

## Résumé

La médecine régénérative a fait de nombreux progrès ces dernières années, promettant le traitement de nombreuses pathologies, notamment l'AVC et l'arthrose. Parmi celles-ci, les thérapies à base de cellules souches font l'objet d'un nombre important d'études visant à démocratiser leur utilisation. De surcroît, l'utilisation de cellules souches peut être accompagnée d'un hydrogel leur faisant office d'échaffaud, permettant une bien meilleure intégration par le corps récepteur. Ces deux éléments forment un "kit de réparation" dont le design optimal peut être obtenu en accompagnant les études *in vitro* d'études *in vivo* chez l'animal. C'est pourquoi il est nécessaire de développer une méthode d'imagerie permettant de suivre chacun des composants de ce "kit de réparation" individuellement, à savoir les cellules souches et l'hydrogel. Parmi les méthodes d'imagerie les plus démocratisées, la tomographie à rayons-X est la plus répandue et l'une des plus accessibles. Ces dernières années, cette technologie a connu une réelle avancée avec le développement de l'imagerie spectrale, avec le développement des scanners spectraux à comptage photonique (SPCCT). Jusqu'à présent, l'imagerie spectrale ne pouvait être réalisée qu'avec des rayons-X provenant de sources de rayonnement synchrotron fournissant un flux de photons très élevé sur une large gamme d'énergie (20-150 keV), ce qui permet d'obtenir des faisceaux de rayons-X monochromatiques (bande passante d'énergie d'environ 50 eV) et une haute résolution spatiale.

Le but de cette thèse est de développer et d'optimiser les outils numériques pour quantifier deux agents de contraste en utilisant l'imagerie basée sur les rayons-X pour le suivi des thérapies cellulaires. Nous nous sommes essentiellement concentrés sur le traitement des données de l'imagerie synchrotron et nous avons comparé les résultats avec le SPCCT disponible sur la plateforme du Cermep pour deux cas d'application : l'arthrose et l'accident vasculaire cérébral ischémique.

En outre, la grande liberté des paramètres d'acquisition du synchrotron rend obligatoire le développement d'outils de post-traitement dédiés avant l'analyse. Les reconstructions tomographiques d'acquisitions séquentielles du même échantillon n'étant pas superposées, cela rend impossible la décomposition des matériaux. J'ai développé une approche de recalage basée sur la descente de gradient qui rend la superposition des échantillons acquis rapide et automatique, rendant les données prêtes pour la quantification. De surcroît, ces outils de recalage ont été étendus au recalage multimodal, ce qui a permis de comparer les performances de décomposition des matériaux du SPCCT et du synchrotron. La quantification du SPCCT est en accord avec le synchrotron malgré une résolution et un contraste plus faibles pour l'or. En ce qui concerne l'iode, les performances du SPCCT ne sont pas satisfaisantes pour la faible concentration que nous avons utilisée.

Concernant les cas d'application sur petits animaux, nous avons tout d'abord comparé les résultats de l'évaluation *in vivo* de la distribution des deux agents de contraste en utilisant le SPCCT et le synchrotron. Les résultats ont montré que le SPCCT parvient à atteindre les performances du synchrotron pour le suivi des cellules marquées à l'or dans le cerveau, mais qu'elle est limitée pour la détection des hydrogels à faible concentration.

Deuxièmement, nous avons évalué la version améliorée du kit de réparation composé de cellules souches adipeuses humaines et d'un hydrogel iodé nouvellement développé par nos collaborateurs. Nous l'avons d'abord évaluée dans le cadre d'une expérience de validation de principe sur des cerveaux de rats et des genoux de souris sains imagés *ex vivo* au synchrotron. Nous avons montré que l'hydrogel iodé pouvait être détecté à la fois dans le cerveau et dans le genou malgré une concentration d'iode plus faible. Il peut également être détecté dans les genoux de souris, *ex vivo*, dans des images à contraste de phase acquises à une résolution de 3 microns. Nous avons ensuite évalué ce "kit de réparation" *in vivo* dans des modèles murins d'arthrose en utilisant l'imagerie spectrale synchrotron. Nous avons montré que l'hydrogel pouvait être détecté entre un et trois jours après l'administration.

Enfin, nous avons mené une étude longitudinale avec des souris modèles d'arthrose et le kit thérapeutique conçu. La résolution spatiale relativement faible du dispositif SPCCT n'est pas adaptée aux genoux des souris et nous avons réalisé des images en utilisant uniquement des images synchrotron.