

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

PROPOSITION DE SUJET DE THESE

SIGLE ET NOM DU LABORATOIRE : LABORATOIRE D'IMAGERIE BIOMEDICALE (LIB)

NOM DE L'EQUIPE : DEVELOPPEMENT D'IMAGERIE ET DE THERAPIE CIBLEE POUR LE CANCER ET L'INFLAMMATION (IT2D)

DIRECTEUR DE THESE : LORI S. BRIDAL

ADRESSE : 15 RUE DE L'ECOLE DE MEDECINE, 75006 PARIS

TITRE DE LA THESE :

EVALUATION PAR IMAGERIE PHOTOACOUSTIQUE DE L'EFFET PHOTOTHERMIQUE LOCAL DE NANOPARTICULES : TOMOGRAPHIE 3D DE TISSUS TUMORAUX ET CONVERSION LUMIERE CHALEUR A L'ECHELLE CELLULAIRE.

CO-DIRECTION : FLORENCE GAZEAU

EQUIPE DU CO-ENCADRANT : MSC MED

LABORATOIRE : LABORATOIRE MATIERE ET SYSTEMES COMPLEXES (MSC) UMR 7057 UNIVERSITE PARIS CITE / CNRS

CO-ENCADRANT EVENTUEL : JEROME GATEAU

EQUIPE DU CO-ENCADRANT : IT2D

LABORATOIRE : LIB

PRESENTATION DU SUJET

1. le contexte scientifique du projet ;

La thérapie photo-thermique (TPT) est une approche thérapeutique émergente basée sur un ciblage des tissus tumoraux par l'accumulation de nanoparticules optiquement absorbantes, suivi d'une illumination laser continue induisant la conversion de l'énergie lumineuse en énergie thermique et une hyperthermie des tissus au niveau des nanoparticules. La thérapie est efficace lorsque l'élévation de température locale est suffisante pour obtenir la mort cellulaire ou une modulation du micro-environnement tumoral en association à un traitement complémentaire¹⁻³, tel que la chimiothérapie, la radiothérapie et/ou l'immunothérapie. L'efficacité de la TPT repose en partie sur une accumulation suffisante des nanoparticules dans les tissus tumoraux (cellules tumorales et/ou stroma)⁴ et un contrôle de leur distribution et de leur efficacité photothermique dans la tumeur et dans les tissus sains. Quelle que soit la voie d'administration, l'accumulation des nanoparticules dans les tissus tumoraux présente une grande variabilité et n'est actuellement pas prédictible⁵ selon le type de tumeur. Une imagerie de guidage de la thérapie⁶ pour évaluer la distribution spatiale des particules dans les tissus à traiter et l'impact sur l'efficacité du traitement est donc souhaitable afin de proposer un traitement personnalisé.

Ecole Doctorale 393
Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

www.ed393.upmc.fr

Contact : magali.moulie@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

L'imagerie photoacoustique (IPA) est une modalité émergente⁷ qui combine lumière et ultrasons pour cartographier les absorbeurs optiques en profondeur dans les tissus (quelques centimètres) avec une grande résolution (~0.1 millimètre). L'IPA est basée sur l'effet photoacoustique : les structures optiquement absorbantes chauffent localement le milieu environnant lorsqu'elles sont excitées avec une impulsion lumineuse, conduisant à une émission d'ondes ultrasonores proportionnelles à l'absorption. Des images d'IPA réalisées successivement à plusieurs longueurs d'onde optiques permettent de séparer des absorbeurs ayant des spectres d'absorption différents, par démixage spectral. L'IPA est donc particulièrement adaptée pour cartographier la distribution de nanoparticules utilisées en TPT. Le groupe photoacoustique du Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB) a très récemment développé une méthode de tomographie 3-D combinant simultanément imagerie IPA et ultrasonore⁸ et permettant d'obtenir des images volumétrique de grande qualité. Cette méthode a pour le moment été démontrée in vitro et à une seule longueur d'onde d'excitation optique, au cours de la thèse de Clément Linger (2021-2024). Elle a le potentiel de produire une imagerie in vivo pour la localisation d'absorbeurs optiques (détectés par IPA) relativement aux structures anatomique (visualisés par imagerie US).

Les travaux menés au cours de la thèse de Théotim Lucas (2019-2023), en collaboration entre les équipes du LIB et l'équipe MSC Med du Laboratoire Matière et Systèmes complexes (MSC), ont permis la mise au point d'une méthode de spectrométrie photoacoustique quantitative⁹ permettant de caractériser le pouvoir absorbant de solutions de nanoparticules utilisées en TPT. Ces travaux ont par ailleurs montré que l'IPA avait le pouvoir de quantifier, de façon reproductible, le pouvoir chauffant des nanoparticules sans avoir recours à des mesures classiques d'augmentation de température à l'échelle macroscopique qui présentent une grande variabilité¹⁰. En outre, l'IPA donne accès à une mesure de l'échauffement local (point chaud autour des nanoparticules de quelques micromètres) plutôt que macroscopique. Cet échauffement local est important pour la thérapie TPT car il peut induire des effets ciblés aux échelles cellulaires au-delà d'une hyperthermie globale des tissus.

Le but de ce sujet de thèse est d'étudier le pouvoir photothermique de nanoparticules optiquement absorbantes à l'échelle tissulaire et à l'échelle cellulaire, en utilisant l'imagerie et la spectroscopie photothermique.

2. les questions posées ;

Deux questions sont posées pour ce travail de thèse :

- 1) L'imagerie photoacoustique 3D permet-elle de cartographier la distribution spatiale de nanoparticules dans des tissus tumoraux in vivo et à terme de prédire la distribution de l'efficacité thérapeutique dans ces tissus ?
- 2) La spectrométrie photoacoustique quantitative permet-elle d'évaluer le pouvoir de chauffe local des nanoparticules thérapeutique à l'échelle locale (point chaud) ?

3. les sources de données et les méthodes qui seront utilisées ;

Les données utilisées seront des données expérimentales, acquises avec des dispositifs expérimentaux disponibles au LIB et à MSC Med pour l'essentiel.

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'École de Médecine 75006 Paris

www.ed393.upmc.fr

Contact : magali.moulic@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

L'imagerie photoacoustique et ultrasonore 3D seront développées à partir d'un scanner existant⁸ au LIB. Dans un premier temps, le scanner 3D US/PA à une longueur d'onde optique sera adapté pour fonctionner à des longueurs d'onde multiples avec un Laser accordable (680-980 nm) disponible au LIB. Les capacités du scanner à séparer plusieurs absorbeurs optiques dont des particules de TPT seront validées in vitro sur des fantômes d'imagerie (tubes dans un milieu mimant les propriétés optiques et acoustique des tissus ou contenant un modèle de tumeur construite in vitro (tumoröide développée à MSC Med). Le scanner sera également adapté à l'imagerie in vivo avec l'enregistrement des signaux physiologiques de l'animal (respiration et ECG) pour pouvoir synchroniser l'acquisition avec les phases de respiration et limiter les artefacts de mouvement. Le scanner ainsi modifié sera testé sur des animaux sains en imageant la distribution de l'hémoglobine, puis avec l'injection d'un colorant approuvé et disponible commercialement (ICG). Les encadrants du LIB (L. Bridal et J. Gateau) et de MSC Med (F. Gazeau) ont l'habilitation à l'expérimentation animale - niveau concepteur. Pour chaque protocole l'optimisation du nombre d'animaux utilisé et la validation éthique des protocoles seront assurés.

Ensuite, des données seront acquises in vivo dans différents modèles tumoraux murins bien maîtrisés au LIB et/ou à MSC et dont les caractéristiques du microenvironnement ont été précédemment caractérisées. Des nanoparticules optiquement absorbantes seront injectées en intraveineuse, intrapéritonéal ou intra-tumoral selon le modèle tumoral (mélanome, métastases péritonéales, cholangiocarcinome en collaboration avec le centre de recherche Saint Antoine (Laura Fouassier). Après une cartographie de la distribution des nanoparticules dans la tumeur par imagerie 3D US/PA, les tissus tumoraux seront illuminés avec un laser à 808 nm (MSC Med) pour induire un effet photothermique. Une imagerie 3D US/PA sera réalisée juste après la thérapie pour étudier l'effet induit en particulier sur l'absorption optique (PA). Pendant les jours suivant la thérapie, différentes sessions d'imagerie 3D permettront de suivre les changements physiologiques (régression locale du volume tumoral, réorganisation tumorale, redistribution des nanoparticules). Les données d'imageries 3D US/PA seront traitées sur Matlab pour un recalage des volumes et un suivi des modifications/déformation (segmentation et suivi de texture). Une comparaison des cartes de déformation avec la distribution initiale des nanoparticules sera réalisée afin de mieux comprendre les corrélations entre imagerie PA et effet thérapeutique local.

Une étude plus fondamentale en physique de l'échauffement local de particules sera menée sur des particules en solution. Le pouvoir chauffant local d'une solution de particules sera déterminé en utilisant la spectroscopie photoacoustique et ramené par particule en utilisant la méthode de nanoparticle tracking analysis (NTA) pour déterminer la concentration particulaire des solutions. Les spectres d'extinction des particules seront également acquis par spectrophotométrie pour une comparaison avec les spectres PA calibrés. Le ratio des deux spectres donnera le coefficient de conversion lumière chaleur (résultats déjà obtenus lors de la thèse de Théotim Lucas). Deux types de particules avec des coefficients différents seront ensuite étudiées d'un point de vue de l'échauffement local. Pour évaluer l'échauffement au voisinage des particules, nous utiliserons des nanothermomètres dont le temps de vie de luminescence est dépendant de la température (collaboration avec C. Chanéac, LCMCP, ANR Nanothermometry). Une méthode de mesure optique à l'échelle microscopique de la

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

www.ed393.upmc.fr

Contact : magali.moulic@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

température locale de particules illuminées sera également utilisée (méthode de wavefront sensing développées par G. Tessier à l'Institut de la vision). En parallèle une mesure de l'échauffement à l'échelle globale sera menée par une méthode classique de caméra infrarouge avec un montage disponible à MSC Med (thèse Théotim Lucas). Enfin, une étude sur la mort cellulaire et sur les modifications du stroma après illumination thérapeutique sera réalisée sur des modèles de tumeurs construites in vitro après internalisation des particules. Les résultats seront comparés pour mieux relier le coefficient de conversion lumière chaleur évalué par photoacoustique à 1) l'apparition de points chauds conduisant à un échauffement local élevé et à 2) une potentielle efficacité au niveau de la mort cellulaire/modification du stroma mais avec un échauffement macroscopique modéré.

Différents types de nanoparticules seront testées. Des assemblages de nanoparticules métalliques (fer/or) ou particules simples, et des particules organiques (nanoparticules de PLA ou lipidique avec colorant) pour avoir différentes conditions de transfert thermique entre la particule et l'eau. On testera également des nanothermomètres (nanoparticules de sulfure d'argent Ag₂S) dont les propriétés de luminescence dans la seconde fenêtre de transparence des tissus (NIR2) dépendent de la température.

4. Bibliographie (*publications des équipes en bleu*)

1. Bagley, A. F. *et al.* Endothelial thermotolerance impairs nanoparticle transport in tumors. *Cancer Res.* **75**, 3522–3567 (2015).
2. Marangon, I. *et al.* Tumor stiffening, a key determinant of tumor progression, is reversed by nanomaterial-induced photothermal therapy. *Theranostics* **7**, 329–343 (2017).
3. Bagley, A. F., Hill, S., Rogers, G. S. & Bhatia, S. N. Plasmonic photothermal heating of intraperitoneal tumors through the use of an implanted near-infrared source. *ACS Nano* **7**, 8089–8097 (2013).
4. Dai, Q. *et al.* Quantifying the Ligand-Coated Nanoparticle Delivery to Cancer Cells in Solid Tumours. *ACS Nano* **12**, 8423–8435 (2018).
5. Lammers, T., Rizzo, L. Y., Storm, G. & Kiessling, F. Personalized nanomedicine. *Clin. Cancer Res.* **18**, 4889–4894 (2012).
6. Chen, Q. *et al.* Recent advances in different modal imaging-guided photothermal therapy. *Biomaterials* **106**, 144–166 (2016).
7. Beard, P. Biomedical photoacoustic imaging. *Interface Focus* **1**, 602–31 (2011).
8. Linger, C. *et al.* Volumetric and Simultaneous Photoacoustic and Ultrasound Imaging with a Conventional Linear Array in a Multiview Scanning Scheme. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* 1–1 (2023) doi:10.1109/TUFFC.2023.3268820.
9. Lucas, T. *et al.* Calibrated Photoacoustic Spectrometer Based on a Conventional Imaging System for In Vitro Characterization of Contrast Agents. *Sensors* **22**, 6543 (2022).
10. Paściak, A., Pilch-Wróbel, A., Marciniak, Ł., Schuck, P. J. & Bednarkiewicz, A. Standardization of Methodology of Light-to-Heat Conversion Efficiency Determination for Colloidal Nanoheaters. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **13**, 44556–44567 (2021).

5. le calendrier prévisionnel et articles prévus

| Semestre | Taches/ déivrables | Thème de l'article |
|----------|---|--------------------|
| 1 | Implémentation et validation sur fantôme d'imagerie du scanner 3D US/PA multispectral Détermination des coefficients de conversion lumière chaleur de différentes particules par spectrométrie photoacoustique | |

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

www.ed393.upmc.fr

Contact : magali.moulie@sorbonne-universite.fr/Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

| | | |
|---|---|---|
| | Choix de deux particules d'intérêt. | |
| 2 | Implémentation in vivo et validation du système d'imagerie sur souris saine. Mise en place des mesures locales et globales de l'augmentation de température de solution de particules | Nouveau système d'imagerie photoacoustique 3D multispectral in vivo. |
| 3 | Evaluation de la mort cellulaire induite par TPT sur des cultures cellulaires/modèles de tumeurs avec incorporation des particules. Analyse données <i>in vitro</i> sur l'échauffement local | Relation entre spectrométrie PA et échauffement local autour de la particule dans des modèles de tumeurs Article sur la comparaison entre les différentes méthodes de mesure de l'échauffement local (IPA vs nanothermométrie) |
| 4 | Imagerie 3D longitudinale dans les modèles animaux de tumeur avec traitement par photothermie | |
| 5 | Analyse des données précliniques et corrélation entre la distribution des nanoparticules et l'efficacité thérapeutique. | (article en perspective) Relation entre imagerie PA 3D et efficacité photo-thermique <i>in vivo</i> |
| 6 | Rédaction thèse | |

PREREQUIS, FORMATION :

INSTRUMENTATION, SCIENCES EXPERIMENTALES, TRAITEMENT DE SIGNAL, TRAITEMENT D'IMAGES, PHYSIQUE DES ONDES

CONTACT POUR CE SUJET : JEROME GATEAU OU LORI S. BRIDAL

EMAIL : JEROME.GATEAU@SORBONNE-UNIVERSITE.FR OU LORI.BRIDAL@SORBONNE-UNIVERSITE.FR

TELEPHONE : 01.44.27.22.65 OU 01.44.27.91.88

SPECIALITE DE LA THESE

- Santé publique - Epidémiologie
- Santé publique - Epidémiologie clinique
- Santé publique - Epidémiologie sociale
- Santé publique - Epidémiologie génétique
- Santé publique - Biostatistique
- Santé publique - Biomathématiques

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

www.ed393.upmc.fr

Contact : magali.moulie@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

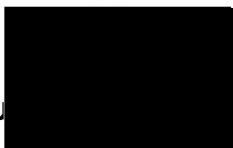
Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Santé publique - Biostatistique et Biomathématiques | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Informatique médicale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Imagerie biomédicale | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Santé publique - Bioinformatique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Recherches sur les services de santé | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Economie de la santé | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Science des données | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique – Prévention et promotion de la santé | <input type="checkbox"/> |

**SIGNATURE DU. DE LA DIRECTEUR.TRICE
DE THESE**

CO-DIRECTRICE

F. GAZEAU



**VISA DU. DE LA DIRECTEUR.TRICE DU LABORATOIRE
(DEROGATION DE SIGNATURE NON ACCEPTÉE)**

AVIS FAVORABLE

SIGNATURE

