HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **23 septembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur LAMURAGLIA Michele**

Titre de la thèse : *« Recherche pre-clinique et clinique de l'évolution de l'angiogénèse tumorale par techniques d'ultrasonographie fonctionnelle en vivo »*

Résumé

Depuis 2001, mon activité de recherche s'effectue selon deux axes qui ont progressé ensemble et parallèlement. Une activité de recherche clinique qui a évolué au cours du temps en fonction des secteurs d'activité dont j'ai été amené à prendre la responsabilité, toujours en parallèle et lien avec mon activité de recherche pré-clinique.

Mes travaux ont toujours porté sur la recherche afin d'obtenir et d'établir des index prédictifs fonctionnels de réponse précoce de traitements anti-cancéreux, initialement focalisé sur l'évaluation de la réponse aux traitements anti-angiogéniques en monothérapie et par la suite en association avec des cytotoxiques et/ou une radiothérapie. Pour répondre à cette question, on a évalué, en expérimentation animale, l'effet antitumoral, mais au cours du temps ont a retenu aussi nécessaire d'étudier l'évolution naturelle tumorale, pour mieux comprendre l'importante variabilité et hétérogénéité des résultats obtenus. Parallèlement aux études pré-cliniques on a pu appliquer la même technique et paramètres chez l'homme, dans le cadre des différents essais cliniques et dans la pratique clinique.

Tout cela a été possible suite au développement de l'ultrasonographie avec agent de contraste (CEUS), qui a permis d'effectuer l'analyse de l'angiogenèse tumorale et leurs modifications sur traitement anti-angiogénique, permettant d'établir des paramètres quantitatifs et fonctionnels de la cinétique du réseau vasculaire tumoral.

Au cours des années, nous avons développé différentes modalités d'acquisitions des données pour obtenir les paramètres, toujours sur des séquences d'images acquises sur un plan 2D. Initialement on avait travaillé sur une analyse qualitative visuelle subjective du pourcentage moyen des pixels rehaussés par l'agent de contraste, pour arriver à l'obtention de données brutes d'ultrasonographies à modéliser. Le développement de l'analyse du signal avec des courbes de cinétiques a permis d'obtenir une plus grande objectivité/reproductibilité de la technique mais également d'obtenir des paramètres prédictifs de réponse comparables en pré-clinique et en clinique. On a pu enrichir nos études avec d'autres techniques d'ultrasonographies : l'ultrasonographie à haute fréquence et l'élastographie. Tous les paramètres obtenus par ces différentes techniques d'acquisitions ont été aussi comparé avec des données immunohistochimiques.

Cependant, ces paramètres quantitatifs n'ont pas une valeur absolue et surtout homogène, qui ne rendent pas cette technique facilement reproductible et comparable. En effet, les nombreux progrès technologiques et des questions de concurrence/compétitivité ont poussé les fabricants en imagerie à proposer des modèles d'échographies similaires, mais pas tout à fait comparables, avec la quasi impossibilité de pouvoir obtenir des données de signal brut, très souvent

en réalité inaccessibles machine par machine, dont difficilement reproductibles entre machine. Toutefois, avec le temps, nous avons pu obtenir ces paramètres par des techniques de modélisation cinétiques, permettant d'obtenir des index prédictifs de réponse tumorale au traitements anti-angiogéniques.

Malheureusement, à ce jour cette technique n'est pas entrée dans la pratique clinique quotidienne, à cause de l'hétérogénéité technique mentionnée ci-dessus. Cependant, mon objectif est celui de poursuivre les efforts de façon à rendre notre approche peu couteuse, non invasive et surtout facilement utilisable dans le suivi des traitements anti-cancéreux.