

Télé-médecine

Piloter un microvéhicule dans les artères : tel est l'exploit que des chercheurs sont parvenus à réaliser. Une première!

Par Eric Hamonou

Le "Voyage fantastique" devient réalité

On se rappelle peut-être *Le Voyage fantastique*, ce joli film d'anticipation réalisé il y a quarante ans par Richard Fleischer, qui narrait l'odyssée d'un sous-marin miniature envoyé dans les artères d'un malade pour y liquider un caillot de sang impossible à opérer. Eh bien, il s'agissait effectivement d'anticipation! Car cet exploit, une équipe de médecins et de roboticiens canadiens l'a réalisé *in vivo* : en mars dernier, ils ont introduit, puis piloté un microvéhicule dans les artères d'un porc. Une fantastique première mondiale.

Même méthode, même but, mêmes difficultés... Vraiment, la première canadienne a tout de la prouesse mise en scène en 1966 par Hollywood. A une différence près : Raquel Welch ni d'ailleurs aucun

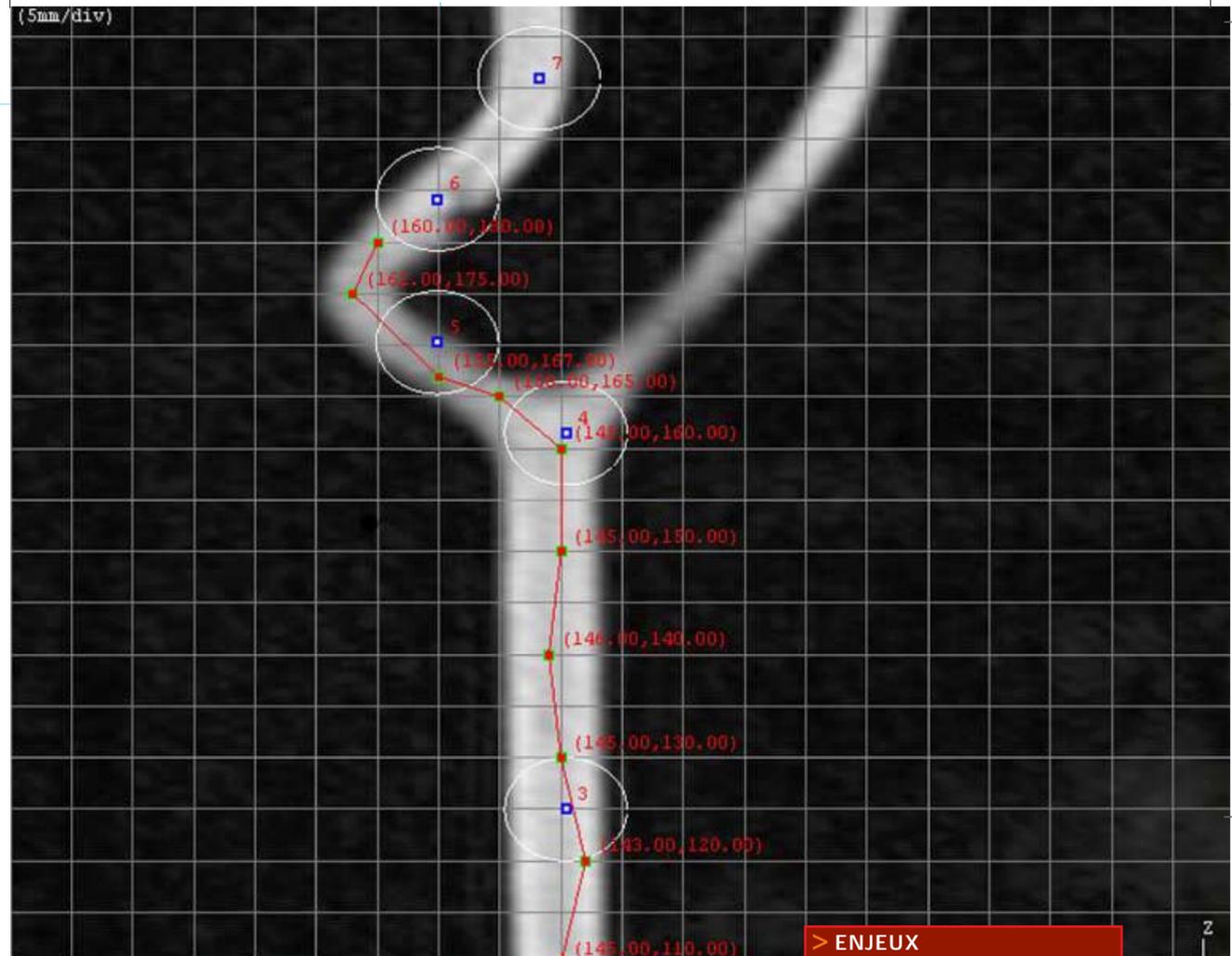
être humain ne font partie de l'équipage. Car ce n'est pas en rétrécissant un sous-marin classique que l'équipe de Sylvain Martel, chercheur au laboratoire de nanorobotique de l'école polytechnique de Montréal, a réussi son "voyage fantastique".

UNE PETITE BILLE AIMANTÉE

En réalité, le véhicule que lui et son équipe ont conçu se présente sous la forme d'une petite bille de métal, alliage de chrome et d'acier, d'un diamètre de 1,5 mm et pesant un peu plus d'un centième de gramme. Assez petite, donc, pour circuler dans des artères de taille moyenne comme la carotide (dont le diamètre est d'environ 4 mm), mais pas assez pour explorer, comme dans le film, des vaisseaux mesurés en dizaines de

micromètres, voire des capillaires de 7 micromètres... Mais ce n'est qu'un début. Car Sylvain Martel estime déjà possible de réduire la taille de la bille à "2 micromètres, moyennant quelques adaptations de la technique employée pour la diriger". Le vrai défi, en fait, se situant ici au niveau du pilotage.

(5mm/div)



▲ Injectée dans une artère, une microbille de 1,5 mm de diamètre est téléguidée par ordinateur et circule ainsi à l'intérieur du corps jusqu'à atteindre la cible déterminée.

< Déjà, en 1966, le film *Le Voyage fantastique* imaginait des médecins miniatures naviguant dans le corps d'un patient.

Car c'est là l'autre grande différence entre fiction et réalité : le "sous-marin" canadien n'est pas autonome, mais contrôlé et déplacé de l'extérieur. La bille - inerte - est en effet forgée dans un matériau dit ferromagnétique, qui lui permet de s'aimanter lorsqu'elle est plongée dans un champ magnétique. En faisant varier l'intensité et la direction de ce champ, il devient alors possible de la piloter dans toutes les directions. Dit comme cela, ça semble facile. En réalité, les choses sont bien sûr plus complexes. Et pour

cause : diriger la bille à l'intérieur d'un corps exige de générer un champ magnétique suffisamment fort, tout en contrôlant sens et intensité dans les trois dimensions... Complexe, mais pas impossible. Car n'est-ce pas ce que permettent justement les appareils d'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui servent à observer certains tissus et, notamment, à y déceler des tumeurs?

Et voilà l'idée géniale des chercheurs canadiens : introduire une bille capable de s'aimanter dans le corps d'un cochon se trouvant lui-même dans un IRM. Car alors, on fait d'une pierre trois coups : on peut voir la bille, la propulser et la diriger. →

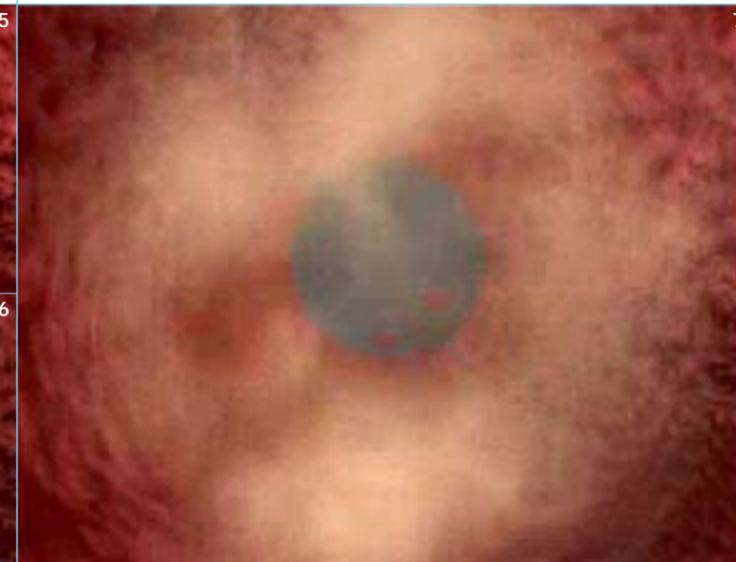
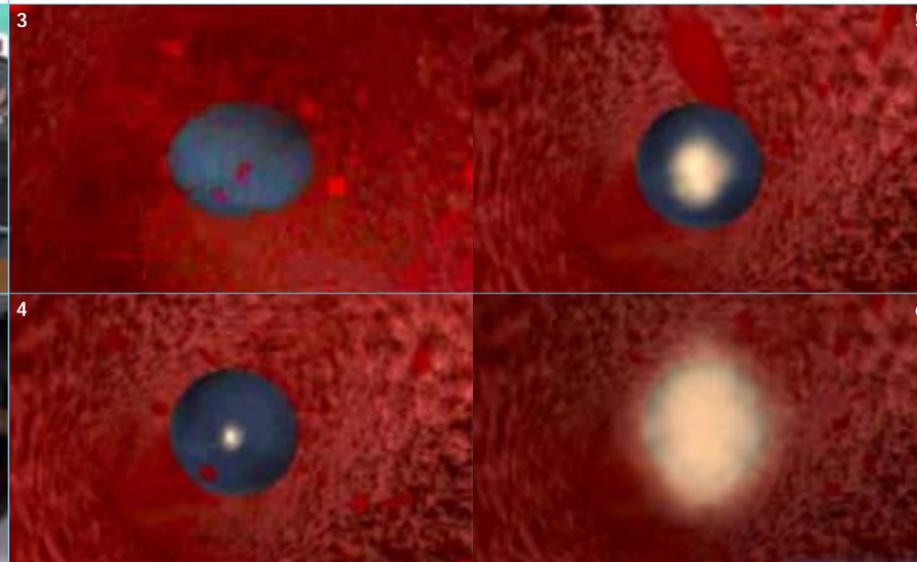
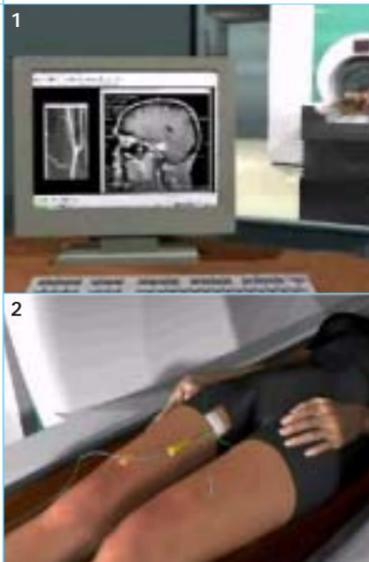
> ENJEUX

L'efficacité d'un médicament dépend autant, sinon plus, de la manière dont on l'administre que de la molécule qui est administrée. La chimiothérapie, par exemple, serait totalement efficace contre les cellules cancéreuses si l'on pouvait en augmenter très fortement les doses. Problème : libérées dans l'ensemble du corps, de telles doses auraient des effets secondaires désastreux pour l'organisme. C'est pourquoi les chercheurs redoublent d'efforts pour trouver des modes d'administration les plus ciblés possibles. Ce qui offrirait, par la même occasion, une seconde chance à de nombreuses molécules ayant des effets curatifs reconnus mais qui ne sont toutefois pas utilisées du fait, encore une fois, de leurs effets secondaires.

fondamental > ROBOTIQUE

Le traitement par microbille en 7 étapes

Après l'expérimentation animale, voici le scénario proposé par l'équipe de Sylvain Martel. La scène se passe dans une salle d'examen IRM (1). Le personnage principal subit un scanner qui permet, notamment, d'observer l'intérieur de ses artères. Par un cathéter posé dans sa cuisse (2), on fait pénétrer la microbille de polymère, chargée de nanoparticules métalliques et du médicament *ad hoc*. Une fois à l'intérieur, elle est téléguidée grâce au champ magnétique de l'IRM jusqu'à sa cible (3 et 4). Il ne reste alors plus qu'à commander la libération de la substance active (5 et 6). Et nous avons là un "happy end" (7).



< Selon Sylvain Martel, à l'origine du projet, dans cinq ans, sa technique pourrait permettre de soigner les tumeurs.

la densité du sang et son débit. Du coup, c'est l'ordinateur qui tient la barre : "A intervalles réguliers, le logiciel contrôleur lit la position de la bille, calcule la distance à laquelle elle se trouve du prochain point de contrôle et calcule la force à appliquer pour l'y propulser en tenant compte de sa vitesse et du flux sanguin", explique Martin Mankiewicz.

Et le robot n'a pas failli : les dix allers-retours prévus dans la carotide de l'animal ont pu être effectués à une vitesse de pointe frôlant les 40 km/h sans que la bille ne se perde une seule fois ! Les chercheurs ont

plus ciblée, mais également moins risquée (voir encadré). Par exemple, la bille pourrait servir de goupillon pour artère, afin de dégager une section obstruée. Ou bien, au contraire, boucher les principales artéριοles qui alimentent les tumeurs pour priver celles-ci d'oxygène et de nourriture et, finalement, les amoindrir. Sylvain Martel imagine même des coursiers capables de livrer des médicaments dans les endroits les plus inaccessibles. Il s'agirait alors de placer à l'intérieur de chaque bille une substance active, à libérer une fois le colis arrivé à bon port. On pourrait ainsi obtenir des concentrations localisées de principes actifs, en évitant la dilution dans tout l'organisme et les effets secondaires : ce qui limite précisément l'efficacité de la chimiothérapie.

Mais attention, "l'idée n'est pas de remplacer ce traitement, mais d'en augmenter l'efficacité grâce au ciblage des tumeurs qui n'ont pas encore produit de métastases", indique Sylvain Martel. Car pas question, avec cette méthode, d'aller détruire des cellules isolées. On ne peut cibler que ce qu'on peut voir, et la taille minimale requise pour qu'une

tumeur soit détectable à partir d'un examen IRM est, selon l'expert, "d'un millimètre", ce qui représente déjà des centaines de milliers de cellules cancéreuses.

LIBÉRER UN MÉDICAMENT

Concrètement, la stratégie retenue par l'équipe consiste à utiliser des microbilles en polymère biodégradable remplies d'une substance antitumorale et de nanoparticules d'un alliage de fer et de cobalt. Ces dernières, en plus de conférer les propriétés ferromagnétiques indispensables pour les manœuvrer, peuvent servir, une fois la cible atteinte, à déclencher la libération du médicament en faisant fondre l'enveloppe de plastique. Car ces particules ont le pouvoir d'échauffer leur environnement direct de plusieurs degrés lorsqu'elles sont soumises à des ondes radio. Sachant que des tests *in vitro* ont déjà commencé, on saura bientôt si la réalité a rejoint la fiction. Mais une chose est déjà certaine : la possibilité que, d'ici à quelques années, le traitement de certains cancers passe par l'injection intraveineuse d'un missile téléguidé n'appartient plus au seul domaine de l'imagination.

LABORATOIRE DE NANOROBOTIQUE/LEPM

UNE ARME DE PLUS DANS LA GUERRE CONTRE LA TUMEUR

La microbille conçue à Montréal n'est qu'une arme de l'arsenal antitumoral parmi tant d'autres : il existe ainsi des armes téléguidées (comme celles des Canadiens) ou équipées de "têtes chercheuses". Reste qu'elles sont encore loin d'être tout à fait opérationnelles. Ce qui n'est pas le cas des missiles autonomes de première génération qui ont d'ores et déjà atteint la dernière phase des essais cliniques. Concrètement, il s'agit de simples charges de médicaments enfermées à l'intérieur de liposomes (des capsules à membrane lipidique), qui sont

reconnues par le système immunitaire comme des corps étrangers et qui, du coup, sont conduites dans le foie pour y être digérées par les macrophages. Le médicament y est ainsi concentré et libéré du simple fait de l'action du système immunitaire. Parfait quand on veut traiter un cancer hépatique... mais pas quand la cible est un autre organe. Dans ce cas, il s'agit de rendre les missiles furtifs pour qu'ils échappent au système immunitaire et atteignent leur cible. C'est ici l'ambition des missiles autonomes de deuxième génération à la surface desquels les cher-

cheurs vont greffer des nanomolécules de polymère servant de camouflage. Et l'on parle d'ores et déjà de missiles de troisième génération, furtifs et capables de détecter leurs cibles. Cependant, de telles armes sophistiquées présentent un gros défaut : nombre d'entre elles se perdent en cours de route ou libèrent leur contenu prématurément... au risque de provoquer des dommages collatéraux. Un comble quand c'est justement ce qu'elles cherchent à éviter. On comprend ici mieux l'intérêt de disposer d'armes que l'on puisse suivre et contrôler activement.



→ Reste que piloter la bille sans en perdre le contrôle n'est pas une mince affaire. Que le champ magnétique soit trop intense, et la bille dépasse alors son objectif, au risque de se perdre dans le dédale des artères... C'est arrivé plus d'une fois lors des

La vitesse de la microbille dans la carotide du porc a frôlé les 40 km/h

tests *in vitro*, même si Martin Mankiewicz, informaticien de l'équipe, précise que "la bille a été récupérée à chaque fois". Pour éviter de telles erreurs de navigation, la parade consiste à recalculer en permanence la trajectoire de la bille et à ajuster la force de propulsion en tenant compte des contraintes physiologiques telles que

même réussi à l'extraire en fin d'expérience en la dirigeant vers un cathéter muni d'un aimant. Mission accomplie ! Et c'est pour la médecine une véritable avancée. Car, comme dans le film de Richard Fleischer, voilà qu'il devient possible de diagnostiquer ou même de soigner des maladies de manière non seulement