

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **22 novembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame DAHAN Myléva**

Titre de la thèse : « *Ultrasons thérapeutiques pour application en oncologie : Optimisation de thérapies thermique et mécanique avec un système confocal pour des traitements combinés, et développement de nanoparticules pour une activation immunitaire* »



### Résumé

Mots clés : Ultrasons focalisés thérapeutiques, immunothérapie, nanoparticules, combinaisons de traitement, pré-clinique

L'utilisation des ultrasons thérapeutiques, de l'immunothérapie, et de la délivrance de médicaments via des nanoparticules représente une avancée significative dans le domaine de la recherche en oncologie. Chacune de ces modalités thérapeutiques offre des avantages distincts pour le traitement du cancer, mais leur combinaison promet une approche révolutionnaire pour lutter contre cette maladie dévastatrice. En combinant plusieurs modalités, nous visons à créer une réponse thérapeutique améliorée et synergique pour lutter contre le cancer. Cette approche polyvalente tire parti des avantages spécifiques de chaque méthode pour obtenir des résultats plus efficaces. La conception et la caractérisation de l'appareil ultrasonore confocal multimodal dédié aux applications pré-cliniques a fait l'objet d'un premier travail. Cette plateforme offre une polyvalence pour différentes modalités de traitement préclinique, une robustesse et une stabilité permettant la personnalisation et la facilité de comparaison de différentes approches thérapeutiques ultrasonores, telles que la cavitation inertielle, l'histotripsy et l'ablation thermique. Ensuite, dans une seconde partie, des nanoparticules à base de liposome et complexées à un agent immunostimulant ont été développées afin de booster le système immunitaire. Ces nanoparticules, capables de complexer l'agoniste TLR3 PolyIC, se sont révélées non cytotoxiques et stables, préservant l'activité du PolyIC et peuvent activer efficacement les cellules dendritiques, offrant des opportunités de combinaisons thérapeutiques. Enfin, dans une dernière partie, trois combinaisons distinctes ont été examinées sur des modèles pré-cliniques : (1) l'utilisation d'ultrasons mécaniques en conjonction avec des nanoparticules, (2) l'application d'ultrasons thermiques combinée à un inhibiteur de point de contrôle, à savoir l'anti-PD1, et (3) l'association d'ultrasons mécaniques, d'un inhibiteur de point de contrôle (anti-PD1) et d'une hormonothérapie à base de Tamoxifène, chacune présentant ses avantages et inconvénients. Des pistes d'amélioration sont également proposées pour ces approches combinées.

