

Offre de thèse de doctorat- 2024/2027

Développement de la dosimétrie petite-échelle appliquée à l'alphathérapie à l'aide de méthodes d'autoradiographie quantitative à haute-résolution spatiale



Directeur de thèse : Pr. Michel Chérel, PU/PH (CRCI²NA)
Encadrant : Dr. Nicolas Chouin, Maître de conférences en physique médicale (CRCI²NA)
Co-encadrant : Dr. Samuel Duval, Directeur R&D (AI4R)
Lieux de la thèse : CRCI²NA Equipe 2 « Oncologie Nucléaire » et la société AI4R
Adresse : IRS-UN - 8, quai Moncoussu – BP 70721, 44007 Nantes
Ecole Doctorale : Biologie santé
Début de la thèse : entre Octobre 2024 et Janvier 2025
Financement ANR pour 3 ans



Introduction :

Ces dernières années, l'intérêt pour la radiothérapie alpha interne vectorisée utilisant l'Ac-225 et l'At-211 s'est considérablement accru, en raison des effets cliniques anti-tumoraux prometteurs observés. Grâce aux progrès de la production et de la technologie, la disponibilité des émetteurs alpha devrait augmenter dans un avenir proche, rendant le traitement accessible aux patients du monde entier. Il reste néanmoins à comprendre finement les processus fondamentaux mis en jeu à l'échelle micrométrique lors d'études pré-cliniques sur des modèles animaux. Pour ce faire l'autoradiographie numérique à haute-résolution spatiale, technique d'imagerie planaire *ex vivo*, s'avère une méthode de choix pour mesurer précisément la quantité de radioélément ciblant les tissus d'intérêt. Le sujet de thèse proposé et détaillé par la suite a pour objectif d'explorer et de développer la dosimétrie petite-échelle appliquée à l'alphathérapie à l'aide de méthodes d'autoradiographie quantitative à haute-résolution spatiale. Ce projet de recherche pluridisciplinaire se place à l'interface de la biologie et de la physique des rayonnements.

Mots clefs : alphathérapie, dosimétrie petite-échelle, autoradiographie numérique

Contact : nicolas.chouin@oniris-nantes.fr / 02-40-68-78-65

Contexte scientifique :

L'alphathérapie ou radiothérapie interne vectorisée alpha (RIV-alpha) est une modalité thérapeutique en médecine nucléaire qui repose sur l'injection d'émetteurs alpha couplés ou non à des vecteurs biologiques afin de traiter des patients atteints d'un cancer hématologique ou d'un cancer au stade métastatique. Il s'agit d'une thérapie extrêmement prometteuse basée sur le fort pouvoir cytotoxique des particules alpha et qui garantit une irradiation limitée des tissus sains adjacents. Plus de 50 essais cliniques sont aujourd'hui en cours. Cette nouvelle modalité thérapeutique est une évolution majeure du champ de la médecine nucléaire, dans lequel seuls des émetteurs beta ont été utilisés entre 1960 et 2013. Il ne s'agit pas d'un simple changement de radionucléide destiné à optimiser les traitements ; l'alphathérapie comporte de multiples et nouveaux challenges en termes de production, de chimie de couplage, d'indications thérapeutiques, d'imagerie, de dosimétrie et de radioprotection.

Dans le domaine de la dosimétrie, les doses limites toxiques commencent à être appréhendées dans la RIV-beta (i.e. qui utilise des émetteurs beta) chez l'homme. Pour l'alphathérapie, ces doses sont inconnues. Au-delà du manque actuel de données cliniques, il est attendu que ces doses limites toxiques pourraient varier pour chaque radiopharmaceutique utilisant un émetteur alpha. La **non-uniformité des distributions de dose** dans les tissus, provoquée par l'hétérogénéité de distribution des vecteurs biologiques dans les tissus et le court parcours des particules alpha, pourrait être un facteur important influençant la **toxicité et l'efficacité de l'alphathérapie**. Une difficulté supplémentaire de la RIV-alpha est liée à l'utilisation d'émetteurs alpha donnant naissance à des chaînes de désintégration comprenant plusieurs éléments fils eux-mêmes émetteurs alpha : ^{225}Ac , ^{223}Ra , ^{227}Th . Cette chaîne augmente d'autant plus le pouvoir destructeur du traitement mais, a contrario, elle peut engendrer une dispersion de la radioactivité dans l'organisme et se redistribuer de manière non contrôlée dans les différents organes du patient. L'utilisation de ces émetteurs à chaîne va entraîner la présence d'un mélange de radionucléides pendant le radiomarquage, mais aussi à l'intérieur de l'organisme du patient. La toxicité engendrée par ce phénomène a déjà été démontrée dans des modèles précliniques mais elle n'a pas encore été véritablement quantifiée.

Pour accompagner le développement de l'alphathérapie, il apparaît donc primordial de pouvoir **suivre, localiser et quantifier la micro-distribution** des émetteurs alpha dans les tissus sains et les tumeurs. Cela ne peut être réalisé que dans le cadre de l'imagerie préclinique. En effet, à la fois la nature des radioéléments et la résolution spatiale en imagerie clinique ne permettent pas d'atteindre ce niveau de précision. La seule technique d'imagerie capable d'atteindre la résolution spatiale nécessaire à cet objectif est l'**autoradiographie**. Un des systèmes d'autoradiographie les plus performants actuellement est l'appareil BeaQuant développé par la société AI4R, basée à Nantes. Cet appareil repose sur un détecteur gazeux à microstructures. Cette nouvelle technologie de compteur proportionnel permet la localisation en temps réel des signaux radioactifs. Il permet notamment d'acquérir des **images quantitatives de la distribution d'activité dans des coupes de tissus ex vivo**. Dans le cadre du projet **AIDA Lab** (financement ANR), nous souhaitons également développer l'**autoradiographie alpha spectroscopique** ; c'est-à-dire de faire une image précise à haute-résolution spatiale ($< 30 \mu\text{m}$) de la distribution de la radioactivité dans une solution ou dans une coupe de tissus et de permettre l'identification sur cette image des différents éléments fils de ^{225}Ac : ^{221}Fr , ^{217}At et ^{213}Bi .

Objectifs de la thèse :

L'objectif principal de la thèse sera de **développer des méthodes de dosimétrie petite-échelle** s'appuyant sur l'utilisation d'images d'**autoradiographie** réalisées sur des coupes de tissus ex vivo dans un contexte préclinique d'alpha-thérapie. La **cartographie 3D de la dose**, ainsi calculée dans les organes sains et tumeurs d'intérêt sera comparée aux **cartographies des réponses biologique et immune** mesurée dans ces mêmes tissus afin de mieux comprendre les **mécanismes radiobiologiques** fins de l'alphathérapie et de permettre ainsi l'optimisation de cette modalité thérapeutique.

Dans le détail, lors d'études précliniques de nouveaux radiopharmaceutiques, utilisant deux émetteurs alpha (astate-211 et actinium-225), le doctorant devra faire l'analyse dosimétrique de ces composés à l'échelle de l'organe mais aussi à l'échelle micrométrique. Dans ce second cas, les tissus d'intérêt seront prélevés à différents temps après l'injection du radiopharmaceutique. Les tissus seront découpés finement. Des images de la distribution spatiale de l'activité dans les coupes de tissus seront acquises avec le système BeaQuant. A partir, d'images réalisées à différents temps après l'injection, il conviendra de reconstituer la distribution temporelle de l'activité dans les tissus. La distribution de dose dans les tissus pourra être alors reconstruite.

Les différentes étapes du projet seront les suivantes :

- **Caractérisation complète du BeaQuant** dans le cadre de son utilisation avec des émetteurs alpha. Le/La doctorant(e) devra notamment évaluer la **linéarité de réponse, l'uniformité, la résolution spatiale du détecteur**. Le/La doctorant(e) devra également mettre en place une **méthode d'étalonnage** précise et reproductible afin de rendre les images d'autoradiographie obtenues quantifiables. Ces mesures pourront être comparées aux résultats de simulations du détecteur réalisées à partir d'un code Monte Carlo (Geant4 ou GATE). Cette étude sera menée en collaborations avec deux autres équipes de recherche européennes dans le cadre du projet européen « AlphaMet ». Par ailleurs, le/la doctorant(e) participera au développement de la méthode d'**autoradiographie spectroscopique** sur le BeaQuant, en assistant un post-doctorant déjà présent au sein du laboratoire.
- Accompagnement des **études de biodistribution** de vecteurs radiomarqués à l'actinium-225 et à l'astate-211 chez la souris dans différents modèles (leucémie myéloïde aigüe, glioblastome, tumeurs neuro-endocrines) et calcul des **doses absorbées à l'échelle macroscopique**. Dans le cadre de l'actinium, des modèles de pharmacocinétique simples permettant de suivre le devenir des éléments fils de l'actinium-225 pourront être implémentés.
- Calcul des **distributions de dose à l'intérieur des tissus**. Lors des études de biodistribution, des acquisitions de coupes de tissus seront réalisées sur le BeaQuant afin de connaître la distribution de l'activité à l'échelle micrométrique, à différents temps après l'injection. Lors de la découpe, des coupes adjacentes peuvent être prélevées et colorées en histologie. Ces colorations nous apportent des informations précises sur la structure des tissus étudiés à l'échelle microscopique (densité du réseau vasculaire, organisation du micro-environnement tumoral, ...) qu'il est intéressant de comparer à la distribution d'activité dans le tissu révélé par l'autoradiographie. La fusion de ces deux modalités pourrait nous permettre de caractériser la cinétique de distribution des vecteurs radiomarqués à l'intérieur des organes/tumeurs et de mieux caractériser la distribution de dose à l'intérieur des tissus.
- Comparaison des **cartes de dose 3D** obtenues avec les **cartes de réponse biologique et immune** dans le cadre d'un traitement d'alphathérapie. A la suite de l'injection du radiopharmaceutique testé, la réponse biologique provoquée par l'irradiation au niveau de la tumeur sera caractérisée par des biologistes de l'équipe « oncologie nucléaire ». Les cassures double-brin au niveau de l'ADN des cellules mais aussi la mort cellulaire, l'impact sur la prolifération cellulaire, les phénomènes d'inflammation pourront être caractérisés sur des coupes de tumeurs ou d'organes sains par histologie. L'équipe « oncologie nucléaire » a également montré qu'une irradiation de tumeurs par des particules alpha pouvaient déclencher une **réponse immunitaire anti-tumorale**. Les mécanismes de déclenchement et d'action de cette réponse immunitaire sont très mal connus. L'objet de cette partie du projet sera d'analyser l'impact de l'irradiation sur le déroulement de la réponse immune en comparant, notamment les cartographies 3D de la distribution de dose et de la réponse immune.

Profil recherché :

Le projet de thèse proposé fait appel à des compétences et des savoir-faire très variés (physique de détection, calculs Monte Carlo, dosimétrie, traitement et recalage d'images, radiobiologie). Il comporte une partie théorique et une partie expérimentale. Dans ce cadre, il est attendu que le/la doctorant(e) planifie et réalise les expériences de caractérisation du BeaQuant et participe aux études de biodistribution, notamment en effectuant les acquisitions d'autoradiographie sur les coupes de tissus.

Le/La doctorant(e) devra avoir un profil d'ingénieur ou d'étudiant en Master II de physique de détection, de physique médicale ou de radiobiologie. Le/La doctorant(e) devra avoir une bonne maîtrise de la programmation informatique (Python et/ou C++).

La thèse sera effectuée dans un laboratoire pluridisciplinaire composés de médecins, de biologistes, de chimistes, de radiopharmaciens et de physiciens et dont les sujets de recherche portent sur le développement de nouveaux radiopharmaceutiques pour l'imagerie et la thérapie en médecine nucléaire. Le/La doctorant(e) devra faire preuve de qualités de communication pour pouvoir discuter régulièrement avec des personnes d'un autre domaine scientifique, notamment des biologistes. Le/La doctorant(e) participera à des études sur animaux et en présence de radioactivité.

Si ce sujet de recherche vous anime et que vous souhaitez en savoir plus sur notre équipe et notre environnement de travail n'hésitez pas à contacter Nicolas Chouin par mail (nicolas.chouin@oniris-nantes.fr) ou par téléphone (02-40-68-78-65).