



Offre de thèse Cifre IGL/CREATIS

CARACTERISATION OPTIQUE DES TISSUS ET EVALUATION DES ORGANES DANS LE CADRE DE LA TRANSPLANTATION

Contexte Scientifique et Problématique:

La transplantation d'organe doit faire face à une pénurie de greffons toujours plus importante. L'amélioration des techniques chirurgicales et des résultats font de la transplantation un traitement de référence pour les maladies terminales. Ceci se traduit par une augmentation du nombre de personnes inscrites sur liste d'attente. Cependant cette augmentation du nombre de receveurs n'est pas corrélée avec l'augmentation du nombre de donneurs qui croît de manière moins importante. Cette disproportion de donneurs et de receveurs augmente le temps d'attente pour obtenir un greffon et le risque de mortalité des patients. Pour faire face à cette pénurie, les organes dits « marginaux » issus de donneurs à critères élargis sont une des solutions pour élargir le nombre d'organes transplantables. Cependant ces organes sont habituellement plus sujets à des complications post-transplantation de par leurs caractéristiques plus à risque (âge du donneur élevé, donneur en arrêt cardio-circulatoire, poids élevé...). Tout l'enjeu est donc de permettre aux équipes médicales de pouvoir évaluer et sélectionner les organes marginaux qui pourraient être transplantables (cf figure 1). **L'évaluation de la viabilité des greffons** est étroitement liée à l'intégrité du métabolisme énergétique et de l'approvisionnement en oxygène dans la microvascularisation et au niveau des mitochondries. Les processus physiopathologiques responsables des lésions des organes sont appelés lésions d'ischémie/reperfusion (IRI). L'altération de la chaîne de transport des électrons dans les mitochondries est un élément central de l'IRI, et les biomarqueurs du métabolisme énergétique mitochondrial sont des cibles pertinentes pour la surveillance de la viabilité des greffons [Bellini et al. 2021]. Le dysfonctionnement du métabolisme cellulaire a également des répercussions sur les pompes ioniques cellulaires qui provoquent le gonflement des cellules, l'œdème des organes et la diminution du pH cellulaire.

Les méthodes optiques sont pertinentes pour la surveillance en temps réel de la fonction de l'organe en médecine de transplantation clinique [Mayevsky et al. 2003]. Il existe deux approches optiques principales : la spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS) et la fluorescence induite par laser (LIF). La NIRS peut surveiller les modifications de l'absorption optique induites par l'IRI, qui sont liées à la perfusion et à l'oxygénation des tissus (puis à l'apport d'oxygène) et au métabolisme mitochondrial par le biais de la cytochrome-c-oxydase. La NIRS peut également surveiller les modifications des coefficients de diffusion induites par l'IRI, qui peuvent être liées au gonflement des cellules et à l'œdème des organes. Le LIF peut également surveiller de nombreux biomarqueurs complémentaires d'évaluation du métabolisme énergétique mitochondrial. NADH/NAD⁺ [Coremans et al. 2000] ; flavine adénine dinucléotide (FAD) [Vollet Filho et al. 2015] ; protoporphyrine IX [Alston et al. 2018].

Les enjeux actuels pour l'évaluation en temps réel de la viabilité des greffons sont le développement d'une évaluation optique robuste des biomarqueurs du métabolisme énergétique mitochondrial, du bilan d'apport en oxygène et du gonflement et de l'œdème cellulaire. En effet, les modèles de quantification des biomarqueurs optiques sont cruciaux pour surveiller l'évolution des processus physiologiques d'absorption et de diffusion des tissus. Ceci est particulièrement important lors de la procédure de transplantation, où les organes changent radicalement de propriétés optiques à différents stades, en fonction de leur état de perfusion et de leur température [Nogueira et al. 2021]. En outre, la viabilité des organes est complexe et multiparamétrique. Des biomarqueurs complémentaires et des sondes multimodales sont donc nécessaires pour pouvoir construire un indicateur robuste de la viabilité des organes pendant toute la procédure de transplantation.

Méthodologie proposée :

Nous proposons de réaliser une sonde multimodale (NIRS, LIF) qui sera capable de mesurer différents biomarqueurs optiques pendant les différentes étapes de la procédure de transplantation :

- LIF et life time LIF: NADH/NAD⁺ ; FAD, Protoporphyrine IX
- NIRS : Propriétés de diffusion ; hémodynamique, CCO, lipide, eau, bile...

Nous développerons des modèles de quantification des biomarqueurs basés sur la simulation de propagation de la lumière par la méthode de Monte Carlo dans les différentes conditions des tissus pendant les étapes de la transplantation. Nous développerons également des stratégies et des modèles de multi-excitation de la fluorescence pour extraire le fluorophore d'intérêt des différentes lignes de base de l'autofluorescence. Nous étudierons ensuite la capacité des biomarqueurs quantifiés à évaluer la viabilité des greffons par des approches d'apprentissage automatique et de classification, et par rapport à des paramètres d'état physiologique de référence.

Notre équipe a une longue expérience dans la réalisation de systèmes NIRS et LIF dans le contexte in vivo et en clinique et dans les modèles de quantification de biomarqueurs [Caredda et al. 2020 ; Caredda et al. 2019 ; Lange et al. 2018, Vignal et al. 2008, Montcel et al. 2013, Alston et al. 2019].

La mise en place optique sera caractérisée par des expériences sur fantômes. L'expérimentation sur des modèles animaux sera également étudiée. Enfin, une expérience in vivo sur des organes humains sera menée.

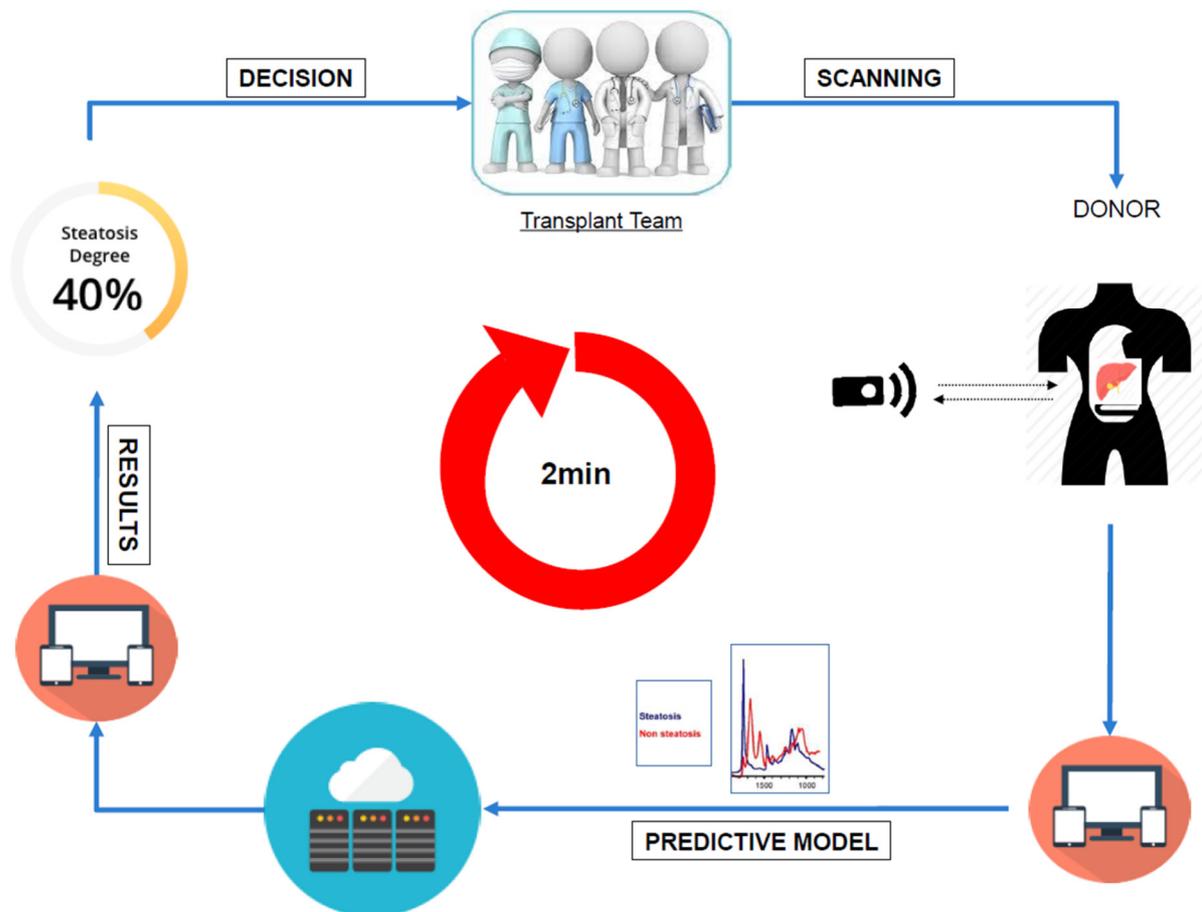


Figure 1. Schéma du projet du développement d'un outil d'aide à la décision dans le cadre de la procédure de prélèvement des organes.

Environnement scientifique :



Dans ce projet, trois structures seront impliquées dans l'encadrement scientifique : l'Institut Georges Lopez (IGL), le laboratoire CREATIS, et les partenaires cliniques. CREATIS est un laboratoire de recherche appliquée à l'imagerie médicale associé au CNRS, à l'INSERM, à l'INSA de Lyon et à l'Université Lyon 1.

Le comité d'encadrement sera composé de spécialistes de chaque composante de ce projet de thèse :

- Installation d'optique médicale clinique (Bruno Montcel, équipe MAGICS CREATIS)
- Analyse des données (Michaël Sdika, équipe MYRIAD CREATIS)

Ainsi que du représentant de l'entreprise (Alexandre Lopez, Président IGL)

Profil du candidat :

La personne recrutée travaillera à la fois sur le développement et la modélisation des montages optiques, le traitement du signal et l'analyse des données. Il/elle réalisera des expériences de caractérisation en laboratoire et des expériences *in vivo* sur des modèles animaux, des humains et des organes humains en condition chirurgicale. Les prérequis sont donc ceux d'un physicien et/ou d'un ingénieur avec une spécialisation en modélisation et/ou analyse de données avec une forte attirance pour la pluridisciplinarité dans le domaine médical et biomédical.

Contacts

rh@groupe-cair.com

Bibliography :

- Bellini, M.I.; Tortorici, F.; Amabile, M.I.; D'Andrea, V. Assessing Kidney Graft Viability and Its Cells Metabolism during Machine Perfusion. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1121. <https://doi.org/10.3390/ijms22031121>
- Mayevsky A, Sonn J, Luger-Hamer M and Nakache R 2003 Real-time assessment of organ vitality during the transplantation procedure *Transplant. Rev.* 17 96–116
- Coremans JM, Van Aken M, Naus DC, Van Velthuysen ML, Bruining HA, Puppels GJ. Pretransplantation assessment of renal viability with NADH fluorimetry. *Kidney Int.* 2000 Feb;57(2):671-83. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00889.x. PMID: 10652046.
- José D. Vollet Filho, Marina R. da Silveira, Orlando Castro-e-Silva, Vanderlei S. Bagnato, and Cristina Kurachi "Fluorescence spectroscopy for assessment of liver transplantation grafts concerning graft viability and patient survival", *Proc. SPIE 9531, Biophotonics South America, 95310X* (19 June 2015); <https://doi.org/10.1117/12.2180730>
- C. Caredda, L. Mahieu-Williams, R. Sablong, M. Sdika, L. Alston, J. Guyotat, B. Montcel, Intraoperative quantitative functional brain mapping using an RGB camera, *Neurophotonics* 6 (4), 045015, 2019. DOI: 10.1117/1.NPh.6.4.045015. PMID: 31890745
- L. Alston, L. Mahieu-Williams, M. Hebert, P. Kantapareddy, D. Meyronet, D. Rousseau, J. Guyotat, B. Montcel, Spectral complexity of 5-ALA induced PpIX fluorescence in guided surgery: a clinical study towards the discrimination of healthy tissue and margin boundaries in high and low grade gliomas, *Biomedical Optics Express*, 10 (5), 2478-2492, 2019. DOI:10.1364/BOE.10.002478. PMID: 31149380
- F. Lange, F. Peyrin, B. Montcel, Broadband time-resolved multi-channel functional near-infrared spectroscopy system to monitor *in vivo* physiological changes of human brain activity, *Applied Optics*, 57(22), 6417-6429, 2018. DOI: 10.1364/AO.57.006417. . PMID: 30117872



- B. Montcel, L. Mahieu-Williams, X. Armoiry, D. Meyronet, J. Guyotat, Two-peaked 5-ALA-induced PpIX fluorescence emission spectrum distinguishes glioblastomas from low grade gliomas and infiltrative component of glioblastomas, *Biomedical Optics Express*, 4(4), 548-558, 2013. DOI: 10.1364/BOE.4.000548. PMID: 23577290
- C. Vignal, T. Boumans, B. Montcel, S. Ramstein, M. Verhoye, J. Van Audekerke, N. Mathevon, A. Van der Linden, S. Mottin, Measuring brain hemodynamic changes in a songbird: responses to hypercapnia measured with functional MRI and near-infrared spectroscopy, *Physics in Medicine and Biology*, 53, 2457-2470, 2008. PMID: 18424882