

Applications médicales des champs électriques

Lluís M. Mir

CNRS, UMR 8203, Université Paris-Sud, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France
luismir@igr.fr

Les applications médicales des champs électriques couvrent une grande gamme d'applications. La présentation recadre ces applications puis se focalise dans les applications des impulsions courtes et ultracourtes, mais intenses, qui modifient la perméabilité des cellules, *in vitro* et *in vivo*. Les modifications de la structure des membranes exposées à ces impulsions commencent à être abordées par des méthodes numériques, la taille de l'objet incriminé (5 nanomètres) empêchant son observation directe. Mais la perturbation de la membrane est surtout connue à cause des conséquences sur le transport de molécules à travers la membrane des cellules, aussi bien dans le sens de la pénétration de molécules exogènes (médicaments, marqueurs fluorescents, acides nucléiques, ...) que de la fuite de molécules de la cellule. Ces conséquences ont été exploitées pour mettre au point des nouveaux traitements car, avec des impulsions électriques appropriées (durée 100 microsecondes, nombre 8, voltage dépendant de la géométrie des électrodes et des cellules ou des tissus à traiter, mais de l'ordre de 1000 V/cm), la perméabilisation est transitoire et réversible, et n'affecte pas la viabilité des cellules.

Ainsi l'électrochimiothérapie antitumorale est un nouveau traitement des tumeurs solides qui consiste en l'injection d'un vieux médicament anticancéreux (la bléomycine, qui a des difficultés pour rentrer dans les cellules) et des impulsions électriques perméabilisantes sur l'ensemble de la masse tumorale. Ce traitement mis au point par mon équipe est très efficace, très sûr, peu coûteux et il est en train de disséminer en Europe où il est pratiqué en routine dans 80 centres anticancéreux. Les essais cliniques actuels de ce traitement ciblent les tumeurs profondes très délicates et difficiles à traiter comme les métastases osseuses. Un dérivé de ce procédé consiste à perméabiliser en excès (« irréversiblement ») les tumeurs ce qui conduit également à la mort des cellules tumorales. Cependant, alors que l'électrochimiothérapie tue sélectivement les cellules qui se divisent et donc préserve les tissus normaux qui environnent la tumeur solide, l'électroporation « irréversible » tue toutes les cellules, tumorales ou saines. Un autre procédé dérivé consiste à utiliser des acides nucléiques (ADN, ARN) au lieu de médicaments. Les impulsions électriques sont différentes compte tenu des caractéristiques physico-chimiques de ces molécules, mais le taux de transfert peut être très élevé : ceci nous a conduit à développer une méthode de thérapie génique qui n'a pas besoin de virus défectifs. Cette méthode est alors beaucoup plus sûre que les méthodes virales, et les essais cliniques se multiplient également pour étudier ses possibilités dans différentes voies thérapeutiques, voire dans le cadre de la vaccination anti-infectieuse ou antitumorale.

Finalement, la présentation inclut les perspectives qui sont offertes par des impulsions électriques ultracourtes (durée de 10 nanosecondes, c'est-à-dire 10 milliardièmes de seconde) mais très intenses 10 à 100 kV/cm et qui sont au cœur de l'activité de recherche actuelle du laboratoire. Même ultracourtes, ces impulsions peuvent perméabiliser la membrane des cellules, ce qui pourrait ramener aux applications précédentes. Cependant elles peuvent aussi perméabiliser les membranes de l'intérieur des cellules ce qui ouvre des possibilités de modification de la physiologie des cellules qui sont encore à explorer. Ces impulsions posent de nouvelles questions quant aux mécanismes au

niveau moléculaire de la perméabilisation des cellules, mais en même temps constituent un nouvel outil pour étudier ces mécanismes : leur durée est compatible avec les durées de calcul des simulations effectuées avec l'approche de la dynamique moléculaire. Cette situation permet alors de comparer l'expérience numérique, via le calcul avec des superordinateurs, avec l'expérience biologique avec des cellules ou des vésicules lipidiques exposées aux impulsions électriques.