

# Avis de Soutenance

Madame Pia AKL

Ingénierie biomédicale

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés  
*Apport théranostique de la tomodensitométrie spectrale à comptage photonique combinée à la  
photothérapie dynamique X en oncologie*

Travaux dirigés par Monsieur Charles Philippe DOUEK

Soutenance prévue le **lundi 23 mars 2026** à 13h30

Lieu : Université Lyon 1 Salle des thèses 8 Avenue Rockefeller 69008 Lyon

## Composition du jury proposé

M. Charles Philippe DOUEK	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université Lyon 1	Directeur de thèse
Mme Nathalie LASSAU	Professeure des universités - praticienne hospitalière	Université Paris Saclay	Rapporteure
Mme Hélène ELLEAUME	Directrice de recherche	INSERM Grenoble	Rapporteure
Mme Marion CORTET	Professeure des universités - praticienne hospitalière	Université Lyon 1	Examinatrice
M. Julien PERON	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université Lyon 1	Examineur
M. Salim SI MOHAMED	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université Lyon 1	Co-encadrant de thèse
Mme Anne-Laure BULIN	Chargée de recherche	INSERM Grenoble	Examinatrice
Mme Caroline MALHAIRE	Radiologue	Institut Curie Paris	Examinatrice
Mme Alison CARRET	Hôpital Louis Pradel Lyon	Invitée	

**Mots-clés :** scanner spectral à comptage photonique, photothérapie dynamique X, théranostique, cancer du sein, nanoparticules

**Résumé :**

Le cancer du sein triple négatif représente l'un des sous-types les plus agressifs des cancers du sein, caractérisé par l'absence de cibles thérapeutiques hormonales ou HER2 et par un pronostic défavorable. Malgré les progrès récents en oncologie, la prise en charge de ces tumeurs repose encore largement sur des stratégies non personnalisées, en partie en raison du manque d'outils permettant de relier quantitativement la distribution des agents thérapeutiques à leur efficacité biologique *in vivo*. Dans ce contexte, le développement d'approches théranostiques intégrant imagerie et traitement constitue un enjeu majeur. Cette thèse s'inscrit dans le cadre du projet européen SCANnTREAT et vise à explorer la faisabilité d'une stratégie théranostique innovante fondée sur l'utilisation combinée de la tomodensitométrie spectrale à comptage photonique (SPCCT) et de la photothérapie dynamique activée par rayons X (X-PDT). L'hypothèse centrale est que la SPCCT permet une détection et une quantification *in vivo* précises d'agents théranostiques activables, ouvrant la voie à un guidage thérapeutique personnalisé reposant sur la distribution réelle du nano-agent au sein de la tumeur. Les nanoparticules étudiées sont des nanocristaux de fluorure de gadolinium dopés au terbium ( $GdTbF_3$ ), conçus pour combiner des propriétés de contraste spécifiques du gadolinium en imagerie K-edge et des propriétés de luminescence induite par rayons X. Après caractérisation physico-chimique réalisée par les partenaires chimistes du projet, ces nanoparticules ont été évaluées selon une approche multimodale associant imagerie SPCCT, scintillation optique, études de biodistribution et validation biologique. Des études *in vitro* ont démontré la capacité des nanoparticules à générer un contraste spécifique en imagerie K-edge avec une corrélation linéaire entre concentration et signal, ainsi qu'une scintillation dépendante de la dose délivrée. L'optimisation des paramètres d'irradiation a mis en évidence le rôle déterminant du couple énergie-dose dans l'activation luminescente, soulignant la nécessité d'une standardisation spécifique à la X-PDT. Les performances de détection ont été renforcées par l'utilisation de méthodes avancées de reconstruction et de débruitage, permettant d'abaisser le seuil de détectabilité du gadolinium à de faibles concentrations. Les études *in vivo*, réalisées sur souris nude, ont confirmé une réponse dose-dépendante en imagerie SPCCT et en luminescence après injection sous-cutanée de nanoparticules fonctionnalisées. L'utilisation d'un modèle tumoral de xénogreffe MDA-MB-231 a permis d'évaluer la biodistribution tumorale, révélant une accumulation majoritairement périlésionnelle après injection intratumorale. Cette observation a conduit au développement d'une étude pilote dédiée à l'optimisation des techniques d'injection, comparant une administration manuelle à une injection automatisée contrôlée par injecteur, afin d'améliorer la reproductibilité et la distribution intra-tumorale. Enfin, l'analyse élémentaire *ex vivo* par spectroscopie LIBS a permis de valider indépendamment la présence du gadolinium dans les tissus et de renforcer l'interprétation des données d'imagerie *in vivo*. L'ensemble de ces résultats démontre la faisabilité d'une approche théranostique guidée par SPCCT, tout en mettant en évidence les verrous technologiques et biologiques restant à lever. Cette thèse établit ainsi les bases d'une stratégie intégrée d'imagerie quantitative et d'activation thérapeutique par rayons X, ouvrant des perspectives translationnelles pour le développement futur de traitements personnalisés des tumeurs solides profondes.

### Summary:

Triple-negative breast cancer is one of the most aggressive subtypes of breast cancer, characterized by the absence of hormonal and HER2 therapeutic targets and by a poor clinical prognosis. Despite recent advances in oncology, treatment strategies remain largely non-personalized, partly due to the lack of tools enabling quantitative correlation between therapeutic agent distribution and biological efficacy *in vivo*. In this context, theranostic approaches integrating imaging and therapy represent a major scientific and clinical challenge. This PhD work was conducted within the framework of the European SCANnTREAT project and aims to investigate the feasibility of an innovative theranostic strategy combining spectral photon-counting computed tomography (SPCCT) with X-ray-activated photodynamic therapy (X-PDT). The central hypothesis is that SPCCT enables accurate *in vivo* detection and quantification of activatable theranostic agents, thereby allowing image-guided and

personalized therapeutic approaches based on the actual intratumoral distribution of the nano-agent. The investigated nanoparticles consist of terbium-doped gadolinium fluoride nanocrystals ( $\text{GdTbF}_3$ ), designed to combine gadolinium-specific K-edge contrast properties for SPCCT imaging with X-ray-induced luminescence suitable for photodynamic activation. Following physicochemical characterization performed by the chemistry partners of the project, these nanoparticles were evaluated through a multimodal strategy integrating SPCCT imaging, optical scintillation measurements, biodistribution studies, and biological validation. In vitro experiments demonstrated strong K-edge contrast specificity and a linear relationship between nanoparticle concentration and imaging signal, as well as a dose-dependent luminescence response under X-ray irradiation. Optimization of irradiation parameters highlighted the critical role of energy and delivered dose in nanoparticle activation, emphasizing the need for dedicated protocol standardization for X-PDT. Advanced reconstruction and denoising methods significantly improved gadolinium detectability at low concentrations. In vivo studies performed in nude mice confirmed a clear dose-dependent imaging response following subcutaneous injection of functionalized nanoparticles, both in SPCCT and luminescence imaging. A preclinical MDA-MB-231 xenograft tumor model was used to investigate tumor biodistribution, revealing predominantly peritumoral nanoparticle accumulation after intratumoral injection. This finding motivated a pilot study focused on injection optimization, comparing manual administration with automated, flow-controlled injection systems to improve intratumoral distribution and reproducibility. Ex vivo elemental analysis using laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS) provided independent validation of gadolinium localization within biological tissues, strengthening the interpretation of in vivo imaging results. Overall, this work demonstrates the feasibility of a SPCCT-guided theranostic approach integrating quantitative imaging and X-ray-activated therapy, while identifying key technological and biological challenges that must be addressed. This thesis lays the groundwork for future translational developments toward personalized X-ray-based theranostic strategies for deep-seated solid tumors.