

**Compte rendu de la séance académique
du mardi 28 janvier 2025**

La présidente Nathalie Fournier ouvre la séance à 14 h 30.

Elle présente les excuses de nos confrères : Christian Bange, Jean-François Duchamp, Christian Dumas, Jacques Fayette, Dominique Gonnet, Jacques Hochmann, Jean-Marie Lafont, Philippe Lebreton, Jean-Paul Martin, Denis Reynaud, Jean-François Reynaud et Marguerite Yon-Calvet.

Nathalie Fournier annonce ensuite différents événements :

- Célébrations du 250^{ème} anniversaire de la naissance d'Ampère
« **Demain, un monde électrique** », 30 janvier à 15 h, à l'ENS de Lyon.
- Mercredi 19 février 2025 à 11 h, visite de l'exposition « Zurbarán, réinventer un chef-d'œuvre » au Musée des Beaux Arts.
- Réunion CNA, 28 janvier à 16 h 15.
- Remise du prix Ernest Brasseaux, mardi 18 mars.

Le secrétaire général adjoint de la classe des lettres, Claude Prudhomme, donne lecture du compte-rendu de la séance du 21 janvier.

La présidente présente ensuite la conférencière du jour :

Chantal Andraud est une chimiste ayant fait ses études à l'université Blaise Pascal à Clermont-Ferrand ; elle a soutenu une thèse d'état en 1987 à Paris 6. Elle est directrice de recherche au CNRS au laboratoire de chimie de l'ENS Lyon, laboratoire qu'elle a rejoint en 1991 et dirigé de 2011 à 2020. Elle est Docteur *honoris causa* de l'université Polytechnique de Bucarest.

Son activité de recherche concerne la chimie organique et la spectroscopie optique et a donné lieu à de très nombreuses publications.

Sa conférence d'aujourd'hui a pour sujet :

« La chimie moléculaire au service de la biologie et de la défense ».

La présidente, avant de laisser la parole à la conférencière, s'interroge sur le mot moléculaire qui apparaît pour la première fois en 1674 et que l'on retrouve dans le dictionnaire de l'Académie française en 1835.

Au cours de sa conférence, Chantal Andraud nous montre comment on peut synthétiser des molécules chimiques ayant des propriétés d'absorption lumineuse et de fluorescence, avec des applications dans différents domaines.

En s'appuyant sur le phénomène d'optique non linéaire d'absorption à deux photons, il est possible en effet d'exciter certaines molécules dont la fluorescence se révélera quand elles

retrouveront leur état initial. L'intérêt de cette technique tient en grande partie à la possibilité de n'exciter que des volumes de substances extrêmement faibles (de l'ordre du micron³), ce qui donne une très grande résolution.

Dans une seconde partie, la conférencière envisage quelques applications de ce système d'absorption à deux photons :

1/ en imagerie biologique, la molécule sonde, administrée par voie intraveineuse, est révélée au niveau cérébral par la fluorescence induite par un rayonnement laser infrarouge (les longueurs d'onde infrarouge sont intéressantes car peu absorbées par les tissus vivants). Ceci permet de visualiser de manière très fine les vaisseaux sanguins et notamment d'étudier l'angiogenèse tumorale.

2/ microfabrication d'objets divers en réalisant des photo-polymérisations sur des résines ; il s'agit d'une véritable impression en 3 D à l'échelon microscopique (exemples : microsculptures de quelques dizaines de microns, microvalves pour des études de microfluidique, modèles de porosité pour la barrière hémato-encéphalique).

3/ dispositifs de limitation optique ayant pour but de protéger des éléments sensibles variés contre les rayonnements lasers (dispositifs militaires, rétines des personnels). Ces dispositifs filtrants doivent répondre instantanément aux rayonnements lasers et être immédiatement réversibles.

En conclusion, le champ d'application de ces modifications moléculaires par l'absorption biphotonique est extrêmement varié et fait l'objet d'études très élaborées.

La présidente remercie chaleureusement la conférencière pour sa très savante communication et bien que, s'estimant peu compétente, ouvre la

Discussion académique :

Question de notre consœur Nathalie Fournier : à propos du premier domaine d'application à l'imagerie biologique, peut-on envisager de l'utiliser en imagerie médicale et passer de la souris à l'homme ?

Réponse : bien que la microscopie à fluorescence à absorption à deux photons soit prometteuse chez le petit animal tel que le rongeur, la transition vers des applications humaines se heurte à des défis, tels que la toxicité potentielle des colorants fluorescents et des considérations éthiques. Toutefois, le porc semble plus adapté comme modèle en raison de similitudes cérébrales, suggérant une voie potentielle pour faire progresser les techniques d'imagerie vers des applications humaines.

Questions de notre confrère Alain Cozzone :

1/ Pouvez-vous nous rappeler la différence qui existe entre fluorescence et phosphorescence ? Est-ce bien dans la durée de vie de la réponse après excitation ?

Réponse : fluorescence et phosphorescence sont des types de luminescence issus respectivement d'états excités singulet et triplet vers l'état singulet fondamental.

La phosphorescence présente une durée de vie de luminescence beaucoup plus longue (de l'ordre de la microseconde), contre une durée de vie de l'ordre de la picoseconde pour la fluorescence, car la phosphorescence correspond à une transition interdite de spin (entre états triplet et singulet).

2/ Vous nous indiquez qu'en imagerie médicale, l'utilisation des photons de grande longueur d'onde permet une meilleure pénétration dans les tissus. Une autre technique permet d'avoir un résultat similaire. Il s'agit de l'hadronthérapie par des ions carbone. Pouvez-vous comparer ces deux techniques ?

Réponse : l'hadronthérapie est une méthode innovante de radiothérapie pour le traitement du cancer, tandis que l'imagerie biologique est une technique permettant d'imager, par exemple le système vasculaire autour de la tumeur dans le cas du cancer. Ce sont donc des techniques complémentaires.

Question de notre consœur Marie-France Joubert : où en est-on de la photothérapie dynamique ?

Réponse : la photothérapie dynamique est une méthode prometteuse dans le traitement du cancer qui utilise l'irradiation lumineuse de photosensibilisateurs pour produire des espèces réactives de l'oxygène et détruire les cellules cancéreuses.

Elle est déjà utilisée en routine pour traiter des lésions précancéreuses et certains cancers superficiels comme les carcinomes ou la macula par irradiation monophotonique. Des succès ont été également obtenus pour vaincre d'autres types tumeurs (cerveau, prostate). Cependant, dans ce cas, la lumière visible ou proche UV utilisée a une faible pénétration dans les tissus, limitant son efficacité aux tumeurs superficielles.

L'absorption à deux photons apporte des avancées significatives par rapport à l'absorption à un photon, puisque les photons infrarouges pénètrent plus profondément dans les tissus, permettant de traiter des tumeurs internes ou profondes. D'autre part, l'excitation très localisée limite les dommages aux tissus environnants, réduisant ainsi les effets secondaires. Cependant, cette technique est toujours en phase de recherche et reste encore limitée par son coût et son accessibilité.

Questions de notre confrère Joseph Remillieux :

1/ l'imagerie est-elle invasive ?

Réponse : l'imagerie biologique par microscopie de fluorescence excitée par absorption à deux photons est considérée comme non invasive dans la majorité des applications, du fait de plusieurs caractéristiques :

- Excitation localisée : l'absorption à deux photons se produit uniquement au point focal du laser. Cela réduit l'excitation hors point focal et minimise les dommages aux tissus environnants.
- Utilisation de longueurs d'onde infrarouges : ces longueurs d'onde pénètrent plus profondément dans les tissus tout en induisant moins de photodommages et de phototoxicité comparativement aux longueurs d'onde UV ou visibles utilisées dans d'autres techniques.
- Réduction de la phototoxicité : grâce à l'excitation restreinte au plan focal, cette technique limite les effets secondaires tels que le photoblanchiment et la destruction des cellules vivantes, ce qui est crucial pour l'imagerie in vivo.

Cependant, bien que non invasive dans son principe, l'introduction de fluorophores ou sondes fluorescentes dans les tissus peut nécessiter des manipulations invasives, selon le type d'échantillon et l'application envisagée.

2/ L'imagerie est-elle applicable à l'homme ?

Réponse : au-delà de l'absorption à deux photons, d'une façon générale, l'imagerie biologique par microscopie de fluorescence est prometteuse pour l'homme, en particulier pour le diagnostic médical (détection d'anomalies cellulaires et tissulaires), pour la surveillance thérapeutique (évaluation de l'efficacité des traitements en observant les changements dans les tissus ou cellules cibles).

Cependant, des défis subsistent, d'où la nécessité de poursuivre les recherches pour optimiser ces technologies en vue d'une utilisation clinique plus large.

3/ Quelles sont les fréquences laser nécessaires ?

Réponse : en microscopie de fluorescence par absorption à deux photons, les fréquences et puissances laser utilisées sont adaptées pour maximiser l'excitation tout en minimisant les dommages aux échantillons. Les longueurs d'onde utilisées pour exciter les fluorophores se situent généralement dans la gamme du proche infrarouge dans une des fenêtres de transparence des milieux biologiques. Cette plage permet une meilleure pénétration dans les tissus et réduit la diffusion lumineuse. La longueur d'onde exacte dépend du fluorophore utilisé.

Les lasers utilisés sont des lasers femtosecondes (impulsions ultracourtes) avec des durées typiques inférieures à 50-100 femtosecondes. Ces impulsions permettent une intensité lumineuse instantanée élevée tout en maintenant une puissance moyenne modérée pour éviter les dommages aux échantillons. Les puissances moyennes des lasers sont généralement de quelques centaines de milliWatts.

Ces caractéristiques permettent une excitation localisée et efficace, réduisant les effets secondaires tels que la phototoxicité et le photoblanchiment, tout en offrant une résolution tridimensionnelle adaptée à l'imagerie biologique.

Questions de notre confrère Philippe Blanc-Benon :

1/ Avez-vous pensé à utiliser vos lentilles de Fresnel en microfluidique ?

Réponse : les lentilles n'ont pas été utilisées en microfluidique. Elles représentent seulement un modèle de microlentille pour des applications en optique, telles que des microobjectifs pour appareil photo, etc.

2/ Avez-vous pensé à une utilisation en photoacoustique ?

Nous avons, par microimpression tri-dimensionnelle par absorption à deux photons en utilisant un processus de photopolymérisations, pu obtenir un réseau de cristaux photoniques UV. Leur utilisation en photo-acoustique reste à discuter.

3/ Visualisation d'écoulement oscillant ?

Réponse : bien que la microfabrication par absorption à deux photons ne soit pas directement utilisée pour la visualisation d'écoulements oscillants, elle pourrait être adaptée pour fabriquer des dispositifs ou structures facilitant cette application. La visualisation d'écoulements oscillants peut reposer sur des techniques telles que l'injection de colorants fluorescents, capables de suivre les mouvements du fluide.

Des microstructures pourraient être créées dans le canal d'écoulement pour interagir avec le fluide et produire des signaux détectables. L'absorption à deux photons peut exciter des marqueurs fluorescents intégrés aux structures ou au fluide, permettant une observation précise des mouvements. Les conditions expérimentales (type de résine, géométrie des canaux) devraient être optimisées pour s'adapter aux échelles micrométriques et aux dynamiques d'écoulement.

Après cette discussion académique très fournie, la présidente remercie une nouvelle fois la conférencière et lève la séance à 16 heures.

Robert BOIVIN
Secrétaire général de la classe des sciences