



Modèles rongeurs de cancérologie expérimentale : apport de l'imagerie préclinique dans la stratégie des 3R

Cet article est la transposition de la présentation orale faite par Stéphanie Lerondel au dernier congrès de l'AFSTAL à Reims (juin 2018) et qui a fait l'objet d'un prix.

- **AUTEUR(S) :** S. LERONDEL, M. LE MEE, S. NATKUNARAJAH, S. RETIF, J. SOBILO, A. LE PAPE⁽¹⁾
- **ORGANISME(S) :** ⁽¹⁾ PHENOMIN-TAAM CNRS UPS44 – Centre d'Imagerie du Petit Animal – 45071 ORLEANS Cedex
lerondel@cnrs-orleans.fr

INTRODUCTION

Malgré une prise en compte de plus en plus forte des considérations éthiques et l'effort qui est fait par la communauté scientifique de réduire le nombre d'animaux utilisés dans le domaine de la recherche biomédicale, il reste un certain nombre de questionnements pour lesquels le recours aux modèles animaux demeure indispensable.

Ainsi, dans le domaine de la cancérologie expérimentale, seuls les modèles *in vivo* permettent de mimer la complexité du

cancer et d'aborder des processus dynamiques se déroulant aussi bien à l'échelle locale (prolifération de la tumeur primaire) qu'au niveau systémique lorsqu'il y a dissémination de cellules tumorales dans des organes à distance (métastases).

Les modèles précliniques contribuent aujourd'hui à améliorer notre compréhension de cette maladie et à évaluer la tolérance et l'efficacité des nouvelles thérapies.

Pour l'étude du cancer, on dispose de différents types de modèles qui vont être mis en œuvre en fonction de l'objectif de recherche :

- les modèles spontanés,
- les modèles obtenus par greffe sous cutanée (ectopique) de cellules ou de tissu tumoral,
- les modèles orthotopiques obtenus par transplantation de cellules ou de tissu au niveau de l'organe d'origine,
- les modèles de métastases,
- les modèles génétiquement modifiés.

Ces modèles peuvent faire appel à des cellules ou du tissu tumoral d'origine murine ou humaine et seront mis en œuvre chez l'animal immunocompétent (on parlera alors de modèle syngénique) ou bien immunodéprimé.

Depuis plusieurs années à Orléans, au sein du Centre d'Imagerie du Petit Animal CIPA, rattaché à l'Unité CNRS TAAM UPS44 (Dir. Dr Cécile Frémond), lui-même membre des infrastructures nationales PHENOMIN et CELPHEDIA, nous nous intéressons plus particulièrement au développement et à l'étude des modèles orthotopiques par imagerie préclinique.

Dans cet article, nous proposons de présenter quelques exemples de travaux menés dans des modèles orthotopiques, dans le contexte de la règle des 3R.

Les problématiques, scientifiques, techniques ou encore éthiques sont bien différentes en fonction des modèles mis en œuvre (Figure 1).

Les premières xénogreffes sous cutanées se sont développées dans les années 1960 (Rygaard and Povlsen 1969) pour ensuite connaître un essor considérable grâce notamment à l'avènement de souches de souris très immunodéprimées. Les greffes sous cutanées présentent l'avantage de la simplicité technique au moment de la greffe. La tumeur, lorsqu'elle se développe, reste accessible à l'expérimentateur et se trouve de fait facilement mesurable pour une évaluation du volume tumoral. La simplicité du geste rend la greffe d'un grand nombre de types cellulaires possible. Néanmoins, la représentativité de la situation clinique est faible pour ces modèles avec par ailleurs un potentiel métastatique limité.

En ce qui concerne les tumeurs orthotopiques, la gestuelle est plus complexe et fait appel à des savoirs faire bien particuliers. Ces actes sont réalisés par du personnel formé, entraîné, notamment à la pratique chirurgicale. Ainsi, même si les modèles orthotopiques sont classiquement considérés comme « plus lourds » dans leur mise en œuvre, ils ont le mérite d'aboutir à la formation de tumeurs dans un microenvironnement tumoral plus représentatif des nombreuses situations retrouvées en clinique.

TUMEURS SOUS CUTANÉES

- Facilité technique pour greffe
- Accessibilité de la tumeur
- Volume tumoral mesurable facilement grâce au pied à coulisse
- Variété des tumeurs
- Potentiel métastatique faible

TUMEURS ORTHOTOPIQUES

- Compétences chirurgicales pour greffe
- Pas d'aspect visuel
- Mesurable difficilement sauf via l'imagerie
- Potentiel métastatique plus important
- Développement tumoral dans un environnement approprié

APPROCHES PAR IMAGERIE

- Optimiser le modèle
- Accéder à l'imagerie de tumeurs « profondes »
- Réaliser un suivi longitudinal et non-invasif de la progression tumorale (tumeurs primaires, métastases)

Figure 1 : Les problématiques sont différentes en fonction des sites d'implantation des tumeurs.

Le choix du modèle animal doit se faire en fonction de la question biologique posée. Ainsi, selon que l'on s'intéresse à une question de recherche fondamentale (rôle d'un biomarqueur dans la dissémination tumorale par exemple) ou de recherche plus appliquée (évaluation de l'efficacité thérapeutique d'un nouveau composé), les modèles et les effectifs d'animaux devront être discutés.

Nous développerons dans les prochains paragraphes comment l'imagerie, en permettant d'optimiser les modèles, permet d'accéder à des données concernant des tumeurs « profondes », ou de réaliser un suivi dans le temps de la progression tumorale, s'inscrivant dans le respect de la règle des 3R.

L'imagerie interventionnelle au service de l'induction de modèles de cancérologie expérimentale chez la souris

L'imagerie interventionnelle consiste à mettre en œuvre une modalité d'imagerie afin d'aider et de guider l'expérimentateur dans un geste technique qu'il ferait sinon « en aveugle », tout en réalisant le plus souvent un geste moins invasif que s'il était pratiqué par chirurgie.

Notre premier exemple est celui de l'induction de cancer pulmonaire pour lequel plusieurs approches sont envisageables chez l'animal. On peut citer l'intubation *via* la trachée, l'injection inter costale ou encore la thoracotomie pour la méthode la plus invasive.

Au laboratoire nous avons développé une stratégie d'intubation sous anesthésie gazeuse avec un cathéter pédiatrique, opaque aux rayons X, qui est introduit, grâce à un laryngoscope, au niveau de la trachée de l'animal anesthésié. Un examen radiographique mené en parallèle permet d'évaluer la position du cathéter dans les voies aériennes de la souris (**Figure 2**). Une fois la position du cathéter jugée satisfaisante, il est possible d'injecter un faible volume (25µL) de la préparation cellulaire contenant les cellules tumorales. Cette préparation cellulaire peut elle-même contenir une dose traceuse (faible quantité) de radioactivité qui va nous permettre d'évaluer par imagerie scintigraphique le nombre de cellules effectivement introduites pour chaque animal (**Figure 2**). Ceci est possible après validation de l'absence d'effet de la radioactivité sur les cellules tumorales.

La mise en œuvre de cette procédure, pour chaque individu, permet de positionner le cathéter toujours dans le même site anatomique et ainsi d'améliorer l'homogénéité des lots en diminuant ainsi la variabilité inter individuelle. Nous avons

ainsi mis au point dès 2005 un modèle orthotopique de cancer bronchique non à petites cellules (*Gagnadoux et al., 2005*) transposé ultérieurement aux tumeurs à petites cellules (*Lochmann et al., 2012*).

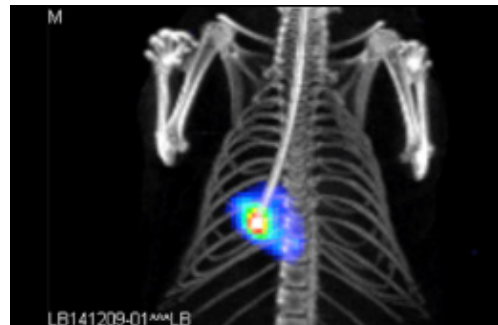


Figure 2 : L'imagerie interventionnelle pour l'induction de modèles de cancer pulmonaire (en noir et blanc imagerie par rayons X du positionnement du cathéter et en couleur visualisation du dépôt cellulaire).

Le même type d'approche peut être appliqué pour l'étude du développement tumoral au niveau osseux, qu'il s'agisse de modéliser une tumeur primaire ou une métastase osseuse (**Figure 3**).

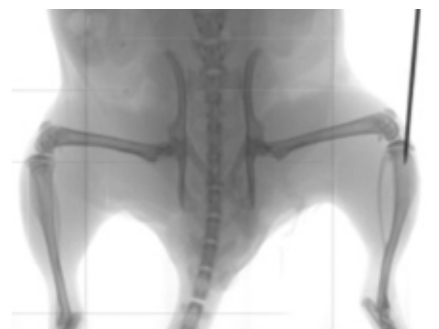


Figure 3 : Injection guidée par les rayons X de cellules tumorales au niveau du tibia.

L'imagerie permet dans cette situation de positionner l'aiguille dans le territoire d'intérêt (os spongieux, moelle osseuse) ce qui contribue à améliorer la pertinence scientifique du modèle.

Enfin, depuis plus récemment nous nous intéressons aux modèles de cancer colorectal. Là encore plusieurs approches sont envisageables et nous réalisons l'injection de cellules sous un petit volume (50µL) au niveau de la membrane séreuse du *caecum*, externalisé sur un champ opératoire le temps de l'acte. Ce geste peut être réalisé sous guidage échographique qui permet de visualiser, en temps réel, l'arrivée de la suspension cellulaire (sous la forme d'une petite bulle noire) au niveau du *caecum* (Figure 4).

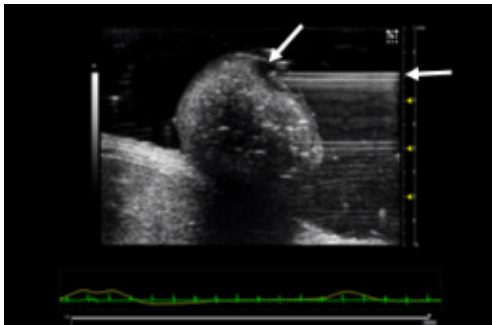


Figure 4 : Injection de cellules tumorales au niveau du caecum, guidée par l'échographie, chez la souris. Les flèches présentent la position de l'aiguille ainsi que la zone d'injection de la suspension cellulaire (en noir).

D'une manière générale, la mise en œuvre de l'imagerie interventionnelle permet donc l'obtention de groupes d'animaux plus homogènes en terme de localisation et de cinétique de développement tumoral, dont la pertinence scientifique est contrôlée, et présentant un taux de prise de greffe amélioré. Tout cela concourt à la réduction du nombre d'animaux mis en œuvre au cours de l'induction de modèles, puisqu'il n'est alors pas nécessaire de prévoir un grand nombre d'animaux surnuméraires pour avoir juste l'effectif requis pour l'expérience.

L'imagerie préclinique pour accéder aux tumeurs profondes et réaliser un suivi longitudinal non invasif

À de rares exceptions près, la plupart des modalités d'imagerie préclinique sont issues de l'imagerie médicale. Elles sont désormais exploitables chez le rongeur, grâce aux évolutions technologiques majeures des dernières années, et offrent des performances comparables à celles des examens réalisés chez l'homme. Cela est rendu possible par l'utilisation de détecteurs plus sensibles et plus résolutifs, afin d'atteindre une résolution millimétrique voire submillimétrique. Ainsi, l'imagerie préclinique constitue désormais une ressource considérée comme stratégique pour la recherche biomédicale

et l'innovation pharmaceutique compte tenu de son caractère non-invasif, de la possibilité d'un suivi longitudinal des animaux et de son adéquation avec la démarche translationnelle.

Les modalités d'imagerie exploitables chez le petit animal sont décrites de façon succincte dans le glossaire.

Toutes ces modalités d'imagerie peuvent être combinées en associant par exemple une imagerie anatomique (Imagerie par Résonance Magnétique, échographie, scanner X) et une imagerie fonctionnelle (Tomographie d'Emission Mono Photonique, Tomographie d'Emission de Positons, imagerie optique), afin d'obtenir le maximum d'informations sur le modèle exploré, dans une démarche identique à celle mise en œuvre en clinique chez l'Homme.

Comme en médecine, l'exploitation d'une telle palette de modalités d'imagerie, capables de fournir une multitude d'informations complémentaires, résulte d'un arbre décisionnel vis-à-vis de la question biologique posée. Il est donc important de souligner qu'utiliser des imageurs ne consiste pas simplement à « prendre des photos ». La pertinence scientifique des nombreux types d'explorations réalisées, de même que l'interprétation des résultats nécessite une analyse préalable approfondie de la problématique avec les chercheurs demandeurs d'études et la connaissance par l'équipe en charge de l'imagerie des processus physiologiques ou physiopathologiques impliqués pour chaque protocole expérimental.

En oncologie expérimentale, l'imagerie du petit animal est classiquement utilisée pour étudier des tumeurs profondes qui ne sont pas accessibles à l'expérimentateur. Le caractère non invasif de ces approches permet de réaliser un suivi répété au cours du temps pour un suivi longitudinal de l'évolution tumorale.

Exemple de la stratégie mise en œuvre pour caractériser un modèle de cancer pulmonaire à petites cellules

Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du **Pr. Reverdiau** à Tours (CEPR Inserm UMR1100), nous avons été amenés à développer et caractériser un modèle de cancer pulmonaire à petites cellules (*lochman et al. 2012*).

Les animaux ont été induits selon la procédure décrite précédemment dans le paragraphe imagerie interventionnelle. Les cellules qui ont été déposées dans une bronche avaient la particularité d'être bioluminescentes. En effet, ces cellules avaient été préalablement modifiées pour exprimer une enzyme, la luciférase. L'injection intra péritonéale du substrat de cette enzyme, la luciférine, conduit à une réaction enzymatique qui entraîne la production de photons. La détection de ces photons peut se faire grâce à des caméras de bioluminescence dédiées, pour une localisation spatiale des foyers émettant les photons (et qui correspondent à des foyers tumoraux) ainsi qu'à leur quantification.

C'est une imagerie simple de mise en œuvre et relativement peu coûteuse au regard des autres modalités d'imagerie, qui permet en première intention, de s'assurer de la prolifération des cellules ainsi que de la cinétique de croissance tumorale (**Figure 5**).

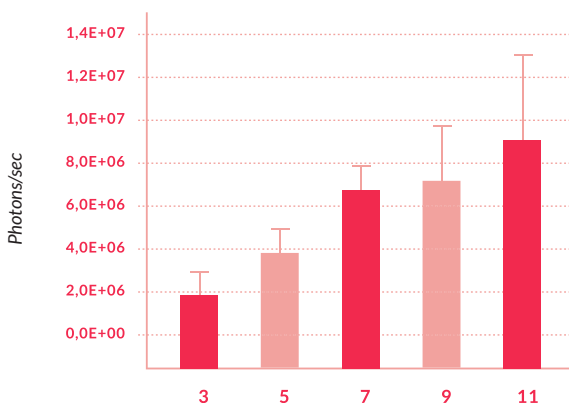
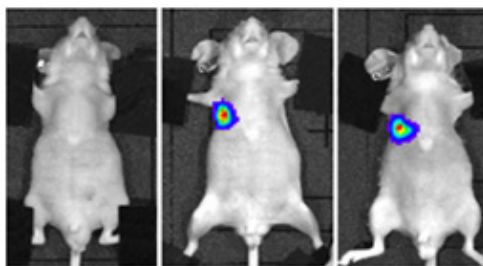
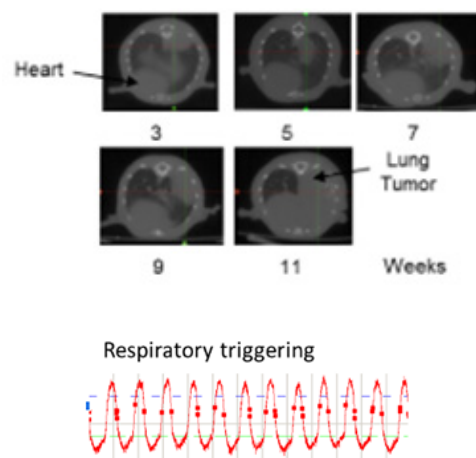


Figure 5 : Exemples d'images de bioluminescence obtenues à différents temps chez le même animal (gauche) et quantification (à droite).

L'imagerie de bioluminescence mise en œuvre est une imagerie en 2 dimensions, dite planaire, qui ne permet pas de fournir d'information tridimensionnelle de la tumeur (volume ?) ni de sa profondeur. C'est pourquoi, dans ce type de situation, il est assez usuel de coupler l'imagerie de bioluminescence à une imagerie de type anatomique. Pour l'étude de tumeurs pulmonaires, il était nécessaire de coupler l'imagerie de bioluminescence au scanner X qui offre un très bon contraste au niveau des poumons et qui est l'examen de référence en cancérologie clinique (**Figure 6**).



► SEUIL DE DÉTECTION POUR MODÈLES À CELLULES H209 ET H460 ~1,5 MM

Figure 6 : Les coupes axiales au niveau du thorax obtenues par scanner X sont présentées à droite, pour différents temps. Compte tenu des mouvements physiologiques liés à la respiration, une image exploitable ne peut être obtenue qu'avec une synchronisation (triggering) du scanner avec la respiration de l'animal.

L'association de la bioluminescence à une imagerie 3D anatomique est donc une stratégie assez classique qui permet d'obtenir un grand nombre d'informations chez le même individu. Pour une tumeur viscérale nous aurions choisi de coupler la bioluminescence à l'échographie, bien adaptée à l'exploration des tissus « mous ».

L'imagerie préclinique pour améliorer la pertinence des modèles et de leur suivi

Nous avons appliqué le même type de démarche à un modèle d'adénocarcinome pancréatique à cellules MiaPaca2 bioluminescentes, mis en œuvre chez la souris. L'objectif était :

- de disposer d'un modèle de cancer connu pour être en progression constante au niveau de la population mondiale et pour son pronostic généralement sombre,
- d'évaluer une thérapie innovante développée par l'équipe du **Pr. Papot** (UMR CNRS 7285 Poitiers).

Nous avons donc injecté des cellules d'adénocarcinome pancréatique d'origine humaine au niveau du pancréas chez la souris. Le suivi par imagerie de bioluminescence a montré que très rapidement nous avons une diminution spontanée du signal de bioluminescence au cours du temps, alors même que les souris ne recevaient aucun traitement (**Figure 7, gauche**). En parallèle, nous avons réalisé des échographies 3D des tumeurs et avons observé une augmentation du volume tumoral (**Figure 7, droite**).

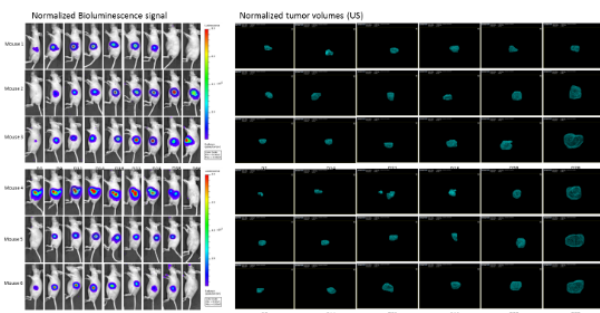


Figure 7 : Quelques exemples d'images de bioluminescence (gauche) et d'échographie 3D (droite) obtenues chez 6 souris ayant reçu des cellules MiaPaca2 au niveau du pancréas.

Il est important de rappeler que la réaction enzymatique sur laquelle est basée l'imagerie de bioluminescence est dépendante du métabolisme, et notamment de la disponibilité en ATP et O₂.

Plusieurs hypothèses visant à expliquer la perte de signal de bioluminescence dans ce modèle ont été explorées. Nous avons ainsi montré par des études immunohistochimiques que l'expression de la luciférase était bien maintenue dans les cellules tumorales mais qu'il y avait un développement important de plages hypoxiques dans les tumeurs.

C'est l'installation rapide de cette hypoxie qui explique la diminution spectaculaire des signaux de bioluminescence. Cette situation invalide donc la mise en œuvre de l'imagerie de

bioluminescence dans ce modèle, que ce soit pour le suivi de la prolifération tumorale ou pour l'évaluation de l'efficacité d'un traitement. Néanmoins, ce modèle de cancer d'adénocarcinome pancréatique à cellules MiaPaca, hautement hypoxique, n'a pas été abandonné, bien au contraire.

Il est en effet largement établi que l'hypoxie est un facteur de chimio et de radio-résistance permettant *in fine* la progression des tumeurs. L'adénocarcinome pancréatique est un cancer souvent diagnostiqué tardivement, avec une néoangiogénèse modeste et c'est son caractère hypoxique qui le rend résistant aux traitements, à l'origine du pronostic si sombre pour les patients. Il nous a donc semblé pertinent de travailler avec ce modèle murin très représentatif de la situation clinique, mais en s'appuyant sur d'autres approches par imagerie.

L'imagerie photoacoustique, couplée à l'échographie, permet de s'intéresser à la saturation de l'hémoglobine en oxygène (SaO₂). Son principe est le suivant : un laser pulsé est appliqué sur un échantillon biologique. L'énergie absorbée par les tissus entraîne des micro variations de température, à l'origine de la production d'ondes de pression acoustique. Ces ondes se propagent alors pour être enregistrées par des capteurs ultrasonores. L'hémoglobine oxygénée et l'hémoglobine désoxygénée présentent des spectres d'absorption différents, ce qui permet d'obtenir une cartographie et une quantification du pourcentage de saturation de l'hémoglobine en oxygène. Au laboratoire, le module d'imagerie photoacoustique est intégré à un système d'échographie ce qui nous permet d'obtenir une image échographique à haute résolution et une information photoacoustique à haute sensibilité.

Dans le cadre du projet d'évaluation de l'efficacité d'une nouvelle thérapie, nous proposons donc une démarche qui vise à sélectionner les animaux présentant des tumeurs hypoxiques afin de se placer dans des conditions représentatives de celles rencontrées chez l'homme (**Figure 8**).

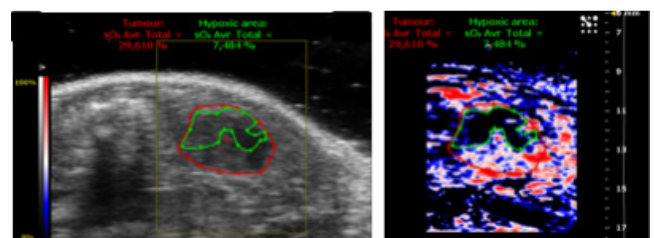
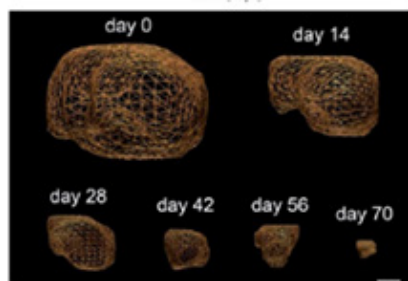


Figure 8 : Échographie permettant de délimiter une tumeur du pancréas (en rouge) puis superposition de cette région sur l'image obtenue par photoacoustique (droite). La coloration rouge indique une SaO₂ élevée tandis qu'une zone bleue indique une faible SaO₂ (hypoxie).

En parallèle, l'efficacité thérapeutique des composés est statuée sur la base de la mesure des volumes 3D des tumeurs, obtenus par échographie (**Figure 9**).



Renoux et al., Chem Sciences 2017

Figure 9 : Représentation de volumes tumoraux obtenus par échographie 3D et attestant d'une diminution de la masse tumorale au cours du temps, consécutive à la chimiothérapie.

Ainsi, grâce à la mise en œuvre d'un modèle préclinique de cancer dont le statut hypoxique peut être objectivé par imagerie photoacoustique et en y associant l'échographie 3D la prédictivité de l'efficacité des traitements peut être améliorée (Renoux et al., 2017). Ce point est crucial et s'inscrit dans l'application de la stratégie de recherche translationnelle qui vise à accélérer le transfert vers la recherche clinique en assurant le maximum de prédictivité aux études d'efficacité et de sécurité vis-à-vis des situations pathologiques concernées.

Conclusion

Il est aujourd'hui bien admis que l'imagerie *in vivo* permet de :

- réduire les effectifs, du fait des possibilités de suivi longitudinal du même individu, de la mise en œuvre d'approches multimodales et de l'amélioration de la pertinence des modèles,
- raffiner les travaux menés sur les animaux par des approches non invasives indolores et plus prédictives qui *in fine* contribuent à accroître la composante éthique dans l'expérimentation animale.

Dans le domaine de la cancérologie expérimentale, les procédures mises en jeu (gestes chirurgicaux pour les modèles orthotopiques, administration de substances pour les études d'efficacité, par exemple) sont susceptibles de générer divers degrés d'inconfort, de stress ou de douleur. Est-il utile de rappeler que la pratique de l'imagerie non invasive ne dispense évidemment pas de prendre en compte le bien-être de l'animal dans un protocole.

Nous terminerons par deux remarques issues de retours de membres de notre Comité d'Éthique. Pour les tumeurs sous cutanées, il est d'usage de donner un volume seuil en tant que point limite pour l'expérimentation. Avec l'imagerie et la possibilité de mesurer des volumes tumoraux internes, peut-on définir des points limites pour les modèles orthotopiques? Il est réellement difficile de statuer sur un volume seuil pour ces modèles car une petite tumeur située sur un territoire vital de l'organisme aura un impact plus important qu'une tumeur volumineuse située dans une zone moins critique.

Deuxième remarque, l'imagerie est souvent mise en avant par sa capacité d'anticipation de la douleur car elle donne des informations normalement inaccessibles à l'œil de l'expérimentateur. C'est ainsi qu'un animal qui présente un examen clinique normal, mais pour lequel nous allons détecter des métastases par imagerie, sera placé sous surveillance accrue. Mais que faire alors si l'imagerie nous fournit des données qui tendraient à nous faire arrêter l'expérience (masse tumorale volumineuse par rapport à la taille d'un organe par exemple), alors même que l'examen clinique de l'animal est correct ?

Au final, l'imagerie doit évidemment être associée à une excellente connaissance des animaux et des modèles, à l'utilisation de grilles de scoring pertinentes, afin de garantir le bien-être des animaux.

Implanté sur le campus CNRS d'Orléans depuis 2002, le **Centre d'Imagerie du Petit Animal (CIPA)** constitue l'un des départements de l'Unité Propre de Service « Transgénése et Archivage d'Animaux Modèles » (TAAM UPSN°44 du CNRS) dirigée par Cécile Frémond. Cette Unité est elle-même l'une des 3 composantes de l'Infrastructure Nationale en Biologie et Santé « **PHENOMIN** » (dir. Y Hérault), Lauréate des Investissements d'Avenir, qui associe le TAAM avec l'Institut Clinique de la Souris (ICS) à Strasbourg et le Centre d'ImmunoPHEnotypage (CIPHE) à Marseille.

L'équipe du CIPA comprend 1 directeur de recherche, 1 ingénieur de recherche, 3 ingénieurs d'études, 1 assistant ingénieur.

Depuis sa création, le CIPA qui a été fortement soutenu par le CNRS et la Région Centre au titre des **Contrats de Projets Etat-Région (CPER)**, assure l'exploration atraumatique de rongeurs (souris, rats) modèles de pathologies humaines pour la communauté scientifique et la recherche biomédicale.

L'ensemble du CIPA remercie chaleureusement Sébastien Paturance pour l'aide et les précieux conseils apportés au quotidien sur les questions éthiques ainsi que Florian Raes

(qui effectue actuellement son post-doc à l'Institut du Cancer à Londres) pour les travaux menés sur le cancer du pancréas.

GLOSSAIRE

- **La tomодensitométrie X (TDM X) et l'échographie**, qui sont basées sur la mise en œuvre respectivement de rayons X et d'ultrasons. Pour ces 2 modalités on parle en général d'imagerie anatomique compte tenu de l'excellente résolution des images obtenues *in vivo* (de l'ordre de la centaine de μm), même si l'échographie, *via* le mode Doppler et les agents de contraste fonctionnalisés, offre des possibilités d'imagerie fonctionnelle et moléculaire.
- **Les modalités d'imagerie nucléaire** : la gamma-scintigraphie, la Tomographie par Emission Mono-Photonique (TEMP), la Tomographie par Emission de Positons (TEP). Pour celles-ci, on obtient le signal à partir d'un traceur radiomarqué (traceur=molécule interagissant spécifiquement avec une cible), on parle d'imagerie fonctionnelle et moléculaire et les résolutions sont millimétriques (0.7mm *in vivo* pour la TEMP du laboratoire).
- **Les imageries optiques ou photoniques *in vivo*** : non-issues de l'imagerie médicale, il s'agit de la bioluminescence, imagerie d'expression génique basée sur une réaction enzymatique avec émission de lumière, et la fluorescence *in vivo* dans le proche infra rouge. L'imagerie par fluorescence est basée sur le même concept de traceur et de marqueur que pour l'imagerie radio isotopique (SPECT et PET). Dans le cas de la fluorescence, le marqueur est alors une molécule qui après avoir été excitée *in vivo* par des photons lumineux dans l'infrarouge (capables de traverser les tissus vivants) va émettre de la lumière à une longueur d'onde spécifique dont les photons traversent l'organisme pour être visualisés au niveau de la peau par une caméra ultra sensible.
- **L'imagerie photoacoustique**, couplée à l'échographie est la dernière modalité d'imagerie développée, avec un grand potentiel en médecine à moyen terme. Son principe est le suivant : un laser pulsé est appliqué sur un échantillon biologique. L'énergie absorbée par les tissus entraîne des micro variations de température, à l'origine de la production d'ondes de pression acoustique. Ces ondes se propagent alors pour être enregistrées par des capteurs ultrasonores. Cette modalité où l'on « écoute la lumière » a été implantée pour la première fois en France au CIPA en 2013, grâce à des fonds obtenus lors de la création de l'infrastructure PHENOMIN.

Le CIPA regroupe sur un même site l'ensemble de ces modalités d'imagerie dédiées au petit animal. Pour l'ensemble de ces tumeurs, le CIPA dispose de lignées cellulaires bioluminescentes dont il réalise la culture puis les greffes, mais les chercheurs peuvent également venir sur la plateforme avec leurs propres lignées cellulaires avant implantation chez l'animal.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Rygaard J and Povlsen CO (1969). "Heterotransplantation of a human malignant tumour to "Nude" mice." *Acta Pathol Microbiol Scand* 77(4): 758-760.

Gagnadoux F, Le Pape A, Lemarie E, Lerondel S, Valo I, Leblond V, Racineux JL, Urban T. Aerosol delivery of chemotherapy in an orthotopic model of lung cancer. *Eur Respir J* 2005; 26: 657-661.

lochmann S, Lerondel S, Bléchet C, Lavergne M, Pesnel S, Sobilo J, Heuzé-Vourc'h N, Le Pape A, Reverdiau P. Monitoring of tumour progression using bioluminescence imaging and computed tomography scanning in a nude mouse orthotopic model of human small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012 Jul;77(1):70-6. Epub 2012 Feb 8.

Renoux B, Raes F, Legigan T, Péraudeau E, Eddhif B, Poinot P, Tranoy-Opalinski I, Alsarraf J, Lerondel S, Le Pape A, Clarhaut J, Papot S. Targeting the Tumour Microenvironment with Enzyme-Responsive Drug Delivery System for Efficient Therapy of Breast and Pancreatic Cancers. *Chemical Science*, 2017 May 1;8(5):3427-3433. DOI: 10.1039/C7SC00472A.