



HAL
open science

Les Ultrasons peuvent-ils soigner ?

C. Baron

► **To cite this version:**

C. Baron. Les Ultrasons peuvent-ils soigner ?. L'Interdisciplinarité - Voyages au delà des disciplines, 2022. hal-04389749

HAL Id: hal-04389749

<https://hal.science/hal-04389749>

Submitted on 15 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

COMMENT LES ULTRASONS PEUVENT-ILS SOIGNER ?

Cécile Baron

Les ultrasons* sont des ondes mécaniques. Cela signifie que les particules de matière du milieu traversé par une onde ultrasonore sont mises en vibration et que cette vibration se propage de proche en proche. La fréquence des vibrations ultrasonores est comprise entre 20 kilohertz (kHz) et 10 térahertz (THz). Les ultrasons se propagent plus ou moins vite selon le milieu traversé et interagissent avec les interfaces séparant deux milieux différents en transmettant et en réfléchissant une partie de leur énergie. Comme pour n'importe quelle onde, ces interactions avec le milieu traversé se traduisent par des effets mécaniques et thermiques.

Les ultrasons peuvent-ils aider à soigner le cancer ? Ces ondes mécaniques sont déjà utilisées en imagerie médicale, avec l'échographie comme application la plus connue. Comme ils se propagent plus ou moins vite selon les tissus traversés, ces interactions peuvent se traduire en propriétés mécaniques et thermiques permettant aux médecins d'établir des diagnostics. Mais les ultrasons basse intensité pourraient également avoir des vertus curatives en contrant l'action de métastases et en rééquilibrant la balance osseuse. Biologistes, mécaniciens, acousticiens et cliniciens travaillent donc ensemble pour élaborer dispositif expérimental.

Les ultrasons : du diagnostic à la thérapie

Parmi les applications médicales des ultrasons, la plus connue est l'échographie. Cette modalité d'imagerie diagnostique, très utilisée notamment en obstétrique, consiste à reconstruire les contours des organes internes à partir des échos générés lorsque les ultrasons rencontrent la frontière entre deux tissus différents.

Mais les ultrasons renseignent également sur les propriétés mécaniques des tissus biologiques qu'ils traversent. Ainsi, par exemple, la vitesse des ultrasons est sensible à la porosité du tissu osseux et, sur ce principe,

santé
ultrasons
imagerie
acoustique
modélisation

des dispositifs ultrasonores ont été développés pour le diagnostic de l'ostéoporose (altération du squelette qui peut provoquer des fractures).

Les dispositifs ultrasonores présentent des avantages stratégiques pour les applications cliniques, avec un enjeu particulier en pédiatrie. Outre leur caractère non-invasif, non-irradiant et non ionisant, ils sont peu onéreux et portables, ce qui permet d'envisager un traitement au lit du patient. S'ils sont mis en œuvre essentiellement comme outil de diagnostic, les ultrasons peuvent également être utilisés comme vecteur thérapeutique. Il existe deux grands groupes d'ultrasons aux objectifs thérapeutiques distincts.

Le premier groupe concerne les ultrasons focalisés de haute intensité, destinés à léser des tissus pathologiques. Ils sont utilisés, par exemple, pour l'ablation de tumeurs, le traitement du glaucome ou celui de maladies neurologiques, telles que la maladie de Parkinson. Dans ce cas, les effets générés par l'interaction des ultrasons avec les tissus sont des effets thermiques. L'énergie apportée par les ultrasons est absorbée par le tissu et convertie en chaleur. L'élévation de température provoquée, si elle dépasse un certain seuil, brûle les tissus pathologiques.

Le second groupe est constitué des ultrasons non focalisés de faible intensité, qui permettent de régénérer ou de restructurer les tissus biologiques. Dans ce cas, seul l'effet mécanique est recherché. Concernant la régénération osseuse, l'effet des ultrasons de basse intensité (UBI) a été découvert dans les années 1950 pour le traitement des fractures osseuses. Cette découverte a alimenté une littérature prolifique et des dispositifs cliniques ont été développés et com-

mercialisés suite à l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA, États-Unis) en 1994.

Observés cliniquement, les effets de la stimulation ultrasonore de la régénération osseuse demeurent néanmoins mal maîtrisés car mal compris, et soulèvent la controverse. Pourtant, tout porte à croire que l'utilisation des UBI fournirait un vecteur thérapeutique pertinent et innovant, notamment dans le traitement des métastases osseuses, aussi bien en oncologie* adulte que pédiatrique. Comprendre pour mieux soigner voilà la motivation des travaux présentés ici.

Mécanotransduction ultrasonore du tissu osseux

Le principe est simple, les ultrasons étant des ondes mécaniques et l'os un tissu vivant mécanosensible, il doit donc être sensible aux ultrasons. L'os se remodèle en permanence grâce à un équilibre subtil entre l'action des différentes cellules osseuses : les ostéoclastes* grignotent l'os (résorption osseuse*) tandis que les ostéoblastes* forment de l'os nouveau (apposition osseuse*). Ce remodelage* permanent permet à l'os de grandir, de s'autoréparer et de s'adapter à son environnement mécanique en ajustant sa densité et sa géométrie. C'est ce phénomène qui explique, par exemple, la perte de masse osseuse des astronautes après un long séjour dans l'espace en apesanteur : en l'absence de pesanteur, les os n'ont pas à supporter le poids du corps et allègent leur structure. Les os se résorbent alors plus qu'ils ne se reconstruisent. C'est pour cette raison que les astronautes doivent pratiquer régulièrement

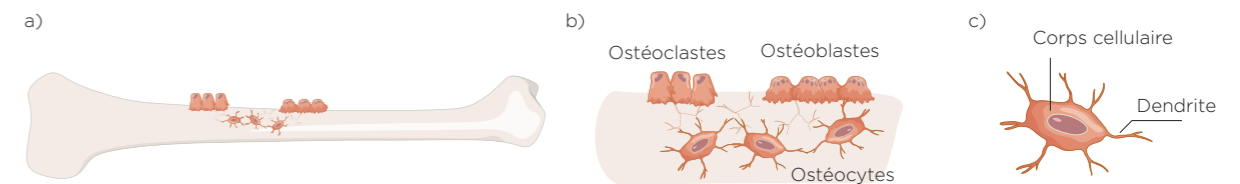


Figure 1. Principe du remodelage osseux. a) à l'échelle de l'os ; b) à l'échelle du tissu osseux ; c) à l'échelle de la cellule.

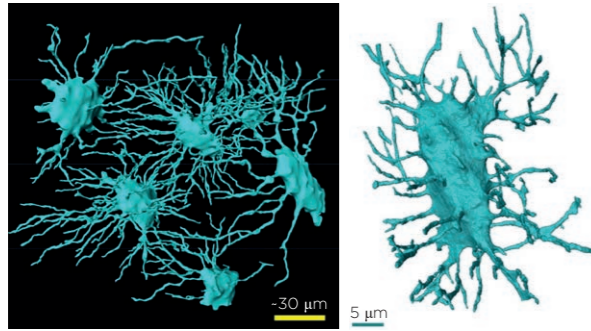


Figure 2. Images d'ostéocytes obtenues par tomographie aux rayons X synchrotron (avec la permission de F. Peyrin).

de l'exercice physique, afin de compenser cette potentielle perte de masse osseuse et maintenir la solidité de leurs os.

Le processus biologique qui se cache derrière ces observations s'appelle la mécanotransduction*, c'est-à-dire la traduction d'un stimulus mécanique en réponse biologique. Ce phénomène est largement étudié depuis les années 1990 en analysant les effets du chargement mécanique induit par l'activité physique quotidienne (marche, course etc.). Ces études ont conduit à l'identification des cellules-pilotes de la mécanotransduction que sont les ostéocytes*, véritables chefs d'orchestre de l'activité des ostéoclastes et ostéoblastes (figure 1). Les ostéocytes sont des cellules incluses dans la matrice osseuse (figure 2), qui se développent au sein d'un système de cavités interconnectées (comprenant des « lacunes » et des « canalicules »). Ces cellules sont toutes reliées entre elles. Les corps cellulaires sont dans les lacunes et les dendrites (prolongements vers les cellules voisines) se situent dans les canalicules, qui traversent la matrice.

Ces dendrites sont sensibles aux stimuli mécaniques, particulièrement lorsque le fluide interstitiel qui les entoure est mis en mouvement, exerçant ainsi une action mécanique sur les dendrites. Les sollicitations mécaniques liées à l'activité quotidienne sont cycliques (le mouvement se répète à des fréquences comprises entre 1 et 10 Hz, 1 à 10 pas par seconde), et il a été démontré que lorsque l'intensité de l'action méca-

nique dépasse un seuil, les ostéocytes déclenchent une réponse biologique de remodelage osseux.

Dans le cas des ultrasons, la vibration des particules de matière est beaucoup plus rapide (plusieurs milliers, voire millions d'oscillations par seconde) que lors de sollicitations physiologiques. Mais on peut tout de même concevoir que l'interaction de ces ondes mécaniques avec le tissu osseux induise un phénomène de mécanotransduction.

Le projet SUBITO

Afin d'avancer dans la compréhension du phénomène de mécanotransduction ultrasonore du tissu osseux, le projet SUBITO (Stimulation Ultrasonore Basse Intensité pour la Thérapie Osseuse) a été lancé. L'objectif thérapeutique choisi est le traitement des métastases osseuses. En effet, les cellules tumorales provoquent un déséquilibre du remodelage osseux, qui entraîne l'apparition de métastases osseuses généralement ostéolytiques (plus de destruction de l'os que de reconstruction). L'idée est donc d'utiliser les UBI et leur potentiel régénérant pour contrer l'action des métastases et rééquilibrer localement la balance osseuse.

L'enjeu du projet est de créer une passerelle interdisciplinaire entre deux communautés : celle des biologistes, observateurs de cellules et maîtres des dosages protéiques ; et celle des mécaniciens comportementalistes du tissu osseux à toutes les échelles.

L'objectif commun est de décrypter la cascade d'événements depuis la stimulation ultrasonore à l'échelle du tissu jusqu'à la réponse biologique à l'échelle de la cellule. Dans ce projet, deux volets ont été développés. Le premier volet concerne un modèle numérique multiphysique (acoustique et mécanique) pour simuler l'interaction des UBI avec le tissu osseux, dans une configuration de stimulation proche de l'*in vivo*, et quantifier les stimuli mécaniques induits à l'échelle cellulaire. Le second volet concerne un modèle expérimental *in vitro* pour comprendre l'interaction des UBI avec les cellules osseuses (ostéoblastes humains) en culture et observer leur réponse biologique à la stimulation ultrasonore.

Pour élaborer le modèle numérique, on se place dans la situation d'une stimulation appliquée sur la partie centrale d'un os long (fémur, radius, fibula, etc.), composée essentiellement d'os cortical, qui présente une faible porosité vasculaire (également appelé « os compact »). On réalise une coupe transversale (plan perpendiculaire à l'axe de l'os) de cet os long pour développer un modèle numérique 2D (figure 3). L'os cortical est un milieu poreux à différentes échelles. Deux niveaux de porosité sont pris en compte dans cette étude : la porosité vasculaire contenant les vaisseaux sanguins et la porosité lacuno-canaliculaire contenant les ostéocytes. La porosité vasculaire peut être reconstruite à partir d'images de haute résolution obtenues avec des rayons X. En revanche la porosité lacuno-canaliculaire est plus difficile à imager sur l'ensemble de la surface considérée, car il faut trouver un compromis entre la résolution de l'image (taille du pixel) et le champ de vision. Sa reconstruction géométrique dans le modèle numérique générerait un nombre de points de calcul très grand, impliquant des temps et une puissance de calcul prohibitifs. Nous avons donc eu recours à un modèle de poro-élasticité, qui permet de représenter un matériau constitué de fluide (dans les pores) et de solide (autour des pores). En appliquant une excitation ultrasonore de même type que celle délivrée par les dispositifs commerciaux (ultrasons pulsés de fréquence 1 MHz) au niveau du tissu, le modèle numérique fournit une évaluation de l'action mécanique qui s'exerce au voisinage des dendrites des ostéocytes.

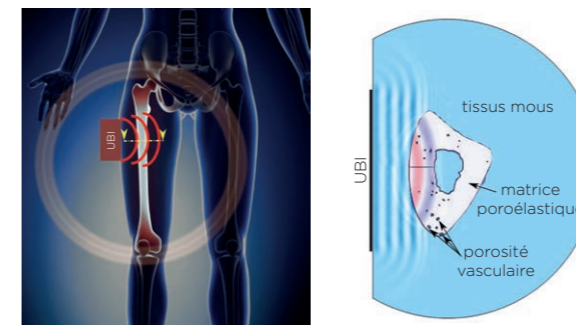


Figure 3. Modèle numérique *in vivo* de stimulation ultrasonore de la régénération osseuse. a) Configuration *in vivo*. b) Modèle numérique 2D.

Les résultats obtenus indiquent que ce type de stimulation génère des niveaux de sollicitation mécanique qui dépassent le seuil établi pour le chargement physiologique, ce qui confirme que les stimuli mécaniques induits par les ultrasons sont susceptibles de déclencher une réponse biologique de remodelage osseux.

Pour le modèle expérimental, des ostéoblastes humains issus de trois donneurs d'âges différents (15, 46 et 63 ans) ont été soumis à une stimulation ultrasonore dans un incubateur pendant 5 jours et comparés à une population test qui a passé 5 jours dans l'incubateur, mais sans stimulation ultrasonore (figure 4). L'activité cellulaire (viabilité, prolifération et différenciation) est évaluée à l'aide de dosages et de marquages. Par ailleurs, grâce à la microscopie à force atomique*, les modifications des propriétés mécaniques des cellules osseuses induites par la stimulation ultrasonore sont caractérisées à l'échelle nanoscopique. Ainsi, nous avons constaté que le jeu de paramètres ultrasonores utilisé par les dispositifs commerciaux influence la réponse cellulaire, aussi bien biologique que mécanique. Les cellules osseuses stimulées sont significativement plus nombreuses que les populations témoins et forment des cristaux de minéral, signe de régénération osseuse potentielle. Par ailleurs, les propriétés mécaniques du noyau des cellules sont modifiées par l'apport d'UBI. Il est intéressant de remarquer que la réponse mécanique est plus significative pour les ostéoblastes issus de donneur jeune. Cette première observation va dans le sens d'un intérêt particulier du traitement ultrasonore, pour des patients jeunes.

Une récente modélisation numérique du dispositif expérimental a permis de cibler des points sensibles pour mener une analyse pertinente des résultats : le contrôle de la dose acoustique délivrée aux cellules et sa répartition spatiale méritent une réflexion particulière. Dans ce but, un bouchon absorbant adapté aux boîtes de culture a été développé pour éliminer les effets parasites susceptibles de modifier de façon incontrôlable la stimulation initiale. Par ailleurs, une attention particulière est portée à l'homogénéité spatiale de la stimulation, afin que toutes les cellules contenues dans la boîte de culture soient sollicitées de façon équivalente et que l'analyse statistique de la réponse cellulaire soit la plus représentative possible.

Conclusion et perspectives

Ce projet est né du constat que la stimulation ultrasonore de la régénération osseuse avait été abordée essentiellement par des biologistes et des cliniciens qui, faute d'expertise en acoustique ultrasonore, mettaient en œuvre des protocoles expérimentaux très différents et difficilement comparables. Ces disparités dans les conditions d'étude peuvent expliquer en partie les résultats contrastés publiés dans la littérature, qui soulèvent la controverse sur l'efficacité du traitement. C'est pourquoi l'interaction des biologistes avec des acousticiens est essentielle pour avoir une analyse critique pertinente de l'état de l'art sur le sujet. Le dialogue entre les deux disciplines permet une approche maîtrisée de bout en bout. L'apport des mécaniciens est fondamental pour avancer dans l'identification des stimulations mécaniques multi-échelles susceptibles de déclencher une réponse cellulaire et faire le lien avec ce qui est observé sous chargement ultrasonore. Grâce à ces collaborations interdisciplinaires, des protocoles expérimentaux biologiques, mécaniques et acoustiques ont été développés. La pluralité du consortium a également permis d'articuler efficacement des modèles numériques et des modèles expérimentaux pour optimiser les paramètres et guider l'analyse des observations.

Les développements de ce projet appliqués aux cellules osseuses peuvent être adaptés à l'étude de l'interaction des ondes ultrasonores avec d'autres types de cellules (neuronales, endothéliales, musculaires etc.) ou des micro-organismes (levures, virus, bactéries) ouvrant des perspectives thérapeutiques inédites.

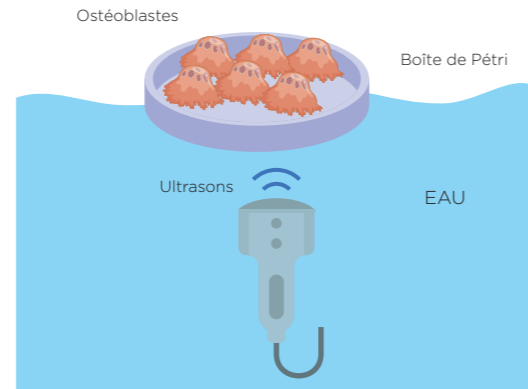


Figure 4. Dispositif expérimental de stimulation ultrasonore *in vitro*.

Bibliographie

- E. LECOMTE - *Attaque ciblée contre le cancer*, Science & Santé n°3, mai-juin 2011.
- Y. CORNILLIER - *L'INSERM en orbite*, Science & Santé n°27, septembre-octobre 2015.
- F. PEYRIN *et al.* - *Synchrotron Radiation CT from the micro to nanoscale for the investigation of bone tissue*, Proceedings of SPIE, Vol. 8506, Conference on Developments in X-Ray Tomography VIII, San Diego, CA, 2012.

Apposition osseuse. Création de matrice osseuse.

Barrière hémato-encéphalique. Barrière physiologique entre la circulation sanguine et le système nerveux central. La barrière hémato-encéphalique protège le cerveau des substances toxiques et des micro-organismes pathogènes qui circulent dans le sang.

Cavitation. Création, croissance et oscillation voire implosion de bulles formées lorsqu'un liquide est soumis à une dépression.

Mécanotransduction. Réaction biologique à une sollicitation mécanique.

Microscopie à force atomique. Méthode qui permet d'effectuer la nanopalpation des cellules.

Oncologie. Spécialité médicale d'étude, de diagnostic et de traitement des cancers.

Ostéoblastes. Cellules osseuses responsables de l'apposition osseuse*.

Ostéoclastes. Cellules osseuses responsables de la résorption osseuse.

Ostéocytes. Anciens ostéoblastes inclus dans la matrice osseuse et responsables de la mécanotransduction osseuse.

Remodelage osseux. Action combinée de résorption et apposition de matrice osseuse.

Résorption osseuse. Destruction de matrice osseuse.

Ultrasons. Ondes acoustiques de fréquence supérieure au domaine audible.

