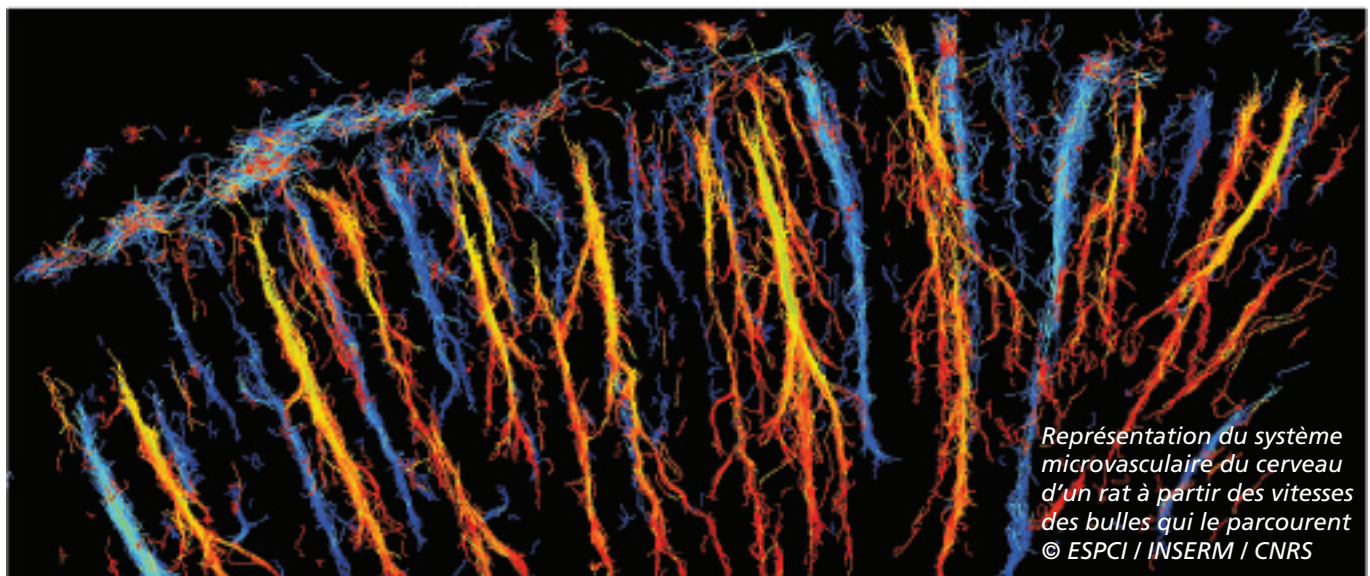


COMMUNIQUÉ DE PRESSE / ESPCI / 25 NOVEMBRE 2015

Imagerie biomédicale à résolution microscopique : la révolution des ultrasons

Une équipe de physiciens et de neurobiologistes de l'ESPCI ParisTech dirigée par Mickaël Tanter, directeur de recherche Inserm (Institut Langevin, CNRS, Inserm), vient de franchir une étape déterminante vers l'imagerie médicale très haute résolution utilisant des ondes ultrasonores. Les chercheurs sont parvenus à rendre compte de l'activité vasculaire du cerveau d'un rat *in vivo* et de manière non invasive, avec une résolution bien meilleure que n'importe quelle technique existante. Loin de l'échographe standard, la technique s'inspire plutôt de la super résolution optique (FPALM) qui avait été récompensée du Prix Nobel de Chimie 2014. Leurs travaux, publiés dans la prestigieuse revue *Nature*, constituent une véritable révolution pour l'imagerie biomédicale, en offrant la première technique d'imagerie microscopique permettant de voir en profondeur dans les tissus. Les applications potentielles sont immenses, de la détection précoce de tumeurs cancéreuses à d'autres pathologies cardiovasculaires et neurologiques.



Accéder aux détails microscopiques de la matière vivante représente encore aujourd'hui un défi difficile à relever. Quelle que soit la technique utilisée, les chercheurs se heurtent à un obstacle de taille : plus la longueur d'onde est petite, plus l'absorption et la diffusion des ondes dans les tissus sont importantes, diminuant le pouvoir de pénétration du signal. Il faut donc choisir entre pouvoir de pénétration et résolution de l'image. Pourtant depuis une vingtaine d'années des progrès considérables ont été réalisés en imagerie par ultrasons particulièrement adaptée à l'imagerie préclinique et clinique, dont l'équipe de Mickaël Tanter est une des pionnières. Ces scientifiques ont mis au point un échographe ultra-rapide, qui équipe déjà de nombreux hôpitaux dans le monde. Mais cette fois, ils ont poussé la technique encore plus loin, atteignant une résolution spatiale inégalée en imagerie médicale : celle du

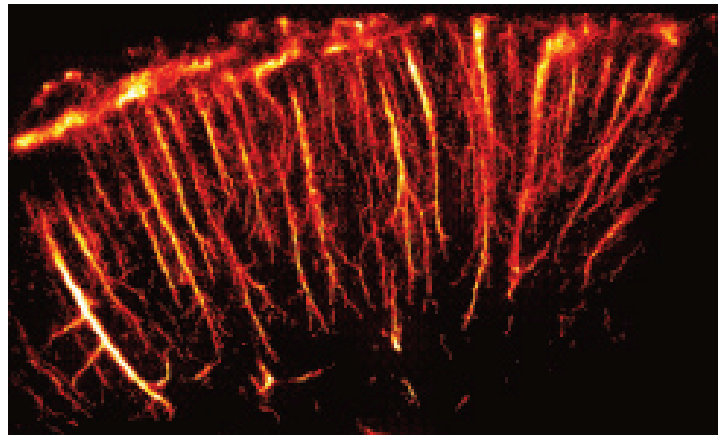
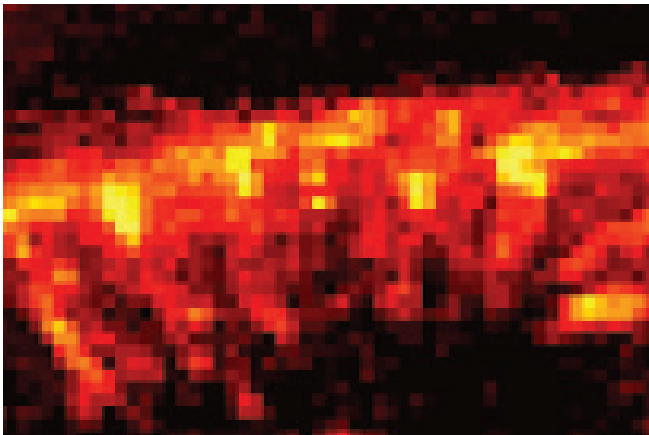
micromètre (1 millième de millimètre).

Tout commence en 2009, lorsque Mickaël Tanter donne une conférence sur l'imagerie par ultrasons aux Etats-Unis et assiste à la présentation d'une nouvelle technique de microscopie optique à fluorescence avec une résolution meilleure que la limite de diffraction, barrière pourtant supposée infranchissable. L'invention de cette technique optique vaudra d'ailleurs à ses inventeurs le Prix Nobel de Chimie en 2014. Le chercheur français comprend que le concept des opticiens et chimistes américains, limité à une imagerie de surface, pourrait être transposé dans le monde des ondes ultrasonores en utilisant un des échographes ultrarapides de son laboratoire. Dès son retour en France, il propose à son collègue Olivier Couture, chercheur CNRS dans son équipe, de s'en inspirer pour développer leur propre technique à base d'ultrasons.



Les chercheurs décident alors d'utiliser un agent de contraste, ici des microbulles de 3 µm de diamètre déjà employées dans le domaine médical. Après plusieurs années de recherche en collaboration avec une équipe de neurobiologie (ESPCI/CNRS) dirigée par Zsolt Lenkei, directeur de Recherche Inserm, ils parviennent à injecter ces multitudes de microbulles dans une veine d'un rat. La cadence ultrarapide d'acquisition de 5000 images par seconde permet d'extraire de manière très précise le signal individuel provenant de chaque microbulle du bruit de l'ensemble des signaux rétrodiffusés. Leurs positions uniques peuvent alors être localisées individuellement par ultrasons avec une précision micrométrique lors de leur passage dans le cerveau.

En retraçant la position exacte de chaque bulle à chaque instant, les chercheurs ont réussi à reconstituer une cartographie complète du système vasculaire cérébral du rat vivant en quelques dizaines de secondes. Les détails sont tels qu'ils peuvent dissocier des vaisseaux sanguins séparés de quelques micromètres, alors que la résolution était jusqu'ici de l'ordre du millimètre et limitée par la diffraction. Plus encore, la vitesse d'écoulement du sang est également mesurée très précisément à chaque instant avec une très grande dynamique allant de quelques dizaines de centimètres par seconde dans les gros vaisseaux jusqu'à moins d'1mm/s dans les plus petits vaisseaux du système vasculaire.



Imagerie de l'activité vasculaire cérébrale du rat *in vivo*. À gauche, l'image obtenue par Doppler à ultrasons, soumise à la limite de diffraction, à droite, l'image déduite de la localisation des microbulles. Le gain en résolution est supérieur à 20. © ESPCI / INSERM / CNRS

Des applications directes

Le gain en résolution est énorme, d'un facteur 20 en moyenne, d'autant plus que la technique est non invasive et rapide ce qui est très important pour le confort du patient. « *Nous pensons être à l'aube d'une nouvelle révolution dans le domaine de l'imagerie médicale, confie Mickaël Tanter. En quelques dizaines de secondes, nous pouvons déjà recueillir des millions de signatures de nos microbulles et atteindre des résolutions microscopiques à plusieurs centimètres de profondeur. Nous pensons pouvoir encore accélérer cette technique pour réaliser ces images en une à deux secondes ouvrant ainsi la voie à l'imagerie fonctionnelle en super-résolution* ».

La technique sera prochainement évaluée sur l'homme, en particulier pour visualiser la micro-vascularisation hépatique chez des patients atteints de tumeurs du foie, ou encore pour l'imagerie trans-crânienne très haute résolution du réseau vasculaire cérébral chez l'adulte. Les applications potentielles sont très nombreuses, y compris la détection précoce de cancers dont la micro-vascularisation est à ce jour impossible à détecter. En fait n'importe quel organe pourra être imagé en 3D à l'échelle microscopique, via un appareil très peu volumineux.

Alors que la plupart des techniques actuelles de microscopie s'appuient sur des approches optiques limitées à une imagerie en surface, ce sont finalement les ultrasons qui viennent résoudre pour la première fois la question de l'imagerie microscopique en profondeur dans les organes.

C. Errico, J. Pierre, S. Pezet, Y. Desailly, Z. Lenkei, O. Couture & Mickaël Tanter, Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep in vivo super-resolution vascular imaging, **Nature**, 2015

doi:10.1038/nature16066

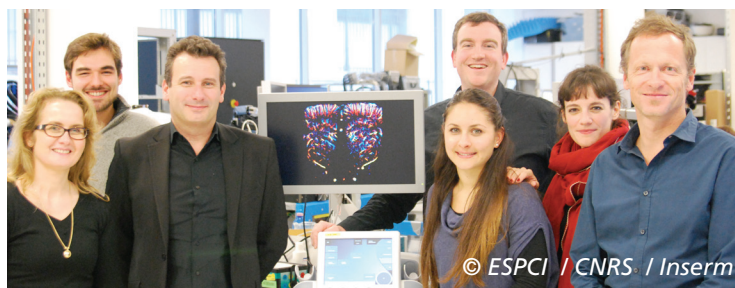
Contacts :

Chercheur : Mickaël Tanter, mickael.tanter@espci.fr

Kévin Lamothe, chargé de communication
06 74 42 58 50 - kevin.lamothe@espci.fr

Priscille Rivière, Responsable adjointe du service presse Inserm
01 44 23 60 97 - priscille.riviere@inserm.fr

Équipes de Recherche



Équipe Physique des Ondes pour la Médecine

L'équipe « Physique des Ondes pour la Médecine » (Inserm U979/CNRS UMR 7587/ESPCI) est une équipe de physiciens spécialisés dans le domaine de la physique des ondes pour l'imagerie et la thérapie biomédicale. Les chercheurs y développent actuellement de nouvelles techniques et appareils innovants pour l'imagerie médicale et la thérapie extracorporelle basées en particulier sur l'utilisation d'ondes ultrasonores. Pour cela, ils ont été amenés à réaliser plusieurs systèmes d'imagerie ultrasonores uniques au monde qui leur permettent de valider ces nouvelles approches de l'expérience fondamentale en laboratoire jusqu'à l'expérimentation clinique au lit du patient. Considérée comme une équipe de premier plan international dans le domaine de l'interface physique/médecine, elle a introduit plusieurs innovations majeures dans le domaine de l'imagerie et de la thérapie par ultrasons (échographie ultrarapide 2D et 3D, imagerie quantitative de la dureté des organes, mais aussi l'imagerie fonctionnelle de l'activité cérébrale par ultrasons,...).

Équipe Dynamique et structure neuronale

L'Equipe de Zolt Lenkei, directeur de recherche Inserm à l'ESPCI-ParisTech (ESPCI-CNRS UMR8249), s'intéresse aux effets des cannabinoïdes sur la structure et la connectivité neuronale, et leur rôle dans la pathogenèse des maladies neuropsychiatriques.

Afin d'avoir accès à une meilleure résolution de la dynamique neuronale et grâce à leurs collaborations interdisciplinaires alliant physiciens biologistes, les chercheurs de l'équipe de Zolt Lenkei développent de nouvelles méthodes d'imagerie : ils explorent les « quantum dots », la microscopie optique à super-résolution, et l'imagerie fonctionnelle du cerveau entier par échographie ultrarapide à l'échelle microscopique.

Institutions

ESPCI

L'ESPCI est un endroit unique, au cœur de Paris, où se conjuguent enseignement, recherche et innovation.

L'école, se démarque par sa formation scientifique de haut niveau, pluridisciplinaire, fortement adossée à une Recherche d'excellence et de renommée internationale, alliant science fondamentale et ouverture vers les applications et l'innovation. Elle forme chaque année 90 élèves-ingénieurs, recrutés parmi les meilleurs. Elle dispense une formation originale en physique, chimie et biologie, basée sur la recherche et les travaux pratiques.

Elle est reconnue dans le monde entier pour l'excellence de sa Recherche fondamentale et appliquée, génératrice d'innovations pour l'industrie.

C'est une école d'ingénieurs de la Ville de Paris fondée en 1882. Pépète de l'enseignement français, elle compte 6 Prix Nobel depuis sa création et est l'une des 2 meilleures écoles d'ingénieurs françaises au classement de Shanghai. Elle attire de plus en plus de candidats, et ses ingénieurs et ingénieurs-docteurs constituent un excellent vivier pour dynamiser les départements R&D des grands groupes industriels, ou alimenter la recherche fondamentale académique.

Inserm

Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et du ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. L'Inserm est le seul organisme public français dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine et se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies, des plus fréquentes aux plus rares. Avec un budget 2014 de 989 M€, l'Inserm soutient près de 300 laboratoires répartis sur le territoire français. L'ensemble des équipes regroupe près de 15 000 chercheurs, ingénieurs, techniciens, gestionnaires, hospitalo-universitaires, post-doctorants...

