

> Jeudi 4 avril

16 h 00 - 16 h 50 Salle Manadiers

SESSION PARALLÈLE

> **MÉDECINE - Expositions médicales et effets des rayonnements**

Président: Guillaume PHAN

Pharmacien et docteur en physico-chimie et pharmacotechnie

Alexandre PIGNARD - Optimisation de la radiothérapie interne vectorisée avec le ^{177}Lu -PSMA pour le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration : quelle méthode pour une estimation personnalisée de la dose absorbée aux lésions et aux organes à risque ?

Sabine LAM - Étude de la complexation des ions lanthanides avec les acides hydroxamiques et picoliniques pour des applications en médecine nucléaire.

Mélessandre GOMOT - Irradiations médicales à faible dose et carcinogénèse du côlon.

SUJET DE LA THÈSE

Optimisation de la radiothérapie interne vectorisée avec le ^{177}Lu -PSMA pour le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration : quelle méthode pour une estimation personnalisée de la dose absorbée aux lésions et aux organes à risque ?

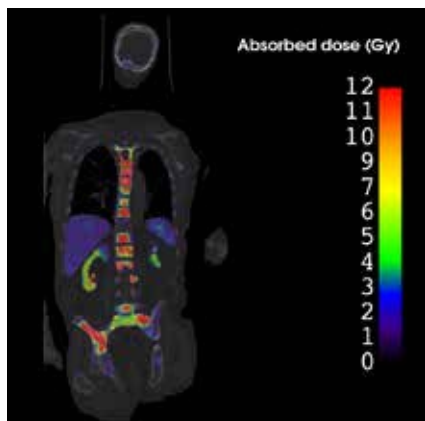
Doctorant :	Alexandre PIGNARD
Date du début de la thèse :	03/10/2022
Laboratoire IRSN :	PSE-SAN/SDOS/LEDI
Référent IRSN de la thèse :	Stéphanie LAMART
Direction de la thèse :	Didier FRANCK/IRSN
École doctorale :	Université Paris-Saclay - Particules, Hadrons, Énergie et Noyau : Instrumentation, Imagerie, Cosmos et Simulation (PHENIICS) - ED 576
Financement de la thèse :	IRSN

La radiothérapie interne vectorisée consiste à cibler et traiter un cancer ou une affection bénigne à l'aide d'un médicament radiopharmaceutique (MRP), tel que le ^{177}Lu -PSMA développé pour le traitement des cancers métastatiques de la prostate résistants à la castration. La distribution spatio-temporelle du MRP dans l'organisme dépend du patient et détermine la dose absorbée aux lésions et aux organes à risque (OAR). Pourtant, la même activité est administrée à tous les patients et les traitements ainsi réalisés peuvent conduire à une administration qui ne serait pas adaptée : un surdosage entraînant des toxicités aux OAR (reins, glandes salivaires et moelle rouge), ou un sous-dosage pouvant rendre le traitement moins efficace.

L'objectif de la thèse est donc d'établir une méthode personnalisée d'évaluation de la dose absorbée aux lésions et aux OAR pour un traitement au ^{177}Lu -PSMA, et de prévenir les effets secondaires de cette thérapie dans les tissus sains.

Pour se faire, des outils de calcul personnalisé de la dose absorbée seront élaborés à partir des données cliniques de patients collectées auprès de différents centres partenaires de l'étude. Puis, des corrélations seront recherchées entre les résultats dosimétriques et les effets biologiques observés. Enfin, un réseau bayésien sera développé afin d'estimer les incertitudes sur les résultats et pourra notamment permettre de proposer des voies d'optimisation du protocole dosimétrique pour la routine clinique.

Jusqu'à présent, un protocole de calcul personnalisé de la dose absorbée a été établi à partir de l'utilisation d'images anatomiques du patient et de distribution du MRP à plusieurs temps après administration. Il a permis notamment la prise en compte des lésions osseuses dans le calcul de dose absorbée à la moelle rouge. Les résultats dosimétriques obtenus pour un premier patient de Gustave



Roussy sont conformes aux ordres de grandeur trouvés dans la littérature. L'une des difficultés majeures réside dans la segmentation des lésions osseuses invisibles sur le scanner, et pour laquelle une méthode innovante basée sur l'image de distribution du MRP a été développée. Par ailleurs, la structure d'un réseau bayésien adapté au calcul d'incertitude sur la dose absorbée pour le protocole clinique de l'étude a également été définie.

Mots clés : radiothérapie interne vectorisée, dosimétrie personnalisée, ^{177}Lu , PSMA, cancer métastatique de la prostate, radioprotection.

Figure. Fusion entre une image anatomique en coupe coronale et la carte de dose absorbée après une cure de ^{177}Lu -PSMA pour un patient.

SUJET DE LA THÈSE

Étude de la complexation des ions lanthanides avec les acides hydroxamiques et picoliniques pour des applications en médecine nucléaire

Doctorante :	Sabine LAM
Date du début de la thèse :	01 / 12 / 2022
Laboratoire IRSN :	PSE-SAN / SESANE / LRSI
Référent IRSN de la thèse :	Guillaume PHAN
Direction de la thèse :	Vladimir SLADKOV / CNRS
École doctorale :	Université Paris-Saclay - Particules, Hadrons, Énergie et Noyau : Instrumentation, Imagerie, Cosmos et Simulation (PHENICS) - ED 576
Financement de la thèse :	IRSN & IJCLab (CNRS)

La Théranostique est une nouvelle stratégie médicale qui associe le diagnostic et la thérapie dans le cadre d'une approche unifiée, en sélectionnant les patients les plus aptes à répondre au traitement donné. Cette approche reposant sur l'utilisation d'une nouvelle génération de médicaments radiopharmaceutiques émettant des rayonnements ionisants, sera amenée à prendre une place importante en médecine nucléaire. Afin d'appréhender au mieux l'arrivée sur le marché de ces médicaments, leurs impact en termes de radioprotection et conformément à la question N°5 de la stratégie scientifique IRSN, des études sont nécessaires afin de mieux identifier et prévenir les effets secondaires résultant de l'utilisation de ces rayonnements ionisants. Nous nous intéressons ici au Terbium, candidat idéal pour la Théranostique, car il possède 4 isotopes intéressants pour la radiothérapie interne et l'imagerie.

La première étape de la thèse est de caractériser les propriétés des complexes des ions lanthanides (dont le Tb(III)) avec différents ligands afin de sélectionner les plus adaptés pour la vectorisation du Tb(III) en termes de stabilité. On utilise au moins 2 méthodes analytiques pour déterminer les constantes thermodynamiques : le partage d'un soluté entre deux phases non-miscibles avec détection ICP-MS (LRSI) et l'électrophorèse capillaire d'affinité (IJCLab). Les calculs quantique (DFT) seront également effectués pour obtenir les données structurales des complexes. La seconde étape sera dédiée aux études de la stabilité des complexes du Tb(III) avec les ligands sélectionnés dans différents milieux *in vitro* (LRSI). Enfin une étude de la cytotoxicité *in vitro* permettra d'évaluer les risques chimiques et de vérifier l'innocuité du complexe Terbium-ligand avec l'élément naturel.

Nous avons commencé par travailler avec la méthode de partage d'analyte entre 2 phases non miscibles. Dans un premier temps nous avons cherché à optimiser les conditions pour les études thermodynamiques (choix du système biphasique, compositions des phases, les volumes des phases, concentration d'analyte...) et pour le dosage du Tb(III) par ICP-MS. Pour la phase organique nous avons testé 3 différents solvants et pour la phase aqueuse nous avons décidé de travailler avec un milieu non-complexant à pH acide et à force ionique fixe. Pour la suite des travaux, parmi trois phases organiques étudiées nous nous sommes focalisés sur celle qui nous semble la plus appropriée pour les études de la complexation et qui n'induit pas d'augmentation du pH dans la phase aqueuse. Un partage du Tb(III) entre 2 phases est obtenu avec des données reproductibles.

Mots clés : complexation, terbium, théranostique.

SUJET DE LA THÈSE

Irradiations médicales à faible dose et carcinogénèse du côlon

Doctorante :	Mélessandre GOMOT
Date du début de la thèse :	10/10/2022
Laboratoire IRSN :	PSE-SAN/SESANE/LRTOX
Référent IRSN de la thèse :	Guillaume VARES
Direction de la thèse :	Guillaume VARES/IRSN
École doctorale :	Université Paris-Saclay – Structure et dynamique des systèmes vivants - ED 577
Financement de la thèse :	IRSN

L'évaluation des risques de cancers liés à l'exposition aux faibles doses de radiations ionisantes constitue un enjeu majeur de santé publique. Chaque jour, 500 000 patients bénéficient d'examens radiologiques par tomodensitométrie (CT-scan), entraînant des expositions à de faibles doses de rayons X pouvant atteindre 100 mSv. La relation dose/risque est bien démontrée pour le cancer du côlon, mais les effets résultant d'expositions diagnostiques abdominales à faible dose sont encore mal caractérisés. Ce projet vise à améliorer l'évaluation des risques des expositions médicale sur le développement de cancer colorectal en participant au développement d'un modèle intégré de réponse cellulaire et moléculaire aux faibles doses de radiations. Il s'inscrit dans la thématique de radioprotection de l'IRSN et plus particulièrement les effets d'une exposition aux faibles doses de radiation (question1). Afin de caractériser les effets de ces expositions, nous utilisons un modèle inductible murin de cancer du côlon (KPC:ACP) permettant l'inactivation d'Apc et/ou l'activation de Kras. Après administration de tamoxifène les animaux développent des tumeurs intestinales similaires (histologiquement et moléculairement) aux tumeurs colorectales humaines. Après caractérisation de la cinétique de développement des tumeurs, les effets histopathologiques d'expositions à 25mGy, 250mGy et 2Gy seront étudiés. Des organoïdes de côlon ont été établis en parallèle à partir de souris KPC:APC afin de créer le modèle *in vitro* équivalent. Irradié dans les mêmes conditions ils permettront l'étude mécanistique (transcriptomique, profilage ribosomique, analyse de méthylation de l'ARN).

De manière attendue l'étude pilote a mis en évidence une cinétique de développement tumoral dépendante du génotype et de la dose d'inducteur. Selon la dose, des lésions dysplasiques à tendance adénomateuses ou des adénomes sont observées 8 semaines après induction des mutations Apc et Kras. Tandis qu'en présence de la mutation Apc seule, l'atteinte est plus légère avec le développement de zones d'hyperplasie et de dysplasie de bas grade en 8 à 12 semaines. En parallèle les organoïdes KPC:APC établis présentent les caractéristiques morphologiques et cellulaires typiques des organoïdes de côlon. La caractérisation des effets cellulaires et moléculaires en réponse à l'administration de tamoxifène dans des organoïdes irradiés et non irradiés est en cours de réalisation.

Mots clés : carcinogénèse du côlon, faible dose de radiation, KPC : APC, organoïdes.

