer par la première question sur le cerveau et pourquoi les ultrasons posent problème.

Jean-François Aubry :

Dans le cerveau, si l'on oublie la boîte crânienne, les ultrasons fonctionnent parfaitement. On obtient notamment de très belles images du cerveau des nouveaux-nés en faisant passer les ultrasons par les fontanelles, qui ne sont pas encore fermées. D'ailleurs, dans les années quarante, quand on a commencé à envisager d'utiliser les ultrasons pour faire de l'imagerie, on s'est dit d'emblée qu'on allait disposer, pour la première fois, d'une superbe technique d'imagerie pour le cerveau. Puis on s'est rendu compte tout de suite que le crâne déformait les ultrasons et que donc on ne pouvait les utiliser pour faire une image du cerveau. On a alors essayé de mettre la sonde sur l'abdomen et, là, en revanche, cela marchait très bien.

C'est vraiment la boîte crânienne et son épaisseur variable qui posent problème. Le principe de fonctionnement d'un échographe suppose que, dans tous les tissus, les ultrasons avancent à une vitesse constante, typiquement entre 1 460 et 1 540 m/s. C'est assez constant quel que soit le tissu : tumeur, foie, muscle, graisse, etc. Or, dans l'os, la vitesse n'est plus 1 500 mais 3 000 m/s. Donc les ultrasons qui traversent une zone épaisse de crâne vont plus vite que ceux qui traversent une zone un peu moins épaisse, ce qui fait que l'onde est complètement brouillée à la traversée de l'os.

Nathalie Milion :

A propos des tumeurs voisines des neurones...

Jean-François Aubry :

Quand on concentre les ultrasons, on n'a pas une pression gigantesque ici et zéro pression là. Le «cigare» est comme un ballon de rugby de 1 mm de diamètre et de 5 mm de longueur. Entre l'intérieur et l'extérieur du ballon, la puissance est divisée par mille. En termes de

température, on atteint au centre 60 à 70 °C, et, 1 mm à côté, on atteint 40 à 41 °C. 40 °C correspondent à une forte fièvre ; à 40 °C pendant trois secondes, les tissus réagissent mais ne meurent pas, donc, quand on arrête de chauffer, on revient à l'état initial sans séquelles. En revanche, tout ce qui se trouve à l'intérieur du cigare va être détruit. Donc si la tumeur fait 1x1x1 mm, on va détruire un peu plus que la tumeur, mais il faut savoir que, de toute façon, on traite toujours un peu au large de la tumeur parce qu'on préfère enlever un peu de tissu sain que de risquer de laisser du tissu tumoral. On n'est certes pas précis à la cellule près, mais quand on regarde des coupes histologiques, on constate que la frontière entre les cellules mortes et les cellules vivantes est très fine, de l'ordre de cinq à six cellules, à cause de ce seuil thermique : au-dessus de 43 °C, on tue les cellules ; en-dessous, elles se réorganisent. L'erreur n'est donc que de quelques cellules, ce qui constitue une relativement bonne précision.

Nathalie Milion :

A propos des infrasons...

Jean-François Aubry :

Je vous ai parlé des ondes sonores émises par un haut-parleur ; si le haut-parleur vibre très vite, on est dans les ultrasons et l'on n'entend plus ; si, en revanche, il vibre très lentement (fréquences inférieures à 16 Hz), on entre dans le domaine des infrasons. C'est très bas et il y a effectivement des effets sur l'organisme, mais qui dépendent de la fréquence et de l'amplitude. Si vous avez un déplacement, une pression très faibles, il y aura très peu d'effets. La fréquence joue et c'est notamment la raison pour laquelle les amortisseurs des voitures sont calculés pour que les fréquences inférieures à 16 Hz soient complètement absorbées, ce qui implique des amortisseurs assez rigides. Plus la voiture est lourde, plus c'est difficile à réaliser - par exemple, un tracteur va transmettre des fréquences inférieures à 16 Hz, ce qui sera moins agréable. Si l'on descend trop bas, avec des amplitudes trop grandes, les organes commencent à bouger dans le corps et l'on peut, par exemple avec de grosses baffles, générer des hémorragies. Pour les adeptes de musique techno, je précise que, dans les discothèques, la réglementation est assez stricte pour les basses fréquences. Il y a une dizaine d'années circulait une chanson dont le titre était *16 Hz* et qui générait effectivement des sons à 16 Hz ! Il est évident que, le corps réagissant à ces basses fréquences, certains peuvent être tentés de les utiliser pour l'effet qu'elles leur font, mais les conséquences peuvent être éventuellement dommageables.

Pour ce qui est des éoliennes, il faudrait, avec un détecteur, déterminer le contenu fréquentiel des vibrations et voir si, à une distance de quelques mètres, on peut détecter des vibrations inférieures à 10 Hz ; il faudrait mesurer leur amplitude et voir si elle correspond aux amplitudes susceptibles d'endommager les tissus ou d'avoir un effet.

Madjid Boutemeur :

Je veux juste vous rapporter une «information» entendue sur France-Info récemment. Il y avait une rumeur qui courait dans le sud de la France disant que les infrasons des éoliennes attireraient les requins, ce qui est ennuyeux pour les pêcheurs ! En fait, cette rumeur venait du seul fait qu'un représentant local avait parlé des éoliennes qui «attirent des requins d'industriels» !

Vous avez, les uns et les autres, bien décrit vos méthodes et évoqué quelques-uns de leurs inconvénients. Pourrions-nous en savoir un peu plus ? Quels sont les effets secondaires éventuels et quels sont ceux qui pourraient être suffisamment nocifs pour justifier l'arrêt de l'utilisation de vos techniques ?

Nathalie Milion :

M. Mordon va nous dire qu'il n'y en a pas !

Serge Mordon :

On utilise le laser depuis pratiquement quarante ans. Il n'y a pas d'effets secondaires liés à la lumière en tant que telle. Il n'y a que des effets secondaires liés à la mauvaise utilisation du laser. La question qui est régulièrement posée est la suivante : «On va faire un traitement qui va envoyer de nombreux photons. Y a-t-il un risque carcinogénique ou autre ?». Avec quarante ans de recul, on peut répondre non.

Il ne faut pas oublier que la lumière qu'on utilise n'est jamais que la lumière qui nous éclaire tous les jours. On a juste une intensité importante sur un instant donné, mais le débit de photons que vous recevez simplement en vous exposant au soleil de midi est bien supérieur à celui que vous recevrez dans toute votre vie en vous faisant traiter, même régulièrement, au laser.

Nathalie Milion :

Il y a quand même quelques petits effets secondaires, en particulier en ophtalmologie avec la photokératectomie.

Serge Mordon :

Nous sommes là dans le contexte des lasers UV. C'est IBM qui a développé ces lasers Excimer (*Excited dimer*). Ce sont en fait des lasers moléculaires mais qui ont l'intérêt de pouvoir émettre de l'UV lointain. On a donc différentes longueurs d'onde en fonction du mélange des molécules : on peut faire du 193 nm (0,2 μ m), etc. Ces techniques de lithographie ont été développées pour tailler les circuits intégrés, le silicium, car aujourd'hui, le vrai défi est d'arriver à faire des pistes les plus petites possible pour intégrer de plus en plus de transistors dans un microprocesseur. On fait actuellement du 57 nm - 193 nm remontent déjà à longtemps. Je passe sur l'historique, mais ce qu'il faut comprendre, c'est que chaque photon

UV a une énergie que l'on exprime en électronvolts, et que plus les photons vont vers l'UV, plus ils sont énergétiques ($E = hv$). En-dessous de 250 nm, on a une énergie supérieure à 5 eV (193 nm : 6,4 eV), et cette énergie est supérieure à l'énergie qui lie les molécules entre elles. On a donc une précision moléculaire.

Il existait deux techniques, et les problèmes que vous évoquez concernaient la photokératectomie réfractive (PKR) qui était la première technique. Elle consistait à remodeler la cornée au laser après avoir retiré l'épithélium qui protège la cornée. L'intervention était donc suivie d'un temps de ré-épithélialisation pendant lequel on pouvait avoir des effets d'éblouissement.

Pour résoudre ce problème, les ophtalmologistes ont développé une deuxième technique, le Lasik (*Laser Assisted In-Situ Keratomileusis* ou *Laser Assisted Intra-Stromal Keratomileusis*). Elle consiste à réaliser, à l'aide d'un microkératectome, un volet, c'est-à-dire une découpe mécanique de l'épithélium cornéen qu'on va rabattre sur le côté afin de permettre le traitement de la cornée au laser. Le nombre d'impulsions laser est calculé automatiquement en fonction de la correction à apporter en dioptries. Enfin, on repositionne tout simplement l'épithélium sur la zone traitée.

[Vidéo de l'intervention en temps réel] Toute l'intervention se fait sous contrôle informatique. Le réglage de la machine prend moins d'une minute. On centre le microkératectome pour réaliser le volet. On met un peu de sérum avant de passer la lame et de décoller le volet afin d'éviter de l'arracher. La cornée est remodelée au laser par *spots* successifs. L'intervention est totalement indolore. La machine est programmée grâce à la topographie cornéenne réalisée par l'ophtalmologiste en pré-opératoire, et les logiciels intègrent même la gravité puisque pendant le traitement vous êtes allongé. Enfin, on remet le volet en place.

Nathalie Milion :

Quels troubles peut-on traiter avec cette technique ? La myopie bien sûr ; l'hypermétropie ? la presbytie ?

Serge Mordon :

Pas la presbytie. Pour l'hypermétropie, on utilise plutôt d'autres techniques. En revanche, on traite l'astigmatisme.

Nathalie Milion :

Dans un numéro de *Science et Vie* de 2002, il est indiqué qu'on traite «depuis peu la presbytie».

Serge Mordon :

Oui, on peut éventuellement la traiter au laser.

Nathalie Milion :

Quid d'une maladie fréquente, due au vieillissement de la population : la dégénérescence maculaire ?

Serge Mordon :

Deux techniques ont été proposées : l'une est toujours en cours d'évaluation et je ne vais pas en parler ; l'autre est la photothérapie dynamique.

Le mécanisme de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est le suivant. Notre surface sensible est la rétine. Celle-ci est alimentée en énergie, en nutriments, en oxygène par une autre couche qui s'appelle la choroïde et qui est très vascularisée. Au fil du temps, des dépôts se forment au niveau de la rétine, qui commence à souffrir. Les cellules qui souffrent envoient des messages de détresse aux tissus (signaux chimiques, facteurs de croissance), et la réponse - la même que celle qu'on observe dans le développement des tumeurs - est ce qu'on appelle l'angiogenèse. La choroïde va donc former de nouveaux vaisseaux, qui vont décoller la rétine dans sa région centrale (macula), entraînant une perte de la vision centrale. Pour traiter la DMLA, il faut combattre la progression de ces néovaisseaux le plus précocement possible. Pour ce faire, on administre une substance photosensibilisante qui va se fixer sur ces néovaisseaux et on l'active par un faisceau laser de couleur rouge.

C'est tout l'intérêt du laser : on peut avoir, avec un laser UV qui ne pénètre pas du tout, une action sur la cornée, et, en décalant la longueur d'onde, avoir une action profonde sur la rétine.

Nathalie Milion :

Donc aucun point négatif pour le laser, on l'a bien compris !

En ce qui concerne l'hadronthérapie, M. Boutemeur, là aussi, cela va être dur de trouver des points négatifs !

Madjid Boutemeur :

Je peux vous montrer des images de patients traités au Japon de manière non invasive, et qui ont repris une vie normale.

Le grand problème des tumeurs cérébrales, c'est de les détecter à temps. Quand on regarde la taille de certaines tumeurs, on ne comprend pas comment elles ont pu rester si longtemps silencieuses.

Chez le premier patient, la tumeur occupe quasiment le quart du cerveau. Après trois séances d'hadronthérapie, on a réduit complètement la tumeur. Bien sûr, il y a eu des effets secondaires, sur la peau et sur la boîte crânienne qui a probablement été un peu touchée à l'entrée.

Chez le second patient, la tumeur a grossi au point de lui déformer le crâne ; on voit que les yeux sont un peu décentrés. Après traitement, la tumeur est réduite.

Ce sont des traitements balistiques totalement mécaniques. Je voudrais revenir sur les effets secondaires. Je rappelle que, contrairement au laser ou aux ultrasons où il s'agit de brûler une cellule, ici, il s'agit de convaincre la cellule tumorale de démarrer son cycle de suicide (apoptose), qui un cycle naturel par lequel la cellule se laisse mourir et est évacuée en se faisant phagocyter par d'autres cellules. Quand on tire sur une cellule, souvent, les dégâts

causés sur les bras d'ADN ne sont pas suffisants pour convaincre la cellule de rentrer en apoptose, et elle va donc essayer de se réparer. C'est ainsi que les rayons cosmiques qui nous traversent et nous ionisent en permanence font des cassures d'ADN, et nous y survivons grâce à notre adaptation aux conditions de la planète, qui a permis à nos cellules de se réparer. Donc lorsque les dégâts ne sont pas léthaux pour la cellule, elle peut se réparer avec les débris qui sont autour et dégénérer pour devenir une cellule mutante, avec une fonction différente de la fonction initiale - c'est la définition même de la tumeur cancéreuse. Donc on générera un autre cancer plus tard. Malgré cela, pour des cas comme ceux que je vous ai montrés, on imagine mal ne pas traiter puisqu'il n'existe aucun autre moyen de traiter ces tumeurs. En revanche, l'hadronthérapie n'est, par exemple, pas encore applicable en pédiatrie, car le pouvoir de réparation des cellules d'un humain jeune est un plus fort que celui d'un humain d'un certain âge, et les cellules vont essayer, coûte que coûte, de commencer des cycles de réparation. Donc on peut guérir une tumeur, et mourir 15 ans plus tard d'une autre tumeur causée par le traitement de la première tumeur. C'est l'inconvénient de l'hadronthérapie - de la radiothérapie en général - qu'il nous faudra comprendre.

Nathalie Milion :

Pour les ultrasons, vous avez déjà indiqué quelques limites.

Jean-François Aubry :

Je vais revenir sur ces deux mêmes limites que sont la présence d'air et la présence d'os qui vont réduire les applications potentielles des ultrasons.

L'os, notamment, constitue le cauchemar des entreprises qui se sont lancées sur le marché. Il y a le crâne, mais également les côtes : la plupart du temps une large partie du foie se trouve sous les côtes, donc on cherche à les écarter, à bloquer la respiration du patient. Mais ce qui fait le cauchemar des cliniciens fait notre bonheur puisque, en ce qui me concerne, je travaille quasi exclusivement sur la possibilité d'utiliser les ultrasons à travers les os ! Nous avons fait des études pour le crâne, en essayant d'envoyer des ondes relativement complexes pour aller dans le cerveau, et aussi pour les côtes en essayant de passer entre les côtes de façon astucieuse. Pour l'instant, cela reste une barrière sur le plan clinique, mais nous avons commencé cette semaine des expériences sur le singe, à travers la boîte crânienne en la laissant complètement intacte. Deux équipes au monde travaillent sur ce projet ; l'autre, qui est assez avancée, est à Boston et travaille sous IRM. On espère donc que ce blocage clinique ne va pas durer.

Comment une personne atteinte d'une tumeur peut-elle choisir l'une ou l'autre de ces techniques ? Qui peut lui dire quelle est la meilleure technique ?

Jean-François Aubry :

Pas moi, en tout cas. Des personnes nous contactent au laboratoire parce qu'ils ont - ou quelqu'un de leur entourage - une tumeur au cerveau. Nous les renvoyons systématiquement vers leur médecin référent car c'est lui qui va choisir parmi les différentes techniques celle qui sera la plus appropriée. Notre rôle est de chercher à apporter un maximum d'outils aux cliniciens, mais c'est à eux de choisir s'ils préfèrent utiliser le laser ou l'hadronthérapie ou la protonthérapie... Il faut vraiment que les gens se fient à leur médecin.

Nathalie Milion :

Les médecins sont-ils formés à ces nouvelles techniques ?

Jean-François Aubry :

Il faut du temps. Nous sommes en phase de transfert sur animal et de transfert clinique. Il y a encore quelques années, tous les médecins, y compris les radiologues qui utilisaient des ultrasons, pensaient qu'on ne pouvait pas utiliser des ultrasons pour le cerveau. Il y a 6 ans, lorsque j'ai commencé ma thèse, ma cousine qui est radiologue m'a dit : «Change de sujet, c'est impossible, les ultrasons ne passent pas à travers la boîte crânienne. Travaille plutôt sur l'abdomen, sur la graisse, où il y a des applications. Avec le cerveau, tu vas droit dans le mur !» J'étais ennuyé car je commençais ma thèse et que je ne connaissais pas encore trop le sujet, et qu'elle, en tant que radiologue, savait de quoi elle parlait puisqu'elle utilisait des ultrasons toute la journée. Et pourtant...

D'autres équipes ont travaillé sur l'imagerie du cerveau. Les échographes ont baissé les fréquences et, aujourd'hui, on obtient des images du cerveau. Elles sont certes moins bonnes en qualité que l'IRM, mais de plus en plus de médecins savent maintenant qu'on va pouvoir utiliser les ultrasons pour sonder le cerveau. J'ai fait une présentation cette semaine aux Journées françaises de radiologie, auxquelles assistaient 15 000 radiologues français. Ils sont venus voir soit les machines, soit assister aux présentations scientifiques afin de se tenir au courant des dernières avancées dans les différents domaines.

Madjid Boutemeur :

Toutes les thérapies sont complémentaires. Malheureusement, ce qui manque aujourd'hui, c'est un outil pour le clinicien qui lui permette d'orienter un patient donné vers une thérapie donnée. La solution commence à germer en Europe, en France notamment. Il s'agit d'une base de données, grâce aux nouveaux moyens de calcul que sont les grilles de calcul - qui, une fois encore, viennent des physiciens des particules. En France, actuellement, on travaille sur une grille médicale où l'on aurait les bases de données accessibles aux cliniciens sur tout le réseau national, européen ou même international, et qui permettrait de savoir, pour tel type de cellule, tel type de

tumeur, quelles sont les statistiques ou quelles sont les meilleurs traitements. Ce n'est pas encore fait, mais c'est en bonne voie.

Nathalie Milion :

Il existe quand même une inégalité géographique aujourd'hui. Si l'on est japonais, on a plus de chances d'être traité par hadronthérapie.

Madjid Boutemeur :

Il faut aussi savoir qu'on peut aller se faire soigner au Japon car ce sont des soins quasi privés. La séance coûte à peu près 30 000 \$, soit 25 000 €.

Nathalie Milion :

Une séance suffit, j'espère !

Madjid Boutemeur :

Cela dépend de la prescription du clinicien.

En France, la philosophie des soins est très différente de celle du Japon. Le centre qu'on aura en France entrera dans le cadre des cliniques de soins accessibles à tout le monde. Il y aura bien entendu des priorités, comme des tumeurs non opérables pour lesquelles il faut intervenir tout de suite, et qui seront gérées par les cliniciens.

Nathalie Milion :

Ce que vous nous dites, c'est qu'il n'y a pas, actuellement, d'inégalité géographique mais une inégalité économique.

Madjid Boutemeur :

Absolument. Si l'on va se faire traiter au Japon, on n'est pas remboursé par la Sécurité sociale.

J'aimerais connaître les capacités réelles en ce qui concerne les indications esthétiques. On parle beaucoup des lasers en esthétique, des ultrasons pour le tissu adipeux. Qu'en est-il concrètement ?

Serge Mordon :

Les applications esthétiques constituent effectivement l'un des développements récents du laser. J'ai commencé à faire du laser, il y a 25 ans, dans deux spécialités : la dermatologie et la gastro-entérologie. On traitait à l'époque, en dermatologie, les angiomes plans (taches de vin) qu'on ne savait pas du tout enlever auparavant, et Lille a été le premier centre européen à traiter ces patients. C'est par ce biais que les dermatologues ont commencé à s'intéresser aux applications du laser à la peau. Ensuite on a traité les angiodyplasies (varicosités, couperose) qui partent très bien au laser. Puis on s'est aperçu que, parfois, sur les zones traitées au laser, les poils ne repoussaient pas, donc on a fait de l'épilation, qui est maintenant une réalité et qui marche bien. On a, aujourd'hui, des résultats intéressants avec le vitiligo, le psoriasis, mais ce n'est

pas une réponse définitive. Il existe d'autres applications comme la dépigmentation, mais qui sont à la limite de la dermatologie.

Le détatouage constitue une autre application - certains regrettent un jour de s'être fait tatouer «A Simone pour la vie» !

Le traitement des rides se développe beaucoup actuellement et cela fonctionne. Aussi curieux que cela puisse paraître, il est beaucoup plus difficile de faire de l'esthétique que de faire de la thérapie. Lorsqu'on vous enlève une tumeur et que cela vous laisse une cicatrice, vous survivez et vous êtes ravi. Mais si vous allez voir votre dermatologue ou votre médecin esthétique pour de l'épilation ou du traitement de rides, vous ne supportez pas le moindre échec. Ce qui signifie qu'il faut une précision dans le geste au moins équivalente sinon supérieure à ce qu'on fait dans le domaine médical.

Nous travaillons depuis quelque temps avec des chirurgiens plasticiens autour de l'idée de faire de la chirurgie sans cicatrice, et on y parvient. La cicatrice résulte en fait d'une réparation qui désorganise les fibres de collagène et qui provoque une fibrose. Avec le laser, on est capable de réorienter ces fibres. La chirurgie *in utero* nous a appris que nous avons tous eu une capacité de cicatrisation sans cicatrice lorsque nous étions fœtus. En effet, quand on fait une chirurgie *in utero*, l'enfant naît sans aucune cicatrice. Dans notre évolution, Mère Nature, ou qui vous voulez, nous a programmés, dès que nous sommes sortis du ventre de notre mère, pour lutter contre l'infection car nous avons alors beaucoup plus de risques d'être blessés - je vous parle d'il y a quelques centaines de milliers d'années dans la savane, où le risque d'infection, quand on était blessé, était important, et où il fallait donc réparer vite. Or, si l'on répare vite, on répare désorganisé. On en revient là au concept des cellules souches. Elles sont toujours là, c'est l'environnement qui a changé. Si l'on change l'environnement, on peut changer le processus de réparation.

Avant de laisser la parole à mes collègues, je voudrais dire un mot sur la biopsie. La biopsie est un prélèvement de tissu, sur lequel on fait un marquage, et que l'anatomopathologiste va examiner au microscope. On peut aujourd'hui avoir des images de biopsie en temps réel c'est-à-dire obtenues sur le patient à l'aide d'une sonde qui fait quelques millimètres, avec une résolution équivalente à une biopsie classique. C'est ce qu'on appelle la biopsie optique.

Les gros progrès de la médecine aujourd'hui sont d'abord ceux de l'imagerie et ensuite ceux de la thérapeutique. Comme disent les Américains : «*Poor image, poor surgeon*» ! C'est l'association des avancées de l'imagerie et de la thérapeutique qui permet de progresser. Même au niveau des hôpitaux, les disciplines ont évolué. Auparavant, on distinguait les imageurs d'un côté et les thérapeutes de l'autre ; maintenant, on parle d'*imagerie interventionnelle*, donc d'une combinaison de ces techniques. Avec une tomographie à cohérence optique et la biopsie de la même zone, on arrive à avoir une résolu-

tion micrométrique qui va permettre d'avoir une chirurgie beaucoup plus précise.

J'ai une question technique pour M. Boutemeur et une question plus «grand public» pour M. Aubry.

M. Boutemeur, par quel miracle un faisceau d'hadrons peut-il déclencher l'apoptose dans une cellule cancéreuse alors que la caractéristique de la cellule cancéreuse est justement que l'apoptose y est inhibée - les cellules cancéreuses sont immortelles ?

M. Aubry, vous avez parlé des échographies intra-utérines ; j'ai lu que certains spécialistes déconseillent la mode des photographies prénatales en 3D, qui pourraient présenter des inconvénients pour le fœtus soit du fait du temps d'exposition prolongé, soit du fait de trop de puissance. Pouvez-vous nous en dire un mot ?

Nathalie Milion :

Je rappelle que l'apoptose est le suicide de la cellule.

Madjid Boutemeur :

C'est un programme que la cellule enclenche pour terminer son cycle. Il y a beaucoup de phénomènes qu'on découvre aujourd'hui quand on tire sur une cellule et qui déclenchent l'apoptose. Au GANIL par exemple, certains radiobiologistes ont observé qu'il y a des cellules saines éloignées qui déclenchent l'apoptose parce qu'une cellule voisine a déclenché son apoptose. Il y a un phénomène de cohérence : la cellule comprend que la cellule d'à-côté se suicide et se dit : «Si elle se suicide, je n'ai plus à être là non plus».

Face à la complexité de ces phénomènes, l'hadronthérapie est une balistique lourde. C'est en fin de compte : «*One shot, one dead*». Quand vous touchez l'ADN d'une cellule, vous cassez les deux bras d'un coup, et elle n'a donc même pas le temps d'entrer en apoptose car elle se nécrose tout de suite. Vous la cassez en profondeur, comme avec un coup de marteau. C'est un avantage de l'hadronthérapie par rapport à la radiothérapie, puisqu'on évite des réparations non souhaitées. On rejoint presque le laser sur ce point.

Nathalie Milion :

Donc, ce n'est pas un suicide, mais un meurtre !

Madjid Boutemeur :

Exactement.

Nathalie Milion :

Venons-en aux ultrasons avec l'échographie. Il me semble avoir surtout entendu les échographistes dire que l'échographie n'était pas un spectacle mais avant tout un outil.

Jean-François Aubry :

Il y a eu une polémique l'an dernier autour d'une

publicité Philips qui mettait en avant les propriétés diagnostiques de son tout nouvel échographe en montrant une image 3D de fœtus. Le seul intérêt du 3D en diagnostic prénatal est la détection des fentes labiales (becs-de-lièvre). Avec le 3D, on voit la surface de la peau et on ne peut pas passer à côté d'une fente labiale, ce qui permet de prévoir dès la naissance une intervention chirurgicale qui pourra être pratiquée au plus tôt et qui ne laissera aucune trace.

Il est clair qu'un échographe n'est pas un jouet et qu'il vaut mieux éviter d'aller dans des centres qui se sont spécialisés dans ce type d'imagerie et d'où les parents ressortent avec une cassette vidéo 3D temps réel où ils peuvent voir leur bébé bouger.

Il n'a pas été mis en évidence de risque avec les trois voire quatre échographies de suivi de la grossesse, mais il est évident que plus on expose le fœtus aux ultrasons, plus le risque d'effets éventuels augmente. On a vu que si l'on utilise des ultrasons de très forte intensité, on peut brûler les tissus, mais les puissances qu'on utilise en thérapie sont dix millions de fois plus fortes que celles qu'on utilise en imagerie. L'échographie 3D a donc son intérêt si c'est un médecin qui la pratique et si elle entre dans le cadre des examens prévus pendant la grossesse.

Le danger des cabinets spécialisés en 3D est qu'ils ne disposent pas nécessairement de personnel très qualifié. Déjà, faire une image 3D prend un certain temps - plus que pour faire une série de coupes -, puis, si au montage, on s'avise que l'image n'est pas terrible, on recommencera une deuxième, voire une troisième fois afin de pouvoir donner aux parents un bon film, et là, on commence à envoyer beaucoup d'ultrasons. Je ne le recommanderais donc pas aux parents. Cela leur fait plaisir, mais c'est jouer un peu avec le feu, même si rien n'a été prouvé sur les séquelles potentielles des ultrasons. Cela dit, j'ai un fils qui a neuf mois maintenant, et lors d'une séance d'échographie prénatale, le médecin avait fait une image 3D - pas un film - et je dois avouer que c'est agréable pour les parents, touchant même, parce qu'on y reconnaît bien son bébé.

Il n'y a pas eu de révolution diagnostique avec le 3D temps réel, sauf éventuellement sur le cœur. La possibilité de voir, en 3D temps réel, les pulsations cardiaques, les valves, a un intérêt médical.

Dans le cadre de la «compétition» entre les trois techniques non invasives présentée par notre sympathique animatrice, n'y a-t-il pas une exclusivité des ultrasons dans le traitement des calculs rénaux et biliaires ?

Jean-François Aubry :

Pour les calculs, la technique est un peu différente. Dans le cas des tumeurs, on envoie des ondes ultrasonores pendant trois secondes quasiment en continu, ce qui représente dix millions de périodes, et on chauffe les tissus. Pour détruire les calculs rénaux, on envoie une

onde impulsionnelle de 1 000 bars - soit mille fois la pression atmosphérique, ce qui est énorme -, qui va venir comprimer le calcul. Ensuite, on va détendre le calcul avec une pression de - 1 000 bars, et là, il va se casser en deux. Donc pour les thérapies antitumorales, il s'agit d'un effet thermique, tandis que pour les calculs, il s'agit d'un effet mécanique, un coup de marteau très bref qui casse le calcul en deux. Le calcul étant très dense - comme les os -, on le détecte très facilement par ultrasons : l'onde se propage dans le milieu et on a une réflexion très intense sur le calcul, un point brillant. On tire et on le casse en deux, puis on détecte les deux fragments et on vient les recasser en deux, et ainsi de suite.

C'est donc une application parfaite pour les ultrasons, mais apparemment, les lasers peuvent le faire aussi.

Serge Mordon :

EDAP Technomed a vendu des lasers pendant longtemps pour cette application.

Comme il faut une voie d'abord, ce n'est peut-être pas le meilleur outil. Il faut monter une fibre jusqu'au calcul et, une fois au contact du calcul, on peut l'éclater sans problème. La technique ultrasonore me paraît quand même préférable.

Nathalie Milion :

Le mot de la fin, M. Mordon, sur l'avenir. Quel est le but ultime, le «Graal» du laser ?

Serge Mordon :

Bonne question...

Nathalie Milion :

N'y a-t-il plus rien à découvrir ?

Serge Mordon :

Je suis chercheur et je trouve sincèrement que c'est peut-être le plus beau métier du monde parce que tous les jours, il y a du nouveau. Comme je l'ai dit, j'ai commencé il y a 25 ans, et 25 ans plus tard, je reste toujours étonné car cet outil va au-delà de ce que j'avais pu imaginer. Mais je pense que mes collègues, dans leur domaine, vont dire exactement la même chose.

Ce que je peux dire sur l'évolution, c'est que, lorsque j'ai débuté, un laser médical faisait la taille d'un congélateur ; il y a 15 ans, il faisait encore la taille d'un réfrigérateur ; depuis 5 ans, il fait la taille d'un ordinateur, et aujourd'hui, on travaille sur des lasers qui vont avoir la taille d'un stylo. Notre problématique aujourd'hui est d'ordre réglementaire parce que ce type de laser est tellement petit qu'il peut disparaître, et ce qui coûte cher, c'est la pile pour alimenter le laser plus que le laser lui-même.

Un autre versant dans mon activité au sein de mon laboratoire est le travail sur l'imagerie. Quand j'ai commencé à faire de la recherche, on faisait un peu d'endoscopie depuis quelques années, et les endoscopistes avec qui je travaillais me disaient : «Lorsque nous parlions de

l'endoscopie, on se moquait de nous en disant que cela ne servirait à rien». Aujourd'hui, au CHU de Lille - et pas que dans ce CHU -, on utilise des capsules endoscopiques, qui se présentent comme une gélule de 9 mm de diamètre et d'environ 20 mm de long, qu'on fait avaler au patient. On met en place un holter (enregistreur) que le patient va porter pendant sept heures ; il peut aller se promener, faire ses courses... Au bout des sept heures, il revient, on lui enlève le holter, qui a tout enregistré, de sa cavité buccale à son anus. On peut ainsi voir dans l'intestin grêle, ce qui est impossible avec l'endoscopie qui ne remonte pas jusque-là, et donc y détecter des pathologies. C'est une société israélienne, Given Imaging, qui commercialise ces capsules endoscopiques.

C'est peut-être encore de la fiction, mais on aura des capsules endoscopiques pilotables - pourquoi pas même par satellite -, et lorsqu'on repérera une anomalie, on sera capable de stopper la capsule et de lui faire effectuer une biopsie. On peut même imaginer y associer le traitement.

Je suis donc très optimiste.

Nathalie Milion :

Avant de passer la parole à M. Boutemur, je voudrais simplement préciser que vous pourrez voir très prochainement, au musée des Arts et Métiers, dans l'aile qui est actuellement en travaux, des lasers prêtés par l'université d'Orsay.

Amélie Zanetti :

Entre autres, il y aura une dizaine de lasers, dont des lasers de recherche qui proviennent de l'Institut d'optique d'Orsay, mais aussi des lasers qu'on retrouve dans des objets de la vie quotidienne comme les lecteurs DVD, les lecteurs de codes-barres, etc.

Serge Mordon :

J'ai essayé de vous obtenir un laser médical, je ne sais pas si cela a marché.

Amélie Zanetti :

Oui, mais il paraît qu'un laser à épilation est une très grosse machine, donc on n'arrive pas à le caser !

Nathalie Milion :

M. Boutemur, le mot de la fin également. Le projet Etoile est pour 2010.

Madjid Boutemur :

Oui. Nous n'en sommes qu'au début de ces applications pour la médecine. Aujourd'hui, on utilise la physique des particules, ou physique des hautes énergies, pour aller sonder les premiers instants de l'Univers. C'est le transfert de cette compréhension vers le médical, de la compréhension de l'interaction d'une particule avec une particule - je parle d'une particule précise à l'intérieur

d'un atome. Aujourd'hui on l'utilise un peu comme un marteau pour aller casser une cellule, mais je suis certain qu'en France, dans le futur, l'hadronthérapie sera banalisée comme la radiothérapie aujourd'hui. Mieux encore, je pense que, dans un avenir proche (10-15 ans), on pourra, avec le phénomène d'interaction particule-matière, un peu comme le laser, aller demander à une particule, ou à une molécule à l'intérieur d'une particule, de changer son comportement. Ce n'est pas de la science-fiction, puisque cela se pratique déjà pour certaines maladies rares où des cellules ne fabriquent pas une enzyme ou n'absorbent pas une protéine, et où l'on va aller «secouer» ces cellules avec des rayonnements et provoquer leur remise en marche : on la dérange un peu, donc elle essaye de se réparer, et finalement elle revient à son état normal. C'est un domaine complètement neuf pour ces applications et le transfert vers le médical.

Nathalie Milion :

M. Aubry, la barrière de la boîte crânienne va bientôt tomber grâce à vous !

Jean-François Aubry :

On l'espère ! Pour ce qui est de l'avenir des ultrasons, un grand nombre de techniques se développent.

Les échographes classiques ont fait d'énormes progrès au niveau de la qualité d'image ; il y a des modalités supplémentaires qui s'ajoutent maintenant, sur lesquelles on travaille dans notre laboratoire et dans d'autres équipes, notamment l'élastographie qui consiste à palper à distance les tissus avec des ultrasons, comme si le médecin venait palper les tumeurs à l'intérieur des tissus, ce qui donne une image de l'élasticité des tissus. C'est en plein essor.

Pour tout ce qui est thérapie, cela fait une dizaine d'années maintenant que des patients ont été traités. Quasiment tous les organes vont devenir accessibles aux ultrasons.

J'aimerais conclure sur une remarque, que j'ai trouvée exceptionnelle de recul, faite par des étudiants que j'avais encadrés en licence première année. J'encadrais des cycles de conférences et ces étudiants étaient chargés de faire un exposé sur, justement, les traitements des cancers et les différentes techniques. Ils ont parlé de radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie - mais pas des ultrasons ! -, et ils ont conclu en disant que la science faisait d'énormes progrès en termes de thérapie des cancers, mais que le plus important restait la prévention par une bonne hygiène de vie. Notamment ils militaient activement pour l'arrêt du tabac auprès de leurs camarades, et j'ai trouvé que c'était faire preuve d'un grand recul, alors qu'on leur demandait de travailler sur les différents modes de thérapie, que de voir que l'important demeure la prévention.

Nathalie Milion :

Merci messieurs. Bonne soirée à tous.