Microparticules magnétiques chargées en doxorubicine navigables par gradient IRM pour la chimioembolisation transartérielle

Jennifer Liu[1], Yann Bami-Chatenet[2,4], Audrey Fohlen[2,3], Ning Li[2], Mahdi Rezaei Adadriani[5], Simon Lessard[2], Irène Vignon-Clementel[5], Urs O. Häfeli[6], An Tang[3], Sophie Lerouge[2,4], Gilles Soulez[2,3]

[1]Faculté de médecine, Université de Montréal
[2]Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)
[3]Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire, Université de Montréal
[4]École de technologie supérieure (ÉTS)
[5]Inria, Centre de recherche Paris-Saclay, France
[6]Faculté des sciences pharmaceutiques, University of British Columbia

INTRODUCTION

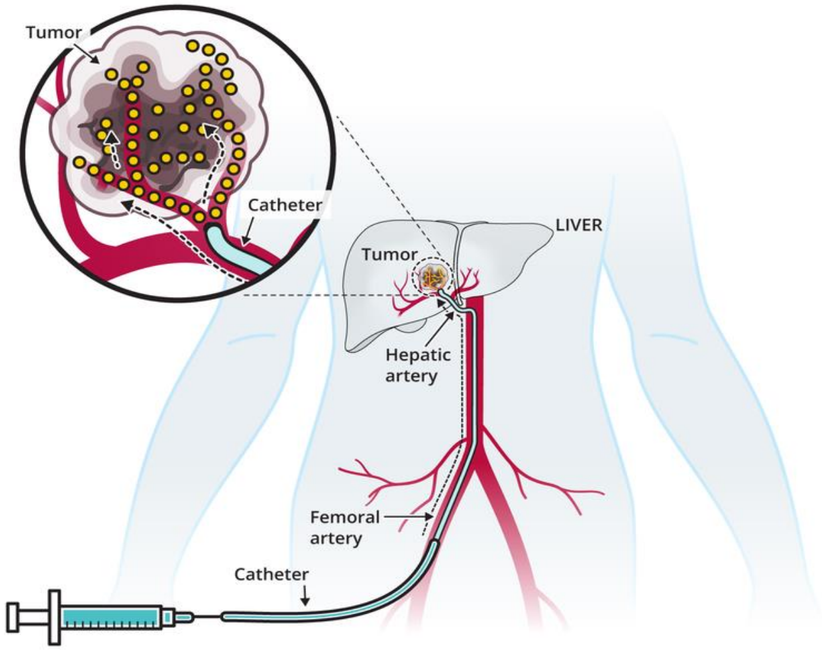
- **Les hépatocarcinomes (HCC)** constituent la 3e cause de décès liés aux cancers dans le monde[1].

- Le traitement actuel repose sur la **chimioembolisation transartérielle (TACE)**[2].

  - **TACE conventionnelle (cTACE) :** administration de chimiothérapie (doxorubicine), suivie d'embolisation par particules de PVA

  - **TACE avec microbilles à élution (DEB-TACE) :** chimiothérapie et embolisation simultanées (injection de DC Bead™ chargées en doxorubicine)

La TACE est une procédure invasive et techniquement exigeante : elle nécessite une cathétérisation super-sélective des artères nourricières de la tumeur pour une administration ciblée[3].



Adapté de Cancers. https://doi.org/10.3390/cancers16132430. CC BY 4.0.

[1] Sung H et al., 2021, CA Cancer J Clin 71:209–249
[2] Lewandowski RJ et al., 2011, Radiology 259:641–657
[3] Gaba RC et al., 2017, J Vasc Interv Radiol 28:1210–1223.e3

INTRODUCTION

La TACE demeure le traitement locorégional indiqué, mais elle comporte plusieurs limites cliniques et techniques importantes.

Limites cliniques de la chimioembolisation transartérielle (TACE)

Procédure invasive et techniquement exigeante :

- **Cathétérisation super-sélective** parfois difficile selon l'anatomie vasculaire. La supra-sélectivité n'est pas atteignable dans ~30 % des cas (de Baere et al., 2016), pouvant entraîner un ciblage sous-optimal et une distribution non uniforme du médicament.

Nécessité de traitements répétés :

- Les patients reçoivent en moyenne **2 à 6 séances**, chacune nécessitant un nouvel accès artériel (Gruber-Rouh et al., 2014), ce qui alourdit le fardeau procédural et affecte le confort des patients et l'utilisation des ressources.

Morbidité et complications non négligeables :

- Jusqu'à **10 % de complications majeures** (*Marelli et al.*, 2007)
- Les agents de contraste iodés peuvent entraîner une **néphropathie, jusqu'à 12,6 % des cas** (*Hayakawa et al.*, 2014)
- **Exposition cumulative aux radiations :** les procédures répétées entraînent une exposition cumulative importante pour les patients et les opérateurs (*Hidajat et al.*, 2006)

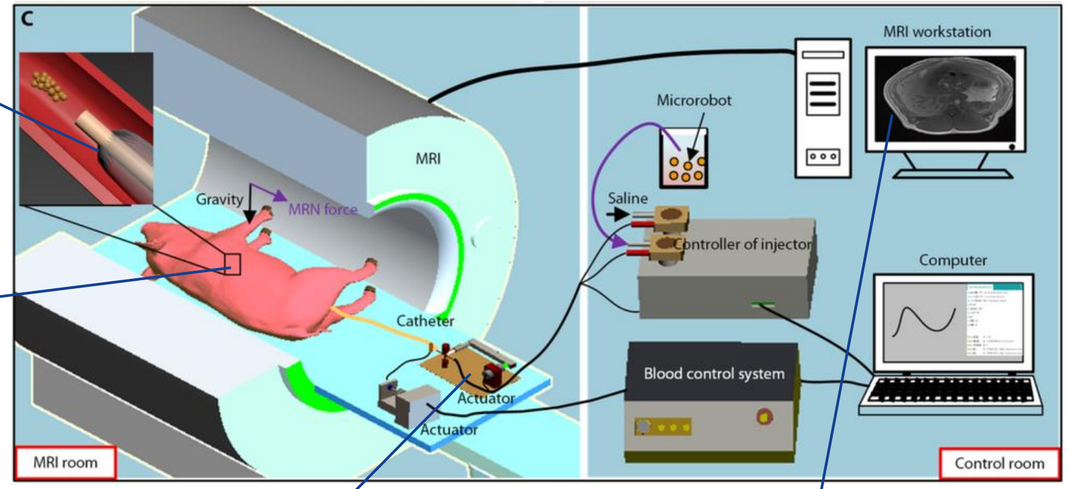
NAVIGATION PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (MRN)

Principe et validation *in vivo*

La navigation par résonance magnétique (MRN) utilise les **gradients IRM** pour **naviguer des particules magnétiques chargées en doxorubicine (MDEB)** directement au foyer tumoral[4].

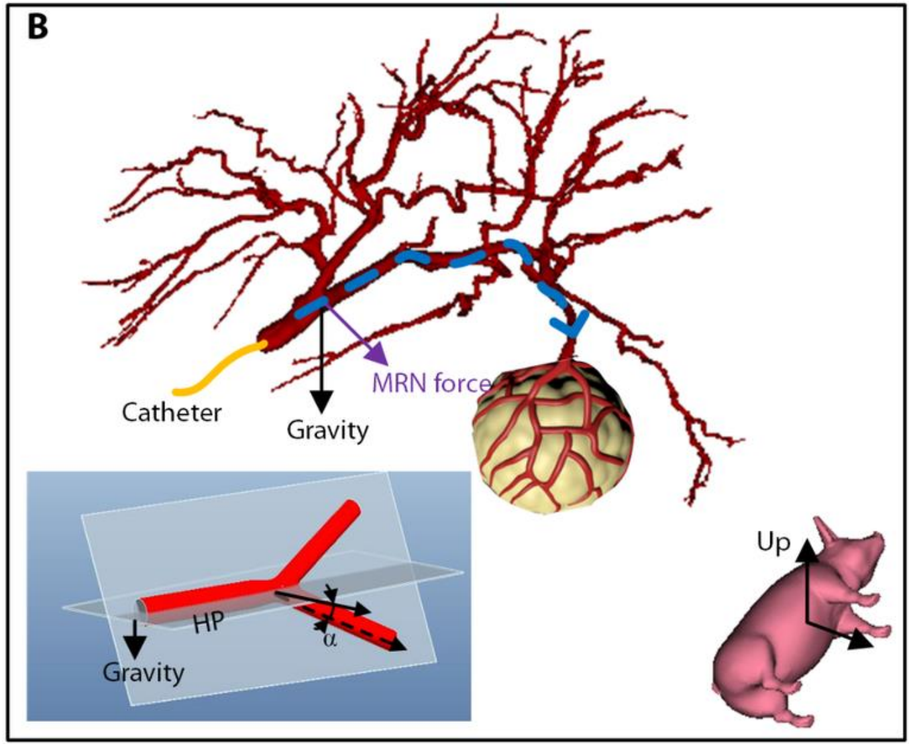
Cathéter à ballonnet pour ralentir la vitesse du flux sanguin à **0,7 ± 0,3 mL/s (n = 8)**.

Accès artériel au niveau de l'**artère hépatique**.



Injecteur de particules permettant la formation d'agrégats de **20–25 microparticules.**

Console de contrôle IRM pour la navigation.



Technique validée avec des particules sans agent chimiothérapeutique

[4] Li N et al., 2024, Sci Robot 9:eadh8702

NAVIGATION PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (MRN)

Paramètre de la gravité

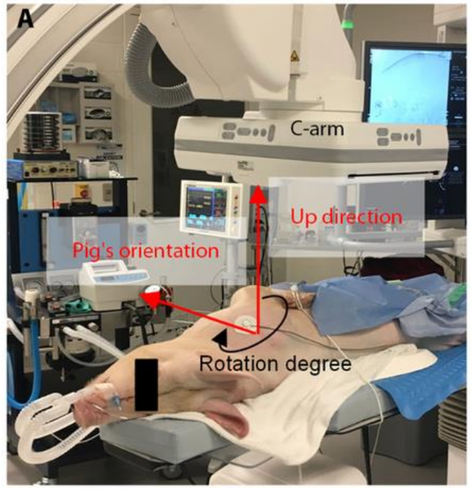
Acquisition multiposturale (CBCT) dans 4 positions standards (Fig. A–B)

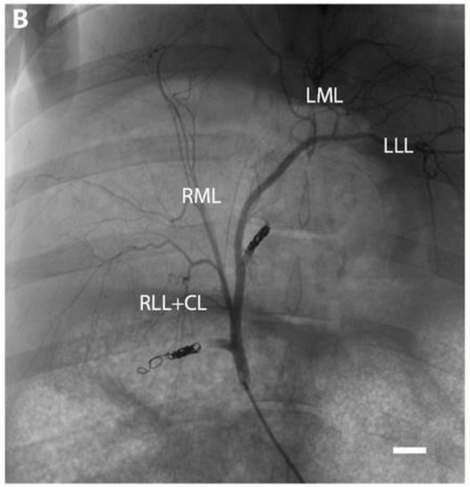
↓

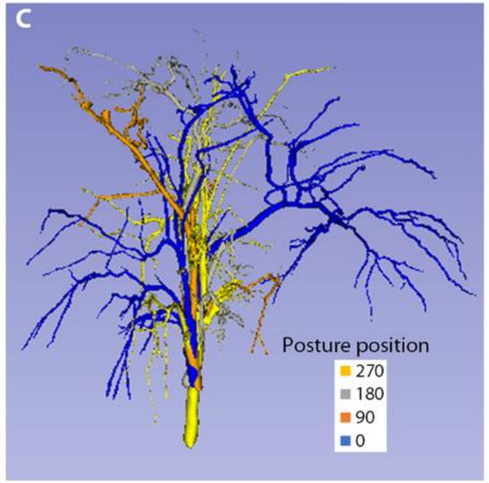
Reconstruction du réseau vasculaire (Fig. C)

↓

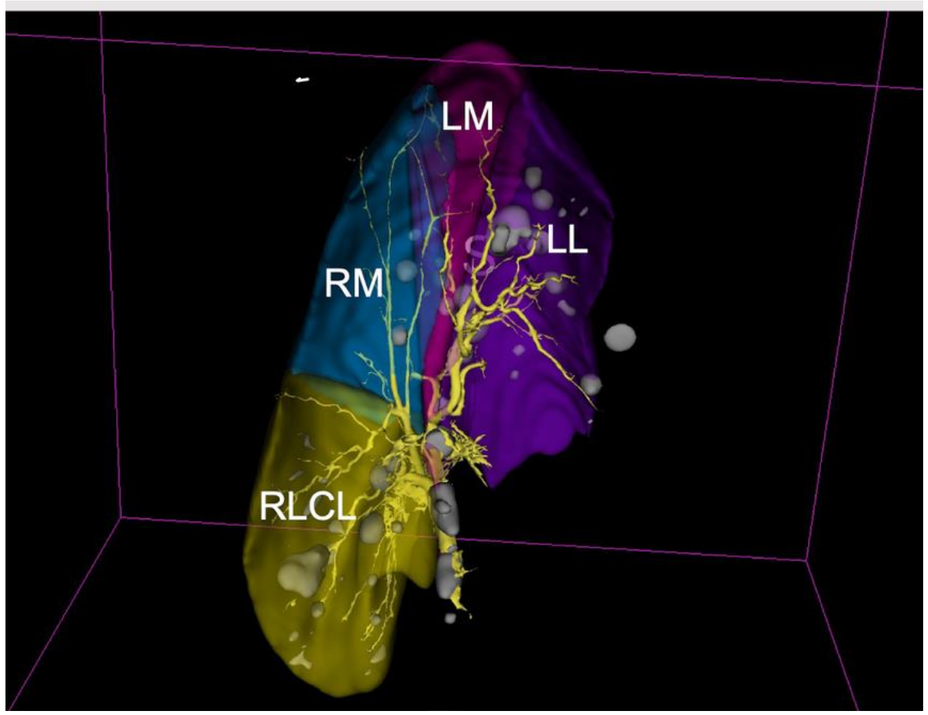
Analyse des angles α en fonction de la rotation θ







Résultats (modèle porcin)



Le succès du ciblage après **100 agrégats** est de **81,9 %** comparé à des porcs témoins (*p* = 0,015)

[4] Li N et al., 2024, Sci Robot 9:eadh8702

MICROPARTICULES CHARGÉES EN DOXORUBICINE (MDEB)

La MRN n'a été validée in vivo qu'avec des microparticules MDEB non chargées. L'étape suivante était de concevoir des particules d'embolisation incorporant la doxorubicine.

Synthèse microfluidique

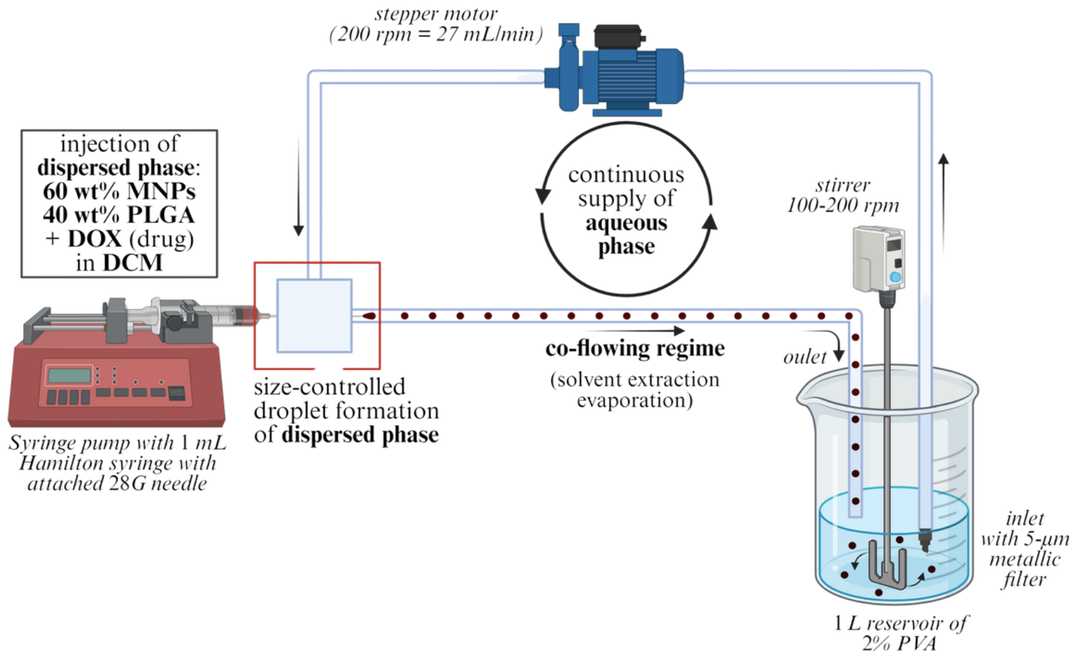
Synthèse par **dynamique d'écoulement microfluidique** entre **deux phases liquides**, permettant de former des **gouttelettes hautement monodisperses**.

Phase dispersée — solution de polymère

- **Fe_3O_4** (MNP) : composante magnétique (60 %)
- **PLGA** : polymère hydrophobe (37 %)
- **Doxorubicine** : agent chimiothérapeutique (3 %)

Phase continue — flux aqueux

- **PVA 2 %** : solution hydrophile



MICROPARTICULES CHARGÉES EN DOXORUBICINE (MDEB)

Caractérisation

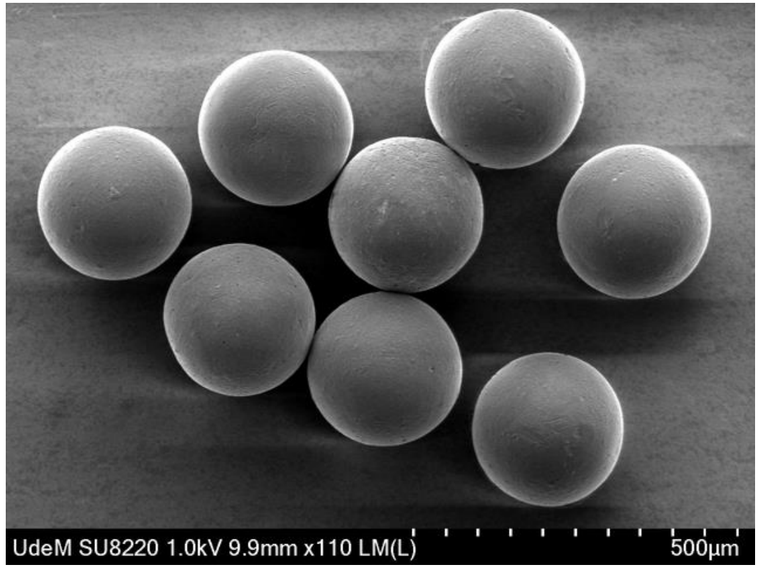
Microparticules conçues selon les exigences mécaniques et dimensionnelles de la **chimioembolisation transartérielle (TACE)**, pour une compatibilité vasculaire et une performance embolique appropriées.

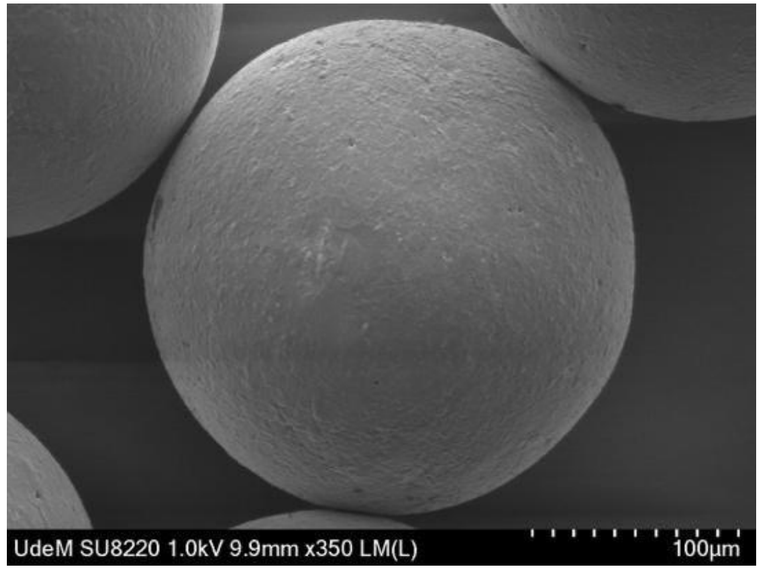
Distribution de taille (solution saline)

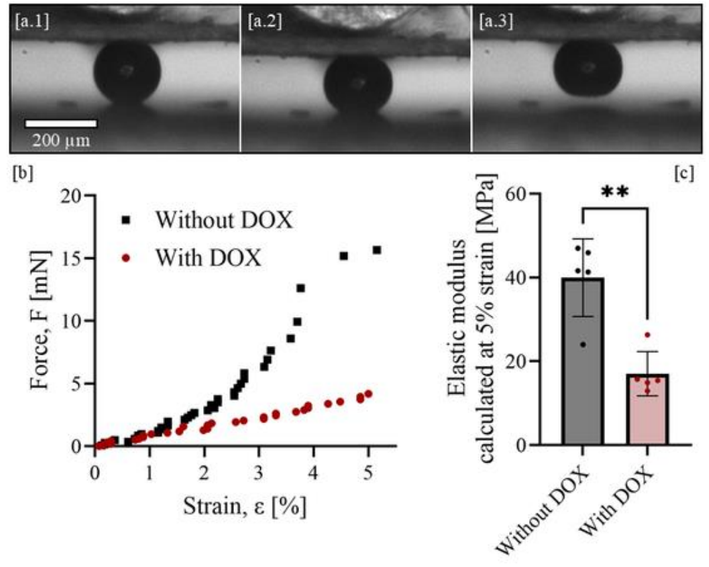
- Diamètre moyen de **222,6 ± 23,4 µm (n = 115)**, compatible avec les tailles emboliques cliniques.

Rigidité (MicroSquisher®) :

- Les tests mécaniques ont démontré un module élastique de **17,0 ± 0,53 MPa**





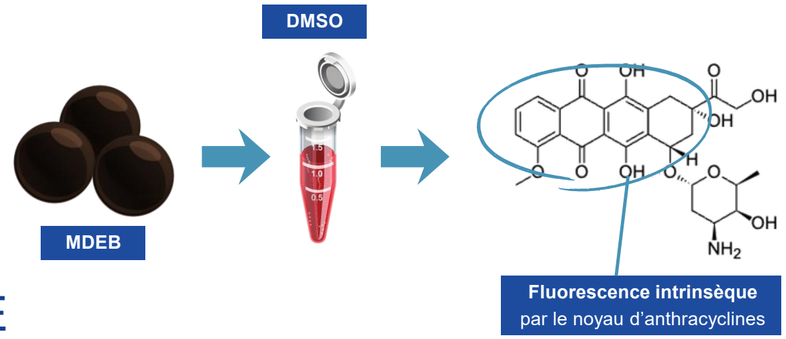


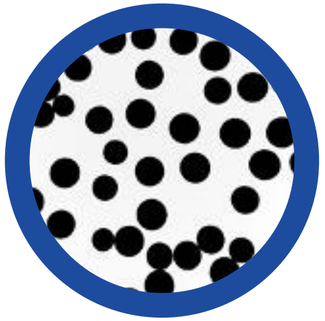
PROFIL PHARMACOLOGIQUE

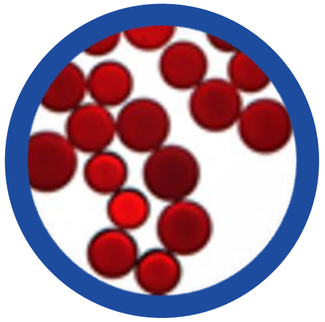
Chargement en doxorubicine

- **Quantification :** dissolution des microparticules et lecture de la doxorubicine par fluorescence.
- Pour une comparaison directe avec l'**étalon d'or clinique** de la TACE **(DC Bead™)**, la teneur en doxorubicine a été normalisée selon le volume par particule.
  - Chargement par bille des **MDEB** : **202 ng/bille**
  - Chargement par bille des **DC Bead™ (étalon d'or)[5]** : **250 ng/bille**

Les MDEB contiennent **81 %** de la charge en doxorubicine par bille des **DC Bead™**





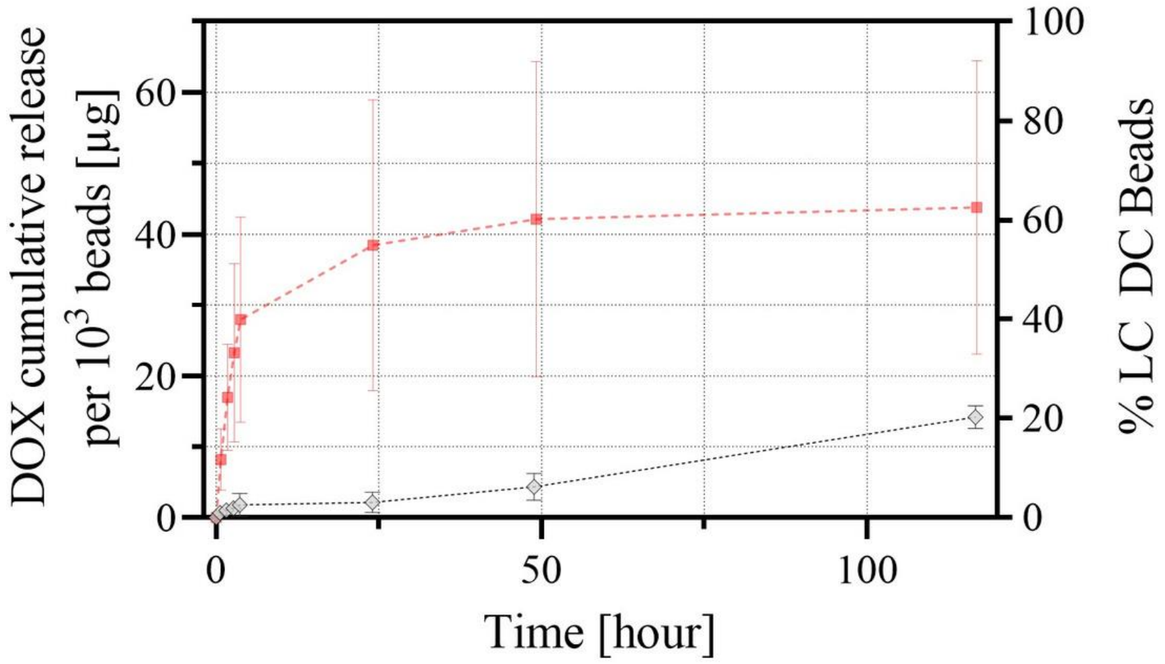


PROFIL PHARMACOLOGIQUE

Libération de doxorubicine

- Libération évaluée en **conditions physiologiques simulées (FBS/PBS 1:1)** sur une **période de 5 jours**
- Comparaison **MDEBs** vs **DC Bead™** par **chromatographie liquide haute performance (HPLC)**
  - **MDEBs (microbilles magnétiques)** : 5,7 % du chargement en doxorubicine libérée en 5 jours
  - **DC Bead™ (standard clinique)** : 17,5 % du chargement en doxorubicine libérée en 5 jours

Les MDEBs libèrent moins de doxorubicine que les DC Bead™, mais avec un profil plus contrôlé et soutenu, sans libération massive initiale (« burst release »).



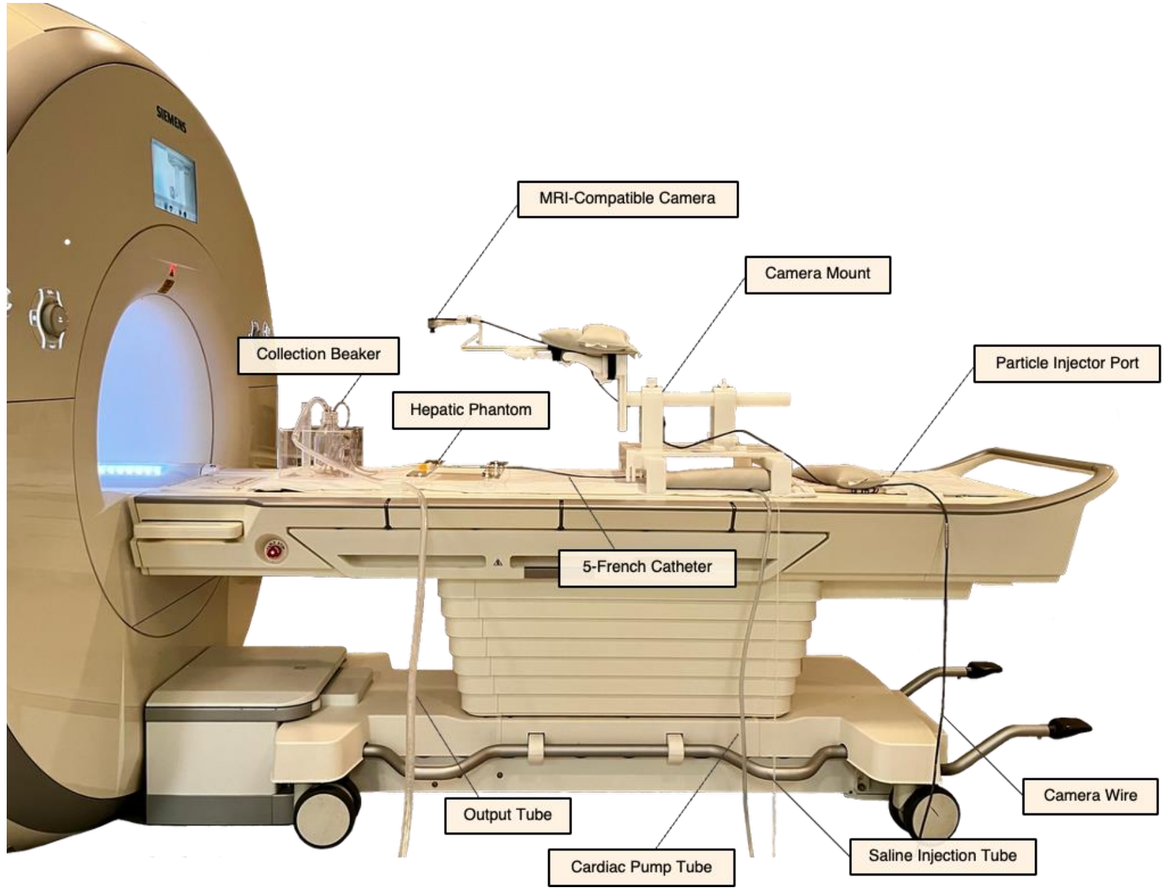
NAVIGATION IN VITRO

Système d’injection

- **Navigation IRM** — guidage vers la branche cible à l’aide des **gradients d’imagerie** d’une IRM clinique 3T

- **Conditions d’écoulement — solution de glycérol (40 %)** circulée par une **pompe cardiaque** (simulation du flux artériel)
- **Modèle expérimental** — fantôme en plexiglas simulant la **bifurcation hépatique principale**

- **Injection de particules — injection manuelle** d’agrégats de 20–25 particules et **infusion saline** pour simuler les conditions cliniques de TACE



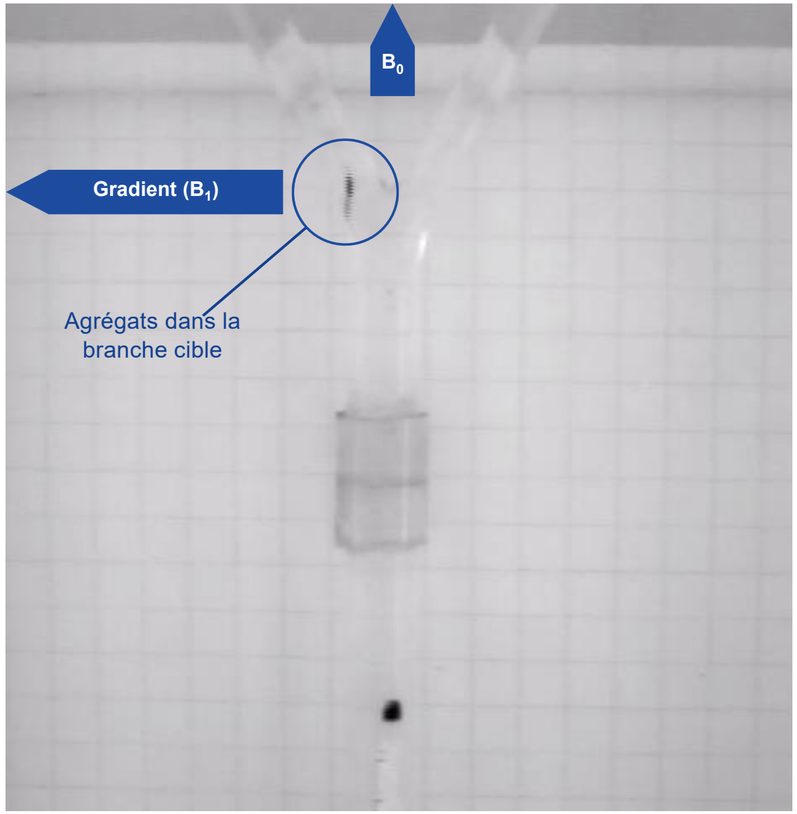
RÉSULTATS DE LA NAVIGATION IN VITRO

Résultats

- **Test exact de Fisher** — déviation significative de la distribution gauche–droite ($p < 0{,}001$)
- **Le succès de ciblage**, défini comme la **proportion d'agrégats atteignant la branche cible**, est de 100 % sous MRN

Table I. Steering success in hepatic glass phantom

Aggregate number	Gradient direction	Gradient magnitude (mT/m)	Right Steering Number (%)	Left Steering Number (%)	Steering Success
20	No gradient	0	10 (50)	10 (50)	N/A
20	Left	28.8	0 (0)	20 (100)	100%
20	Right	28.8	20 (100)	0 (0)	100%



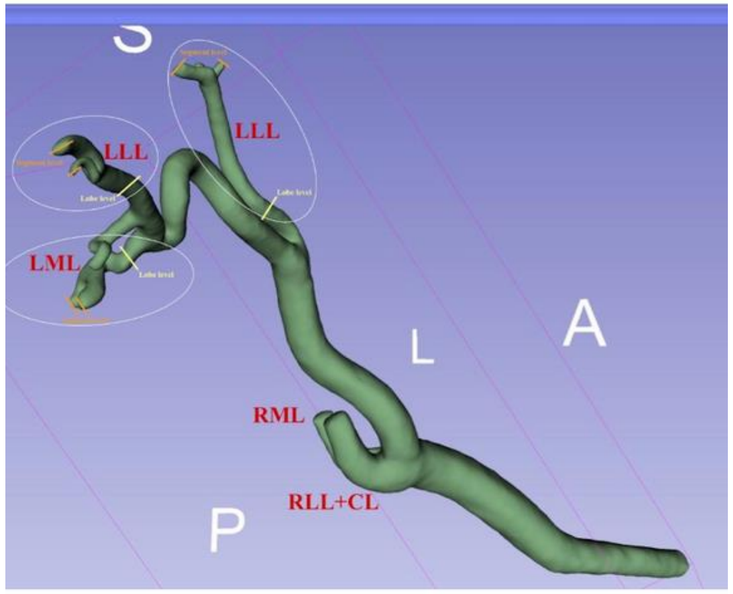
Vue de dessus du fantôme hépatique; extrémité du cathéter à ballonnet à 5,5 cm en amont de la bifurcation

CONCLUSION ET DISCUSSION

- Cette étude présente la **conception** et la **caractérisation** de microparticules magnétiques chargées en doxorubicine (MDEB)

- L'étude démontre aussi la compatibilité in vitro avec la **navigation par gradient IRM (MRN).**

- **Travaux en cours**
  - **Optimisation de la libération de doxorubicine :** exploration d'autres modèles de particules et expériences d'embolisation sur puce
  - **Simulations hémodynamiques CFD :** catalogue des formes d'agrégats MDEB et des forces de traînée associées



Segmentation 3D du foie porcin (porc 18) au niveau lobulaire pour les simulations CFD

REMERCIEMENTS

Financement

Bourse d'excellence Jacques Saltiel (Département de radiologie, Université de Montréal)

Programme PREMIER (Université de Montréal)

Financement IRSC (projet MRSUB)

Collaborateurs

HPLC — Julien Lamontagne (Plateforme de métabolomique du CRCHUM)

SEM — Dainelys Guadarrama Bello (Plateforme de microscopie électronique, UdeM)

VSM — Djamel Seddaoui, Christian Lacroix, David Ménard (Laboratoire de magnétisme, Polytechnique Montréal)

Pharmacologie — Valérie Gaëlle Roullin, Mihaela Friciu (Plateforme de biopharmacie, UdeM)

BIBLIOGRAPHIE

1.Sung H, et al. Global cancer statistics 2020. CA Cancer J Clin. 2021;71:209–249.

2.Lewandowski RJ, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Radiology. 2011;259:641–657.

3.Gaba RC, et al. Transarterial chemoembolization techniques and outcomes. J Vasc Interv Radiol. 2017;28:1210–1223.e3.

4.Li N, et al. Magnetic navigation of drug-loaded particles using MRI gradients. Sci Robot. 2024;9:eadh8702.

5.Boston Scientific. DC Bead™ drug-eluting embolic microspheres.

6.Voizard N, et al. Imaging assessment of hepatocellular carcinoma treatment response. Insights Imaging. 2019;10:121.

7.Reig M, et al. BCLC strategy for hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2022;76:681–693.

8.de Baere T, et al. Limitations of superselective catheterization in transarterial chemoembolization. 2016.

9.Gruber-Rouh T, et al. Repetition of transarterial chemoembolization procedures and outcomes. 2014.

10.Marelli L, et al. Complications of transarterial chemoembolization. 2007.

11.Hayakawa K, et al. Contrast-induced nephropathy after transarterial chemoembolization. 2014.

12.Hidajat N, et al. Radiation exposure during transarterial chemoembolization. 2006.

13.Adapté de : Cancers. 2024;16(13):2430.

Les figures 1** (diapo 8) **et 2** (diapo 9) **ont été créées avec BioRender; droits obtenus selon la licence académique.

Merci de votre intérêt!

Coordonnées

Jennifer Liu, étudiante MD-M.Sc. *: jennifer.liu.1@umontreal.ca*

Yann Bami-Chatenet, M.Sc., Ph.D. *: yann.bami-chatenet@etsmtl.ca*

Gilles Soulez, M.D., M.Sc. *: gilles.soulez.med@ssss.gouv.qc.ca*