



INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

Optimisation des méthodes de suivi de cellules radiomarquées *in vivo*: dosimétrie cellulaire des radioisotopes utilisés en imagerie TEP

Manon Jacquemin¹, Angélique Rivot¹, Nora Hocine¹, Laure Sarda² et Didier Franck¹

¹*Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-roses, France*

²*INSERM / IUH / Paris Diderot University / APHP, France*

En collaboration avec:



Contexte

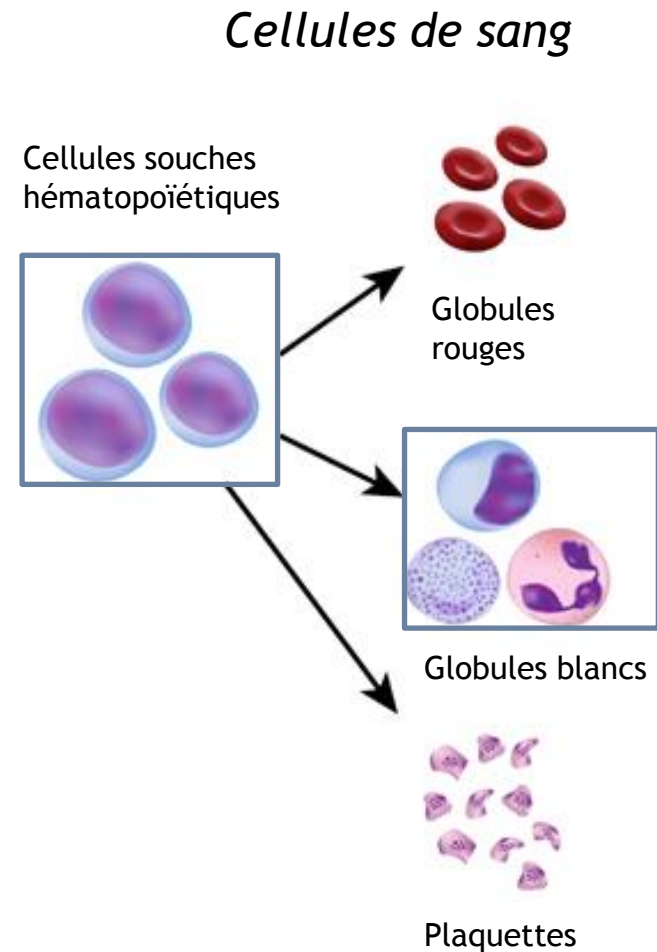
| Le suivi du trafic de cellules sanguines radiomarquées peut être réalisé par imagerie isotopique

- Diagnostic

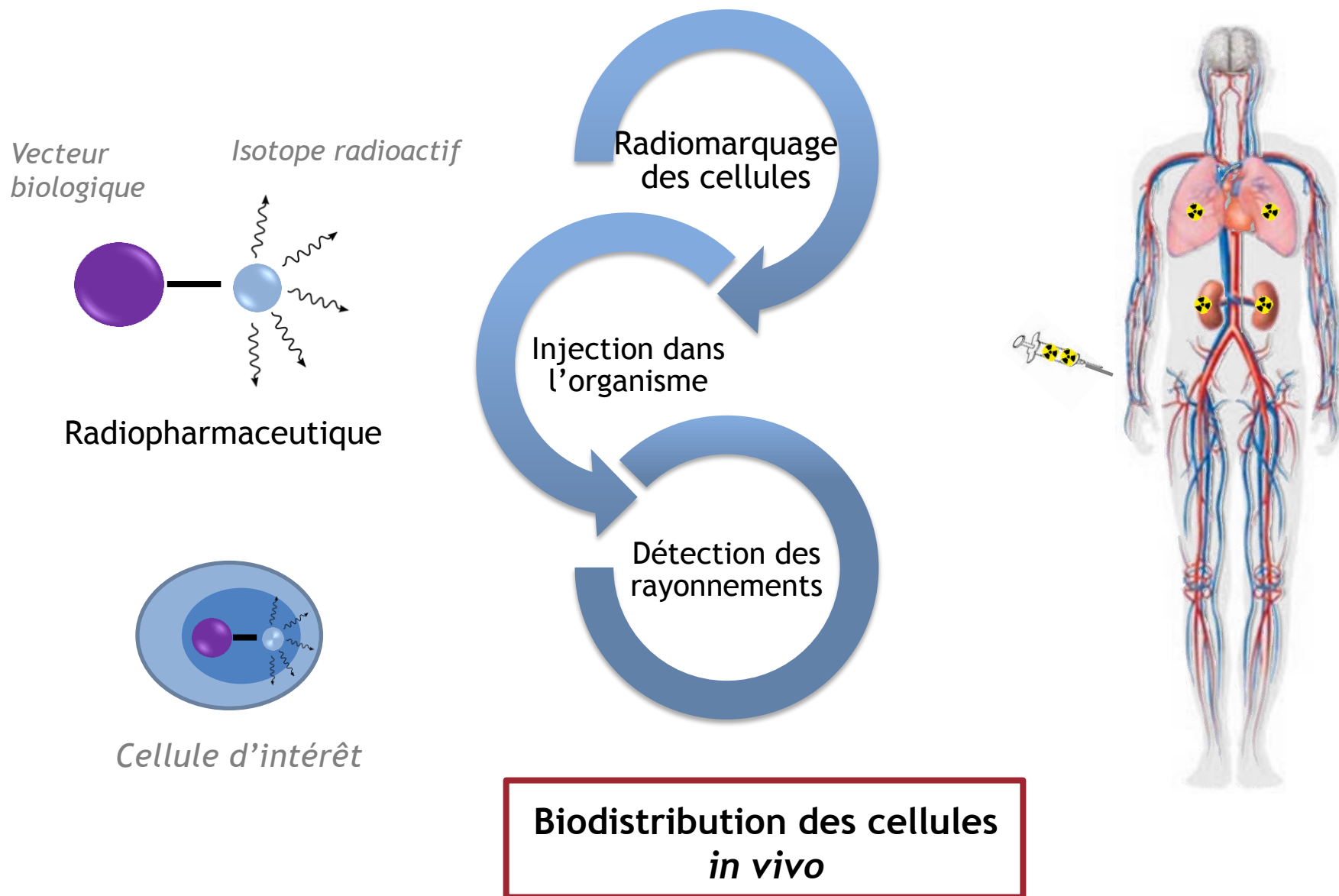
> *Suivi de leucocytes pour la recherche de foyer infectieux*

- Thérapie cellulaire

> *Suivi du homing de cellules hématopoïétiques pour l'optimisation des méthodes de greffe de moelle osseuse [1]*



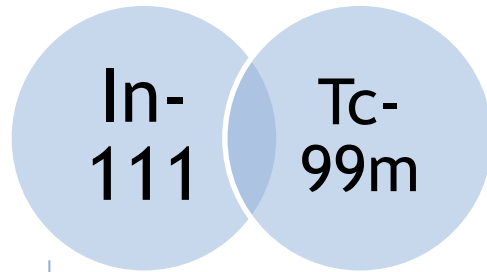
Principe



TEMP

Tomographie par émission monophotonique

↳ Emetteur γ

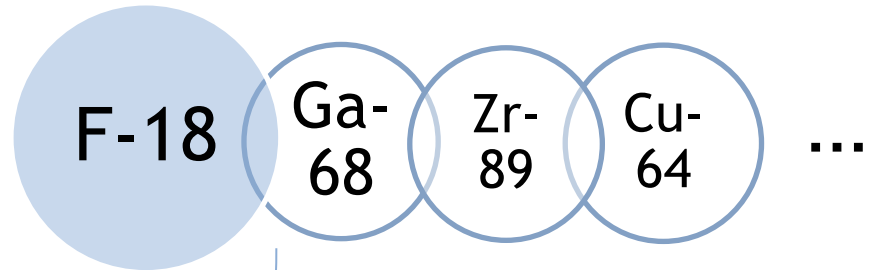


Gold standards

TEP

Tomographie par émission de positons

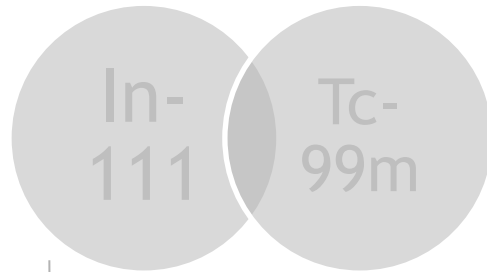
↳ Emetteur β^+



| TEMP

Tomographie par émission monophotonique

└→ Emetteur γ

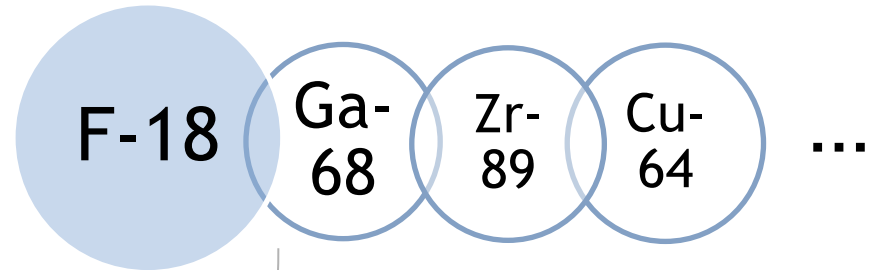


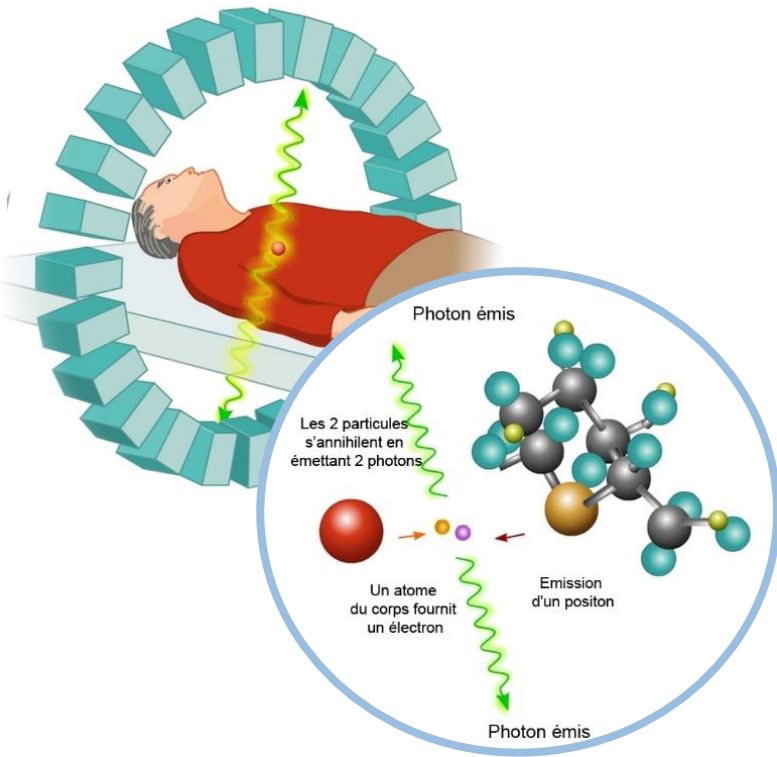
Gold standards

| TEP

Tomographie par émission de positons

└→ Emetteur β^+

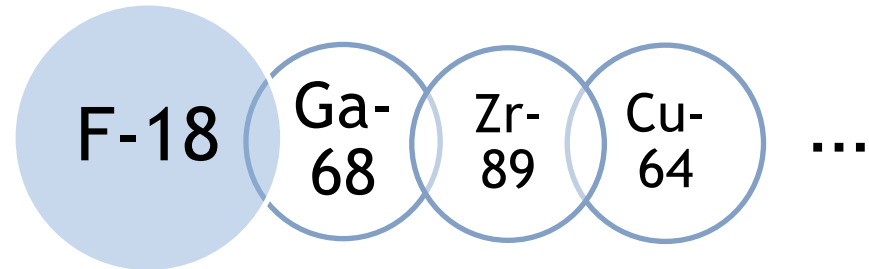




TEP

Tomographie par émission de positons

└ Emetteur β^+



Problématique

- Instabilité du marquage
- Mortalité cellulaire



Dégradation de l'image



Potentiellement causée par l'émission de particules β de haute énergie

Objectifs et enjeu

- 
- ❖ Réaliser une **étude dosimétrique** à l'échelle cellulaire et subcellulaire des radioisotopes utilisés en imagerie TEP à l'aide des logiciels **Monte-Carlo**
 - ❖ Comparer les doses en fonction de l'isotope

^{18}F

^{64}Cu

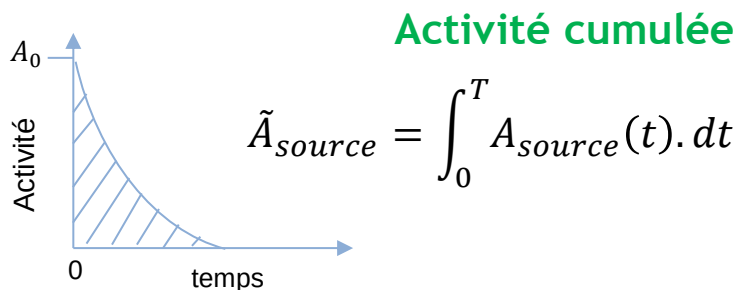
^{68}Ga

Enjeu: ↗ orienter les cliniciens vers les isotopes les moins irradiants

Principe de la dosimétrie interne en médecine nucléaire

| Formalisme du MIRD

$$\bar{D}_{cible \leftarrow source} (Gy) = \tilde{A}_{source} \times S_{cible \leftarrow source}$$

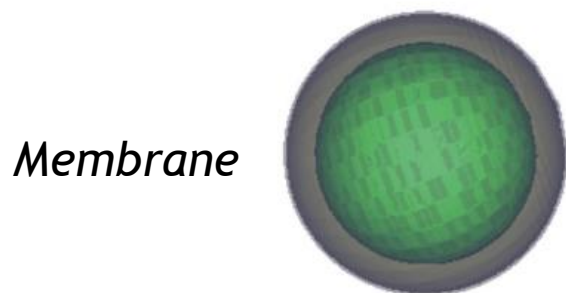


Facteur S

Calculs de facteurs S à l'aide
des logiciels Monte-Carlo

→ (MCNP)

➡ À l'échelle cellulaire:

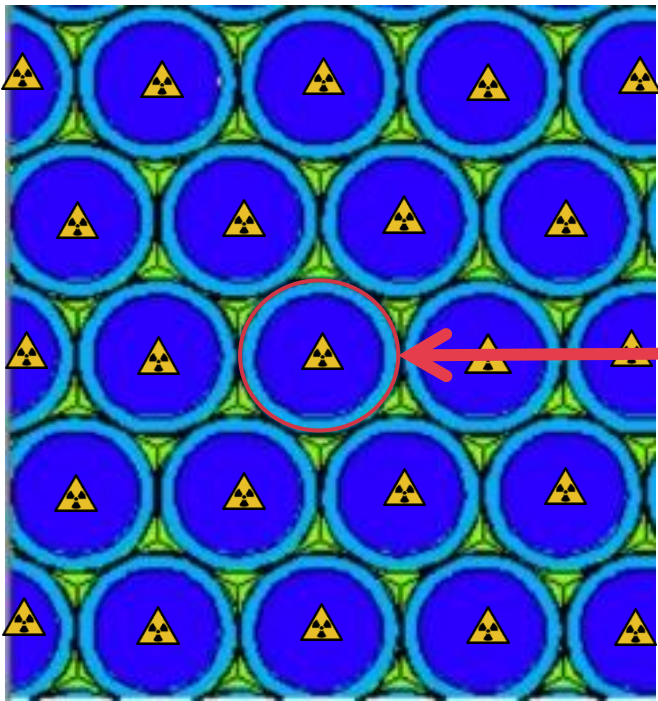


- Cible: N (site radiosensible)
- Source: N, Cy ou Sc

Méthodologie

Configuration: **amas cellulaire**

- Volumes sphériques
- Cellules distribuées selon un réseau compact

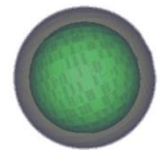


Modèle multi-cellulaire compact

Cellule cible

2 contributions à la dose

S_{self}

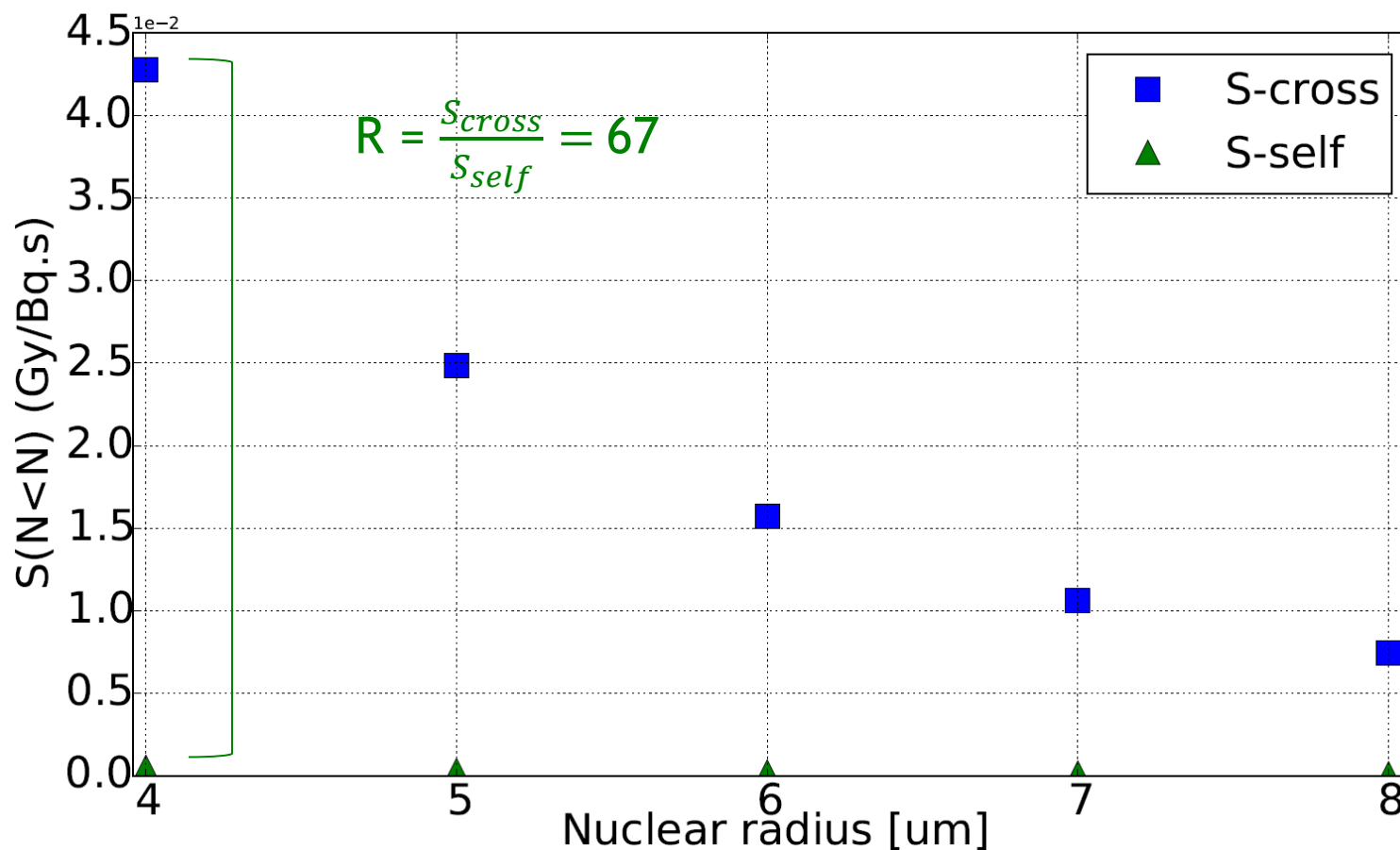


Cellule isolée

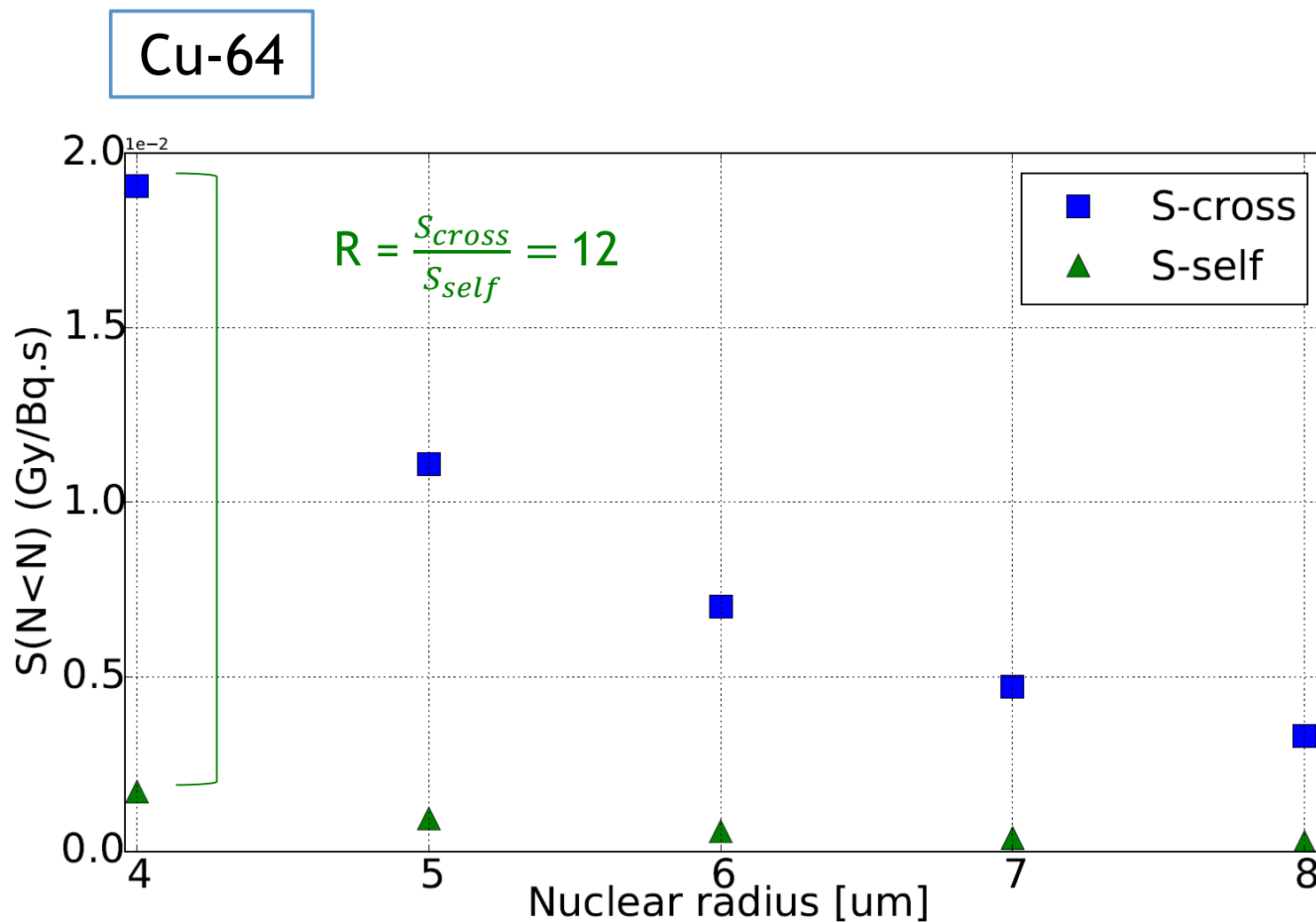
S_{cross}

Résultats: S-self et S-cross en fonction du rayon nucléaire

F-18

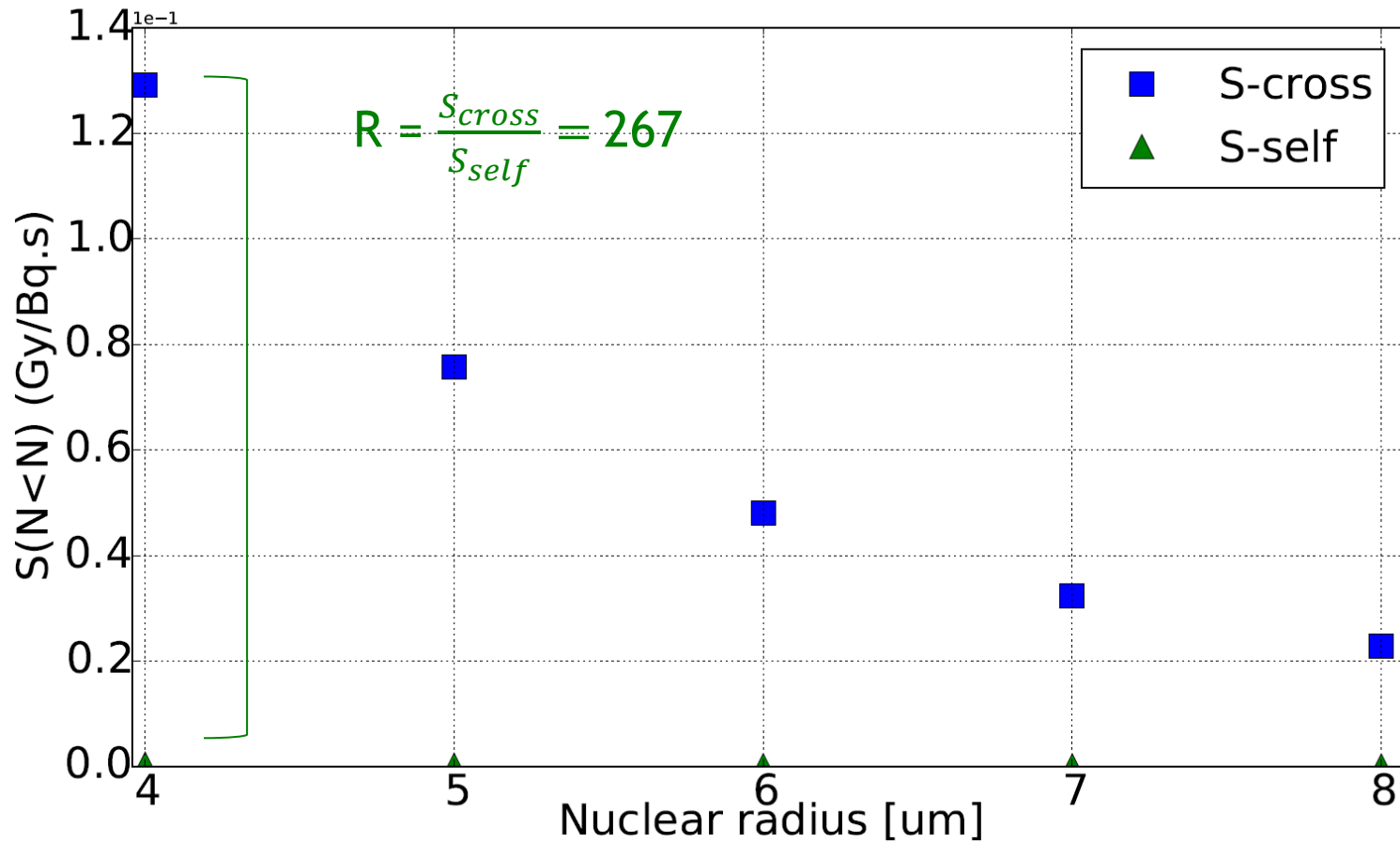


Résultats: S-self et S-cross en fonction du rayon nucléaire



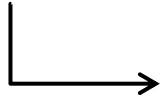
Résultats: S-self et S-cross en fonction du rayon nucléaire

Ga-68



Résultats:

Relative contribution des particules émises



S – cross

$$R_n = 4 \mu m$$

$$R_c = 5 \mu m$$

Cu-64

Radiation	Contribution au S-cross(%)		
	(N←N)	(N←Cy)	(N←Cs)
→ Photons	2,62	2,65	2,62
→ Electrons auger et IC	4,69E-04	4,46E-04	4,86E-04
→ B+/B-	97,4	97,3	97,4

Ga-68

Radiation	Contribution au S-cross(%)		
	(N←N)	(N←Cy)	(N←Cs)
→ Photons	1,80	1,80	1,80
→ Electrons auger et IC	1,11E-03	1,09E-03	1,22E-03
→ B+/B-	98,2	98,2	98,2

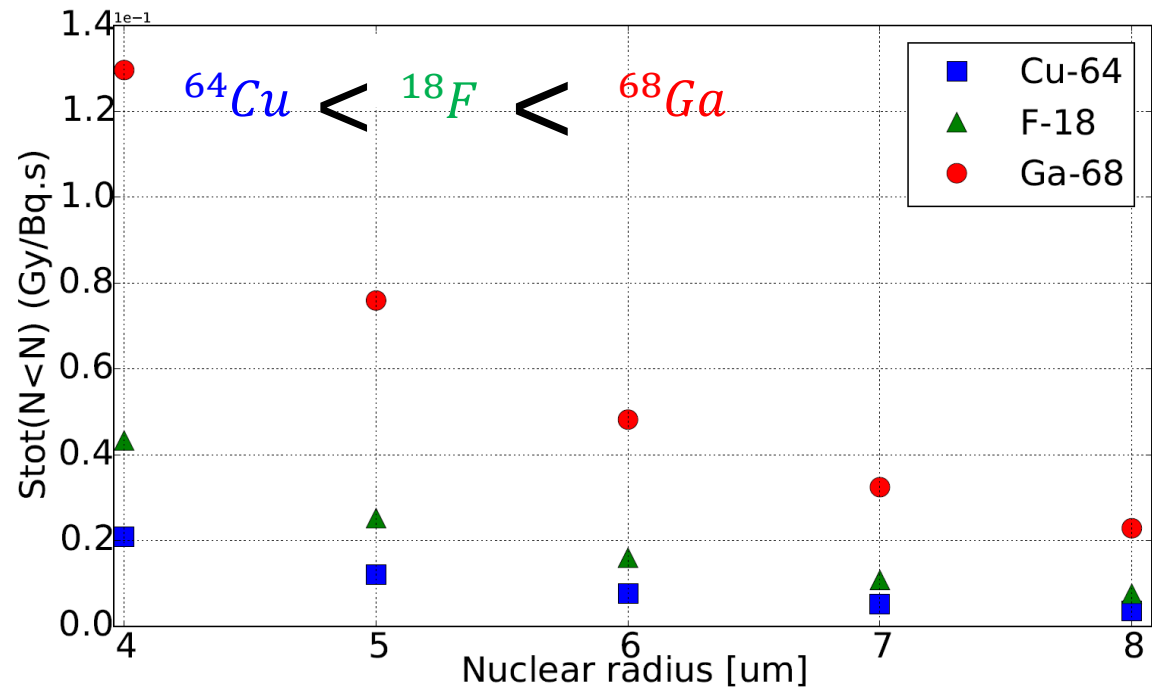
F-18

Radiation	Contribution au S-cross(%)		
	(N←N)	(N←Cy)	(N←Cs)
→ Photons	2,17	2,17	2,15
→ B+/B-	97,8	97,8	97,9

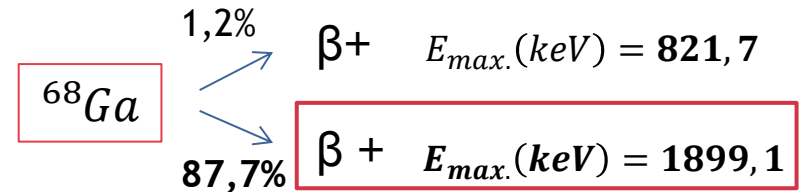
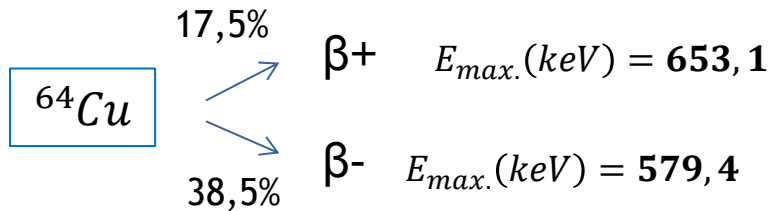
Résultats: Comparaison des facteurs S entre différents isotopes

→ S_{tot}

$$= S_{self} + S_{cross} \approx S_{cross}$$

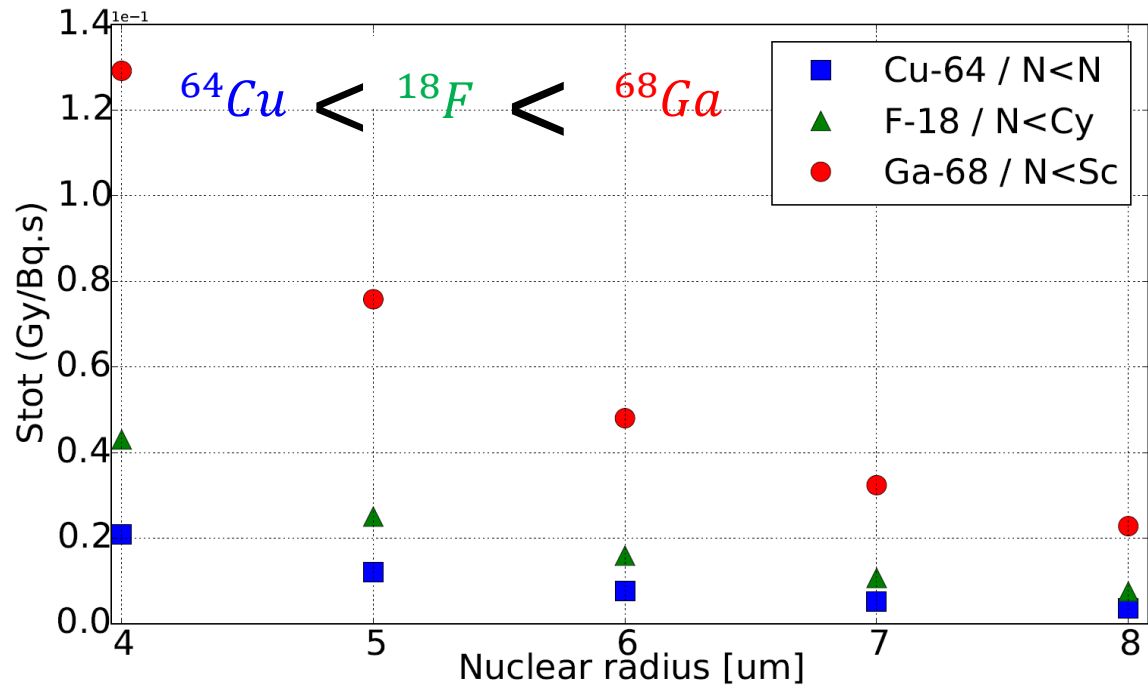


Emissions β :



Résultats: Comparaison des facteurs S entre différents isotopes

$\rightarrow S_{tot}$
 $= S_{self} + S_{cross} \approx S_{cross}$



Localisations sub-cellulaires

^{64}Cu - PTSM [1]

$\rightarrow$ Noyau

^{18}F - FDG [2]

$\rightarrow$ Cytoplasme

^{68}Ga - DOTA peptide [3]

$\rightarrow$ Membrane

[1] Griessinger et. al (2014). In Vivo Tracking of Th1 Cells by PET Reveals Quantitative and Temporal Distribution and Specific Homing in Lymphatic Tissue. *Journal of Nuclear medicine*.

[2] Botti et. al (1997). Comparison of three different methods for radiolabelling human activated T lymphocytes. *European Journal of Nuclear medicine*.

[3] Breeman et. al (2011). 68Ga-labeled DOTA-peptides and 68Ga-labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography: Current status of research, clinical applications, and future Perspectives. *Seminar in Nuclear medicine*.

Conclusions & Perspectives

- Réaliser une dosimétrie à l'échelon cellulaire pour différents radioisotopes utilisés en TEP



| S-cross >> S-self

| Une première étude comparative montre que le Cu-64 (Demi-vie=12,2h) pourrait être un candidat prometteur pour l'imagerie du trafic cellulaire

Conclusions & Perspectives

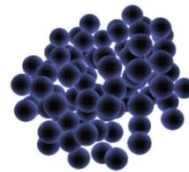
- Réaliser une dosimétrie à l'échelon cellulaire pour différents radioisotopes utilisés en TEP



1 Développement d'un modèle géométrique plus réaliste [1]



Distribution compact



Distribution aléatoire

Paramètres:

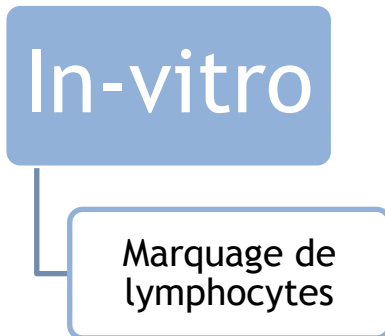
- Rayons cellulaires
- Densité cellulaire

Conclusions & Perspectives

- Réaliser une dosimétrie à l'échelon cellulaire pour différents radioisotopes utilisés en TEP



2 Expérimentations



Complexification > Validation

- Efficacité de marquage et rétention de l'activité
- Quantification de l'activité dans les compartiments cellulaires

$$\bar{D} = \tilde{A} \times S$$

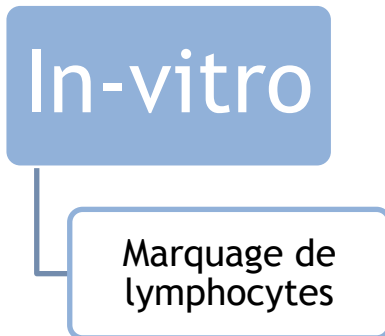
- Tests de fonctionnalités (viabilité, prolifération, ...)

Conclusions & Perspectives

- Réaliser une dosimétrie à l'échelon cellulaire pour différents radioisotopes utilisés en TEP



2 Expérimentations



Complexification > Validation

- Efficacité de marquage et rétention de l'activité
- Quantification de l'activité dans les compartiments cellulaires

$$\bar{D} = \tilde{A} \times S$$

- Tests de fonctionnalités (viabilité, prolifération, ...)

Merci pour votre attention

Manon.jacquemin@irsn.fr