

## SUBITO

# Stimulation Ultrasonore Basse Intensité pour la Thérapie Osseuse : application au traitement des tumeurs

Cécile Baron

Aix-Marseille Université, CNRS, Institut des Sciences du Mouvement UMR 7287.

Paris, 6 juin 2017

## Le porteur

**Cécile Baron** (38 ans)

Mécanicienne, acousticienne :

- interaction ultrasons & matériaux hétérogènes
- interaction ultrasons & matériaux biologiques

2005 Thèse en mécanique Université Bordeaux 1.

» Caractérisation ultrasonore (US) de milieux hétérogènes (ex : béton)

2005-2008 Post-doctorat et ATER (Paris 6, Paris 7 et Paris 12).

» Caractérisation US de l'os cortical vieillissant.

» Traitement des AVC par sonothrombolyse.

2008-2010 Maître de Conférences (Paris 6) Institut Jean le Rond d'Alembert (UMR 7190).

» Caractérisation US de l'os cortical vieillissant et en croissance (ANR BioGmid)

2010 Chargée de Recherche CNRS Institut des Sciences du Mouvement (UMR 7287).  
*promue CR1 en octobre 2014.*

» Caractérisation multimodale de l'os cortical en croissance (ANR Malice, Institut Carnot Star, bourse HERMES)

## Le porteur

**Cécile Baron** (38 ans)

Mécanicienne, acousticienne :

- interaction ultrasons & matériaux hétérogènes
- interaction ultrasons & matériaux biologiques

2005 Thèse en mécanique Université Bordeaux 1.

» **Caractérisation** ultrasonore (US) de milieux hétérogènes (ex : béton)

2005-2008 Post-doctorat et ATER (Paris 6, Paris 7 et Paris 12).

» **Caractérisation** US de l'os cortical vieillissant.

» Traitement des AVC par sonothrombolyse.

2008-2010 Maître de Conférences (Paris 6) Institut Jean le Rond d'Alembert (UMR 7190).

» **Caractérisation** US de l'os cortical vieillissant et en croissance (ANR BioGmid)

2010 Chargée de Recherche CNRS Institut des Sciences du Mouvement (UMR 7287).  
*promue CR1 en octobre 2014.*

» **Caractérisation** multimodale de l'os cortical en croissance (ANR Malice, Institut Carnot Star, bourse HERMES)

## Le porteur

**Cécile Baron** (38 ans)

Mécanicienne, acousticienne :

- interaction ultrasons & matériaux hétérogènes
- interaction ultrasons & matériaux biologiques

2005 Thèse en mécanique Université Bordeaux 1.

» **Caractérisation** ultrasonore (US) de milieux hétérogènes (ex : béton)

2005-2008 Post-doctorat et ATER (Paris 6, Paris 7 et Paris 12).

» **Caractérisation** US de l'os cortical vieillissant.

» **Traitement** des AVC par sonothromolyse.

2008-2010 Maître de Conférences (Paris 6) Institut Jean le Rond d'Alembert (UMR 7190).

» **Caractérisation** US de l'os cortical vieillissant et en croissance (ANR BioGmid)

2010 Chargée de Recherche CNRS Institut des Sciences du Mouvement (UMR 7287).  
*promue CR1 en octobre 2014.*

» **Caractérisation** multimodale de l'os cortical en croissance (ANR Malice, Institut Carnot Star, bourse HERMES)

## Dimension théranostique des ultrasons

## Objectifs

### **SUBITO**

**Stimulation Ultrasonore Basse Intensité pour la Thérapie Osseuse :**  
application au traitement des tumeurs

#### **Objectif général**

Les ultrasons comme voie thérapeutique non-invasive et non médicamenteuse applicable en oncologie adulte et pédiatrique.

## Objectifs

### SUBITO

Stimulation **Ultrasonore Basse Intensité** pour la **Thérapie Osseuse** :  
application au traitement des tumeurs

#### Objectif général

Les ultrasons comme voie **thérapeutique** non-invasive et non médicamenteuse  
applicable en **oncologie** adulte et **pédiatrique**.

## Mobilité thématique

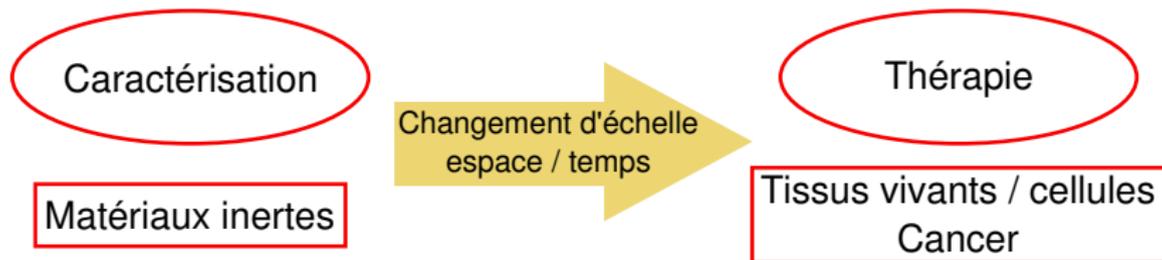
### SUBITO

Stimulation **U**ltrasonore **B**asse **I**ntensité pour la **T**hérapie **O**sseuse :  
application au traitement des tumeurs

#### Objectif général

Les ultrasons comme voie **thérapeutique** non-invasive et non médicamenteuse  
applicable en **oncologie** adulte et **pédiatrique**.

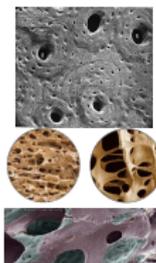
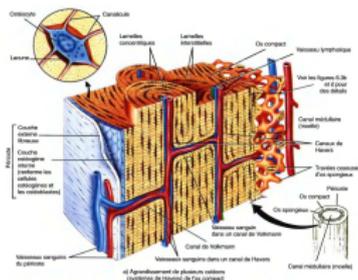
#### Mobilité thématique



# Le contexte

## L'os : du tissu à la cellule

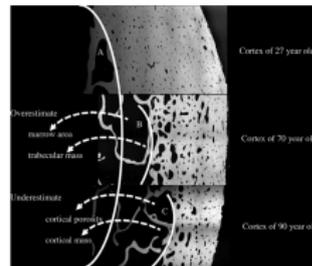
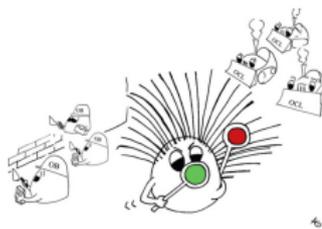
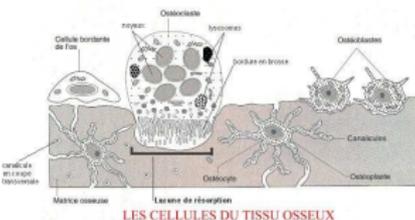
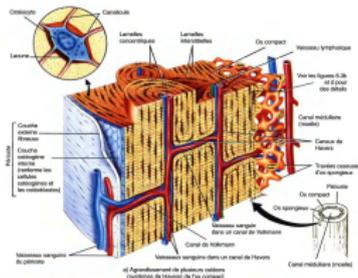
Os = matériau complexe, hétérogène et multiéchelle



# Le contexte

## L'os : du tissu à la cellule

Os = matériau complexe, hétérogène et multiéchelle



Os = tissu vivant, **remodelage** perpétuel pour s'adapter aux contraintes extérieures

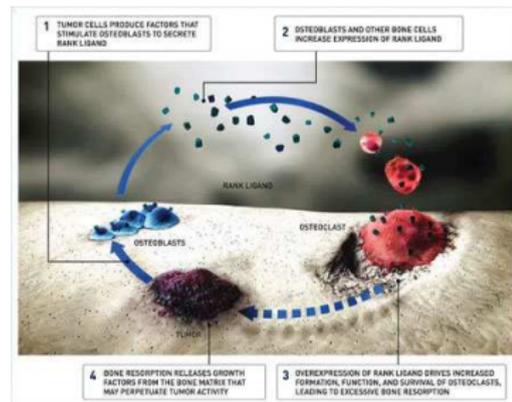


# Le contexte

## Cancer et Métastases osseuses

Métastase osseuse

⇒ perturbation du remodelage osseux

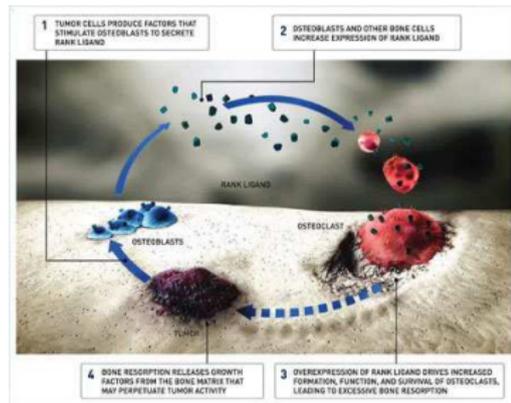


# Le contexte

## Cancer et Métastases osseuses

Métastase osseuse

⇒ perturbation du remodelage osseux



Skeletal-related events (SRE)

Pathologic Fracture



Spinal Cord Compression



Radiotherapy to Bone



Surgery to Bone



## Le contexte

### Et les ultrasons ?

- UBI (Ultrasons Basse Intensité) ⇒ stimulation de la régénération osseuse
  - ▶ Mise en évidence dans les années 50 (études cliniques, modèle animal)
  - ▶ Question controversée ⇒ Litterature abondante (*Duarte 1983, Pilla et al. 1990, Heckman et al. 1994, Takikawa et al. 2000, Hemery et al. 2011, ...*)

⇒ *Cliniciens et biologistes*

## Le contexte

### Et les ultrasons ?

- UBI (Ultrasons Basse Intensité) ⇒ stimulation de la régénération osseuse
  - ▶ Mise en évidence dans les années 50 (études cliniques, modèle animal)
  - ▶ Question controversée ⇒ Litterature abondante (*Duarte 1983, Pilla et al. 1990, Heckman et al. 1994, Takikawa et al. 2000, Hemery et al. 2011, ...*)  
⇒ *Cliniciens et biologistes*
- Mécanotransduction  
(*Weinbaum et al. 1994, Cowin 2002, Klein-Nulen et al, 2013*)  
⇒ *Mécaniciens*

## Le contexte

### Et les ultrasons ?

- UBI (Ultrasons Basse Intensité) ⇒ stimulation de la régénération osseuse
  - ▶ Mise en évidence dans les années 50 (études cliniques, modèle animal)
  - ▶ Question controversée ⇒ Litterature abondante (*Duarte 1983, Pilla et al. 1990, Heckman et al. 1994, Takikawa et al. 2000, Hemery et al. 2011, ...*)  
⇒ *Cliniciens et biologistes*
- Mécanotransduction  
(*Weinbaum et al. 1994, Cowin 2002, Klein-Nulen et al, 2013*)  
⇒ *Mécaniciens*

UBI et mécanotransduction ? comment ? quels processis ?  
= question ouverte (*Padilla et al. 2014*), **verrou**

## Le contexte

### Et les ultrasons ?

- UBI (Ultrasons Basse Intensité) ⇒ stimulation de la régénération osseuse
  - ▶ Mise en évidence dans les années 50 (études cliniques, modèle animal)
  - ▶ Question controversée ⇒ Litterature abondante (*Duarte 1983, Pilla et al. 1990, Heckman et al. 1994, Takikawa et al. 2000, Hemery et al. 2011, ...*)  
⇒ *Cliniciens et biologistes*
- Mécanotransduction  
(*Weinbaum et al. 1994, Cowin 2002, Klein-Nulen et al, 2013*)  
⇒ *Mécaniciens*

UBI et mécanotransduction ? comment ? quels processis ?  
= question ouverte (*Padilla et al. 2014*), **verrou**

- UBI et métastases osseuses ?
  - 1 publication : *Sawaï et al. 2012*
  - 1 thèse : *S. Tardoski, 2015, Université Claude Bernard - Lyon I*

## Le contexte

### Et les ultrasons ?

- UBI (Ultrasons Basse Intensité) ⇒ stimulation de la régénération osseuse
  - ▶ Mise en évidence dans les années 50 (études cliniques, modèle animal)
  - ▶ Question controversée ⇒ Litterature abondante (*Duarte 1983, Pilla et al. 1990, Heckman et al. 1994, Takikawa et al. 2000, Hemery et al. 2011, ...*)  
⇒ *Cliniciens et biologistes*
- Mécanotransduction  
(*Weinbaum et al. 1994, Cowin 2002, Klein-Nulen et al, 2013*)  
⇒ *Mécaniciens*

UBI et mécanotransduction ? comment ? quels processis ?  
= question ouverte (*Padilla et al. 2014*), **verrou**

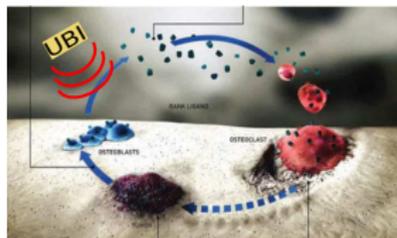
- UBI et métastases osseuses ?
  - 1 publication : *Sawaï et al. 2012*
  - 1 thèse : *S. Tardoski, 2015, Université Claude Bernard - Lyon I*

Passerelle interdisciplinaire entre biologistes / cliniciens et mécaniciens  
**SUBITO**

### Les Ultrasons Basse Intensité peuvent-ils contrer l'action des métastases et rétablir l'équilibre entre formation et résorption osseuses ?

Comprendre pour mieux soigner

*In-vitro*  
UBI / cellules



*In-vivo*  
UBI / tissu



## Plan de travail

- 1 interaction multiéchelle des UBI avec l'os en configuration *in-vivo*, **du tissu à la cellule**  
⇒ modèle numérique
- 2 interaction des UBI avec cellules osseuses et cancéreuses : mécanotransduction  
⇒ modèle expérimental
- 3 optimisation des paramètres US pour bloquer les métastases et régénérer l'os : sélectivité de l'action des UBI  
⇒ vers une application clinique ...

## Méthodologie et plan de travail

### Interaction multiéchelle des UBI avec l'os, du tissu à la cellule

## Méthodologie et plan de travail

### Interaction multiéchelle des UBI avec l'os, du tissu à la cellule

- mécanique des fluides, mécanique des solides et acoustique  
⇒ modèle numérique Comsol Multiphysics.  
  
C. Baron, ISM CNRS Marseille  
C. Guivier-Curien, IRPHE CNRS Marseille
- échelle du tissu (mésoscopique) configuration *in vivo*



# Méthodologie et plan de travail

## Interaction multiéchelle des UBI avec l'os, du tissu à la cellule

- mécanique des fluides, mécanique des solides et acoustique  
⇒ modèle numérique Comsol Multiphysics.

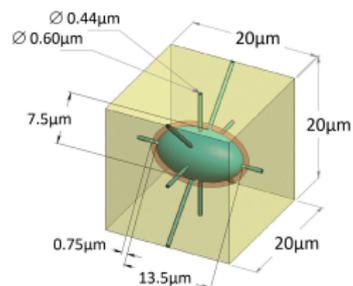
C. Baron, ISM CNRS Marseille

C. Guivier-Curien, IRPHE CNRS Marseille

- échelle du tissu (mésoscopique) configuration *in vivo*



- échelle de la cellule (microscopique)



# Méthodologie et plan de travail

## Interaction multiéchelle des UBI avec l'os, du tissu à la cellule

- mécanique des fluides, mécanique des solides et acoustique  
⇒ modèle numérique Comsol Multiphysics.

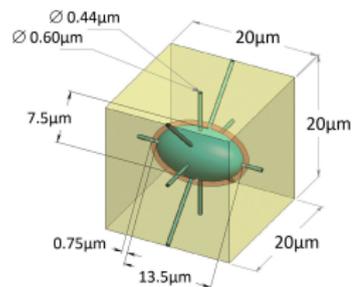
C. Baron, ISM CNRS Marseille

C. Guivier-Curien, IRPHE CNRS Marseille

- échelle du tissu (mésoscopique) configuration *in vivo*



- échelle de la cellule (microscopique)



⇒ **Evaluation des contraintes mécaniques appliquées à la cellule**

## Méthodologie et plan de travail

### **Interaction des UBI avec cellules osseuses et cancéreuses : mécanotransduction**

Co-culture cellules osseuses et tumorales soumises aux UBI

⇒ lien paramètres US et réponse cellulaire (biologique et mécanique).

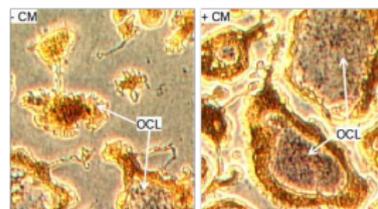
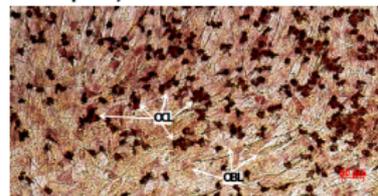
## Méthodologie et plan de travail

### Interaction des UBI avec cellules osseuses et cancéreuses : mécanotransduction

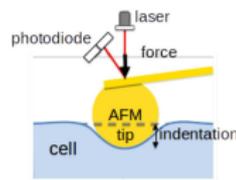
Co-culture cellules osseuses et tumorales soumises aux UBI

⇒ lien paramètres US et réponse cellulaire (biologique et mécanique).

- acoustique expérimentale : dispositif UBI  
P.Lasaygues, LMA, CNRS Marseille.
- biologie : viabilité/prolifération et différenciation  
J-C. Scimeca et D. Momier, iBV, CNRS Nice.
- mécanique (AFM) : adhésion, élasticité, morphométrie.  
F. Ricoh et N. Buzhinsky, BioAFMLab, INSERM  
Marseille



images J-C Scimeca



# Le consortium, le budget

Interdisciplinarité

*In-vitro*  
**Expérimental**

*In-vivo*  
**Numérique**

**Biologie**

J.C. Scimeca, D. Momier  
iBV, CNRS Nice

**AFM**

F. Rico, N. Buzhinsky  
BioAFMLab, INSERM Marseille

**Acoustique**

P. Lasaygues  
LMA, CNRS Marseille

**Méca fluides  
Méca solides  
Acoustique**

C. Baron  
ISM, CNRS Marseille

C. Guivier-Curien  
IRPHE, CNRS Marseille

**Missions**  
intra / extra

+ 1 stage

## Résultats attendus

Un modèle pertinent de stimulation par UBI du tissu osseux (expérimental et numérique) pour :

- expliquer la régénération osseuse stimulée par UBI aux échelles tissulaire et cellulaire ;
- déterminer la réponse biologique des cellules saines et tumorales aux UBI ;
- optimiser les paramètres de stimulation par UBI : contrer les métastases et ré-équilibrer le remodelage osseux.

## Résultats attendus

Un modèle pertinent de stimulation par UBI du tissu osseux (expérimental et numérique) pour :

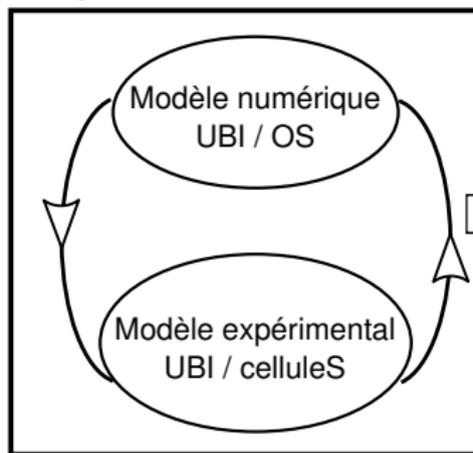
- expliquer la régénération osseuse stimulée par UBI aux échelles tissulaire et cellulaire ;
- déterminer la réponse biologique des cellules saines et tumorales aux UBI ;
- optimiser les paramètres de stimulation par UBI : contrer les métastases et ré-équilibrer le remodelage osseux.

Pour aller (encore) plus loin ...

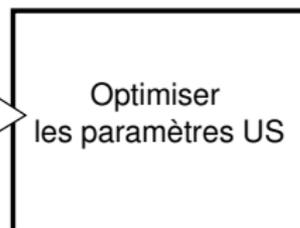
- délivrance locale de drogues cytostatiques ;
- bisphosphonates ;
- développer un dispositif **théranostique**
- autres pathologies : fractures pathologiques, ostéoporose ...

## SUBITO

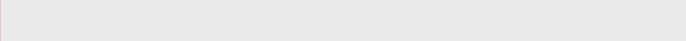
**Comprendre**



**Soigner**



Merci pour votre attention



# Budget

## Année 2017

	Equip	Fonctio	Stage	
Transducteur HF		3000		
Transducteur BF		4000		
Géné		3500		
Oscillo		2500		
Ampli		4500		
Culture cell			9000	
AFM			1000	
Missions			2000	
<b>Total</b>	<b>17500</b>	<b>12000</b>	<b>0</b>	<b>29500</b>

## Année 2018

	E	F	Stage	
Licences Comsol			16825	
Station calcul portable		4000		
Transducteur HF		3000		
Transducteur BF		4000		
Ordi Manip		3000		
Matériel		2500		
Culture cell			11000	
Pointes AFM			2000	
Filtre fluo		1800		
Missions			5000	
RH				
<b>Total</b>	<b>21300</b>	<b>34825</b>	<b>0</b>	<b>56125</b>

## Année 2019

Module Optimisation		1590		
maintenance Comsol		3365		
Station calcul IRPHE	4000			
Missions		8000		
Culture cell		5000		
Pointes AFM		2000		
RH			3326.4	
<b>Total</b>	<b>4000</b>	<b>19955</b>	<b>3326.4</b>	<b>27281.4</b>

Numérique	32780
Acoustique	30000
CultureCell	25000
AFM	6800
Missions	15000
RH	3326.4

<b>Total</b>	<b>112906.4</b>
--------------	-----------------

## **Budget détaillé et justifié par poste de dépenses**

### **Modèle numérique : 32780 € HT**

Licence Comsol Multiphysics + modules et maintenance : 21780 € HT

2 Stations de calcul : 8000 € HT

PC portable : 3000 € HT

### **Acoustique expérimentale : 30000 € HT**

Transducteurs ultrasonores

- 2 transducteurs HF (1MHz à 2MHz) : 6000 € HT,

- 2 transducteurs BF (250 à 500 kHz) : 8000 € HT

Electro-acoustique

- Générateur à forme d'onde programmable : 3500 €

- Oscilloscope : 2500 €

- Amplificateur BF 30 W : 4500 € HT

PC portable dédié à la manip : 3000 € HT

Matériel montage expérimental : 2500 € HT

### **Culture cellulaire, biochimie, biologie moléculaire, immuno-histochimie, transcriptome/protéome : 25000 € HT**

Cellules primaire humaines (achat et préparation) : 3000 € HT

Culture cellulaire (plastiques, milieux, sérum, réactifs) : 2500 € HT

Marquage histologiques (réactifs) : 500 € HT

RT-qPCR pour analyse transcriptome (sondes, réactifs, plastiques) : 4000 € HT

Dosages protéiques en immuno-essais multiplex (design, plaques dosages) : 15000 € HT

### **Caractérisation par AFM : 6800 € HT**

Pointes AFM : 5000 € HT

Filtre de fluorescence : 1800 € HT

### **Missions : 15000 € HT**

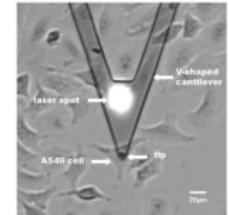
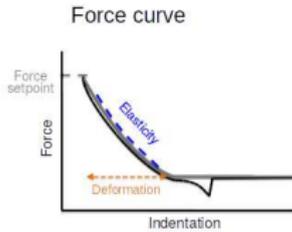
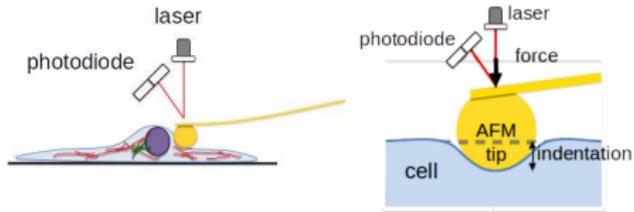
A/R Nice-Marseille (transport et hébergement) + 1 conférence internationale / an.

### **Stagiaires : 3326 € HT**

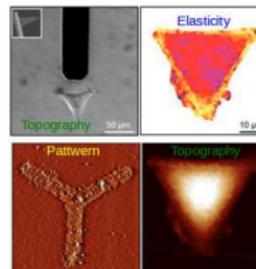
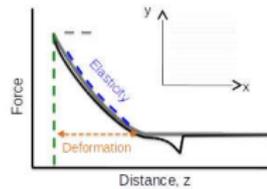
**Budget total : 112906 € HT**

# AFM

## Adhésion, élasticité



## Mapping



*“From our study, it was concluded that LIPUS stimulation did not affect the cell number of osteosarcoma. Moreover, angiogenic and migration effects were different from those of osteoblast cells. It is tempting to speculate that LIPUS stimulation of osteosarcoma cells might promote bone differentiation and reduce the activity of a tumor, although our results are limited.”*

## Métastases osseuses – diagnostic et traitement

Kourosh Modaressi<sup>a</sup>, Beata Bode-Lesniewska<sup>b</sup>, Gabriela Studer<sup>c</sup>, Silvia Hofer<sup>d</sup>, Bruno Fuchs<sup>a</sup>

Sarkomzentrum Zürich

<sup>a</sup> Universitätsklinik Balgrist, Zürich

<sup>b</sup> Institut für klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>c</sup> Klinik für Radio-Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>d</sup> Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

**Tableau 1**

Pourcentage de métastases osseuses de différentes tumeurs primitives.

<b>Tumeur primitive</b>	<b>Fréquence des métastases osseuses (%)</b>
Ca sein	50–85
Ca prostate	50–75
Ca bronches	30–50
Ca rein	30–50
Ca thyroïde	39
Ca pancréas	5–10
Ca colorectal	5–10
Ca foie	8