

ED SMAER

Sujet de thèses 2013

Laboratoire : [Laboratoire d'Imagerie Paramétrique](#) (Groupe bioacoustique des nanosystèmes)

Etablissement de rattachement : UPMC Paris - CNRS

Directeur de thèse et section CNRS : Nicolas TAULIER (CNRS section 28)

Titre de la thèse : **Propriétés acoustiques et mécaniques de suspension de nanoparticules perfluorocarboné.**

Collaborations dans le cadre de la thèse :

Pour la partie chimie (projet nUCA) :

- Institut des Biomolécules Max Mousseron (Christine Contino-Pepin et Ange Polidori)
- Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry (Nicolas Tsapis et Elias Fattal)

Pour la partie modélisation analytique et numérique (projet NABUCCO) :

- Institut Jean le Rond d'Alembert (François Coulouvrat et Jean-Marc Conoir)
- Institut des Nanosciences de Paris (Jean-Louis Thomas)

Rattachement à un programme :

- Projet nUCA des Investissements d'Avenir NanoBiotechnologies (2012-2015, Porteur : N. TAULIER)
- Projet NABUCCO du Plan Cancer (2013-2014, Porteur : F. COULOUVRAT)

Résumé du sujet :

Les nanoparticules sont en train d'apporter de nombreuses avancées dans le domaine médicale, notamment en imagerie et en thérapie. Notre groupe travaille à obtenir des nanoparticules qui soient à la fois des agents de contraste ultrasonore et des vecteurs de principes actifs. L'intérêt de cette double fonction est de permettre une visualisation précoce des tumeurs cancéreuses couplée à une thérapie plus efficace avec moins d'effets secondaires. De par leur taille, les nanoparticules tirent avantage du fait qu'une tumeur crée un réseau vasculaire dont les parois sont poreuses (d'un diamètre moyen de 600 nm), contrairement à une vascularisation saine. Par conséquent, les nanoparticules présentes dans le réseau vasculaire et dont la taille est inférieure à 600 nm passeront au travers des pores pour venir s'accumuler dans la tumeur.

Nous avons fabriquer une première génération de nanoparticules dont nous pouvons changer facilement leur composition chimique. Nous proposons d'étudier leurs propriétés mécaniques ainsi que leurs comportements sous l'action d'une onde acoustique. L'analyse des résultats permettra de trouver les meilleurs conditions qui d'une part, rendent nos nanoparticules suffisamment échogènes pour être détectées par un échographe clinique et d'autre part, qui permettent une libération contrôlée par ultrasons du principe actif encapsulé dans les nanoparticules. Le projet de thèse sera principalement expérimentale et se fera en collaboration avec des chimistes pour la fabrication des nanoparticules et des théoriciens afin de comprendre et de prédire les propriétés acoustiques de solutions de nanoparticules.

Sujet développé

L'utilisation des nanoparticules sont en train d'apporter de nombreuses avancées dans le domaine médicale, notamment en imagerie clinique et en thérapie. Au Laboratoire d'Imagerie Paramétrique, notre groupe (« BioAcoustique des NanoSystèmes ») travaille à obtenir des nanoparticules qui soient à la fois des agents de contraste ultrasonore (ACU) et des vecteurs de principes actifs. De par leur taille, ces nanoparticules tireront avantage du fait qu'une tumeur cancéreuse crée un réseau vasculaire (i.e. angiogénèse) dont les parois sont poreuses (d'un diamètre en moyenne inférieure à 600 nm). En effet, les particules présentes dans le réseau vasculaire et dont la taille est inférieure à 600 nm passeront au travers de ces pores pour venir s'accumuler dans la tumeur, ce qui n'est pas le cas des ACU commerciaux qui sont de taille micrométrique (i.e 1–12 μm). Ce mécanisme est appelé effet de perméabilité augmentée et de rétention tissulaire. Une fois accumulées au niveau de la tumeur, la double fonctionnalité de nos nanoparticules permettra d'obtenir une visualisation précoce de la tumeur ainsi qu'une thérapie ciblée plus efficace avec moins d'effets secondaires.

Nous travaillons en étroite collaboration (dans le cadre du projet nUCA des Investissements d'Avenir NanoBiotechnologies) avec des chimistes pour élaborer de nouvelles nanoparticules qui permettront d'atteindre nos objectifs. Ces nanoparticules sont composées d'un cœur liquide perfluorocarboné enfermé dans une capsule plus ou moins épaisse. L'utilisation d'un cœur liquide (et non gazeux comme pour les ACU commerciaux) est imposée par la nécessité d'avoir une durée de vie importante (de plusieurs heures). La capsule peut être constituée de polymères (Collaboration avec la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry) ou de molécules amphiphiles (Collaboration avec l'Institut des Biomolécules Max Mousseron). Nous maîtrisons le processus d'obtention de ces nanoparticules. De plus leurs propriétés chimiques peuvent être modifiées, ce qui permet en retour de changer leurs propriétés structurales, mécaniques et acoustiques.

Dans ce travail de recherche doctoral, il s'agira d'étudier d'une part, les propriétés structurales et mécaniques de ces nouvelles nanoparticules et d'autre part, le comportement de solution de nanoparticules sous l'action d'une onde acoustique (pour une fréquence comprise en 1 et 50 MHz). Un premier objectif sera de comprendre ce comportement afin de prédire les modifications à apporter aux nanoparticules pour les rendre suffisamment échogène pour être détectées par un échographe clinique. En effet, l'interaction entre une onde acoustique et une nanoparticule à cœur liquide est très différente de celle avec une microparticule à cœur gazeux, telle que les ACU commerciaux. Cependant on s'attend à ce que l'échogénéité d'une gouttelette nanométrique soit beaucoup moins importante que pour une microbulle. Pour contourner ce problème, nous étudierons la possibilité de vaporiser le liquide perfluorocarboné après que les nanoparticules se soient accumulées dans la tumeur.

Pour des applications thérapeutiques, ces nanoparticules contiendront des principes actifs. Il sera important de pouvoir activer leur libération après l'accumulation des nanoparticules sur le site à traiter. Pour cela, nous proposons d'effectuer cette libération de façon contrôlée par l'emploi des ultrasons. Il faudra donc étudier la cinétique de libération des principes actifs en fonction des propriétés mécaniques des nanoparticules ainsi que des propriétés de l'onde acoustique appliquée.

Notre compréhension de ces mécanismes sera complétée par des modélisations analytique et numérique effectuées par l'Institut Jean le Rond d'Alembert et l'Institut des Nanoscience de Paris. Notre collaboration avec ces instituts, commencée en 2010 (soutenues par le projet NACUNAT financé par l'appel d'offre émergence de l'UPMC), se poursuit dans le cadre du projet NABUCCO (Plan Cancer). Nos données serviront notamment de base à la validation de ces futurs modélisations, à terme celles-ci nous permettront de mieux

comprendre les mécanismes mise en jeux et de prédire le comportement de nos nanoparticules.

Publications récentes du groupe sur ce sujet :

A model for ultrasound absorption and dispersion in dilute suspensions of nanometric contrast agents. F. Coulouvrat, J.-L. Thomas, K. Astafyeva, N. Taulier, J.-M. Conoir, W. Urbach. *J. Acoust. Soc. Am.* **132** (2012) 3748-3759.

Two-dimensional simulation of linear wave propagation in a suspension of polymeric microcapsules used as ultrasound contrast agents. G. Haïat, R. Berti, B. Galaz, N. Taulier, J.-J. Amman, and W. Urbach. *J. Acoust. Soc. Am.* **129** (2011) 1642-1652.

Experimental validation of a time domain simulation of high frequency ultrasonic propagation in a suspension of rigid particles. B. Galaz, G. Haïat, R. Berti, N. Taulier, J.-J. Amman, and W. Urbach. *J. Acoust. Soc. Am.* **127** (2010) 148-154.

Phospholipid decoration of microcapsules containing perfluorooctyl bromide used as ultrasound contrast agents. R. Diaz-Lopez, N. Tsapis, D. Libong, P. Chaminade, C. Connan, M.M. Chehimi, R. Berti, N. Taulier, W. Urbach, V. Nicolas, E. Fattal. *Biomaterials* **30** (2009) 1462-1472.

Perfluorooctyl Bromide Polymeric Capsules as Dual Contrast Agents for Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. E. Pisani, N. Tsapis, B. Galaz, M. Santin, R. Berti, N. Taulier, E. Kurtisovski, O. Lucidarme, M. Ourevitch, B.T. Doan, J.-C. Beloeil, B. Gillet, W. Urbach, S.L. Bridal, E. Fattal, *Adv. Funct. Mat.* **18** (2008) 2963-2971.