

PROPOSITION DE SUJET DE MASTER

Intitulé du laboratoire d'accueil : ONIRIS – Unité de Recherche AMaROC

Adresse : Atlanpole – La Chantrerie – 44307 NANTES

Nom, prénom et grade du responsable du stage : Nicolas CHOUIN, Maître de conférence en Physique médicale et François DAVODEAU, CR, INSERM U892, équipe « Recherche en oncologie nucléaire ».

Téléphone : 02.40.68.78.65 (Service Imagerie Médicale)

Email : nicolas.chouin@oniris-nantes.fr et davodeau@nantes-inserm.fr

Titre : Développement d'un modèle dosimétrique du foie pour la RIT-alpha et évaluation de l'impact de l'irradiation des organes par la radioactivité contenue dans la circulation sanguine.

La radio-immunothérapie (RIT) est une approche de radiothérapie moléculaire qui consiste à injecter, le plus souvent par voie intraveineuse, un anticorps dirigé contre un antigène associé à un type défini de cancer et couplé à un radionucléide émetteur de particules de faible portée (émetteur bêta moins le plus souvent mais aussi émetteur alpha) à visée cytotoxique. Depuis de nombreuses années, l'équipe « Recherche en oncologie nucléaire » de l'Inserm U892 basé à Nantes développe et optimise la RIT-alpha. En raison des caractéristiques radiologiques des particules alpha (court parcours dans les tissus et forte cytotoxicité due à un Transfert d'Energie Linéique élevé), ce traitement semble indiqué contre les maladies minimales résiduelles et les micrométastases.

La toxicité associée à la RIT-alpha est une toxicité hématologique (diminution aiguë du nombre de cellules sanguines circulantes : lymphocytes, plaquettes) qui s'avère transitoire (délai de recouvrement d'environ 15 jours). Des études pré-cliniques récentes (données non publiées), réalisées à Nantes, montrent une mortalité significative des animaux à plus long terme (au-delà des 100 jours suivant le traitement) qui ne semble pas liée à des problèmes hématologiques. Différentes études de marqueurs physiologiques semblent indiquer une toxicité importante au niveau du foie et des reins. Lorsque des anticorps radiomarqués sont injectés par voie intraveineuse, ils sont entraînés dans la circulation sanguine avant qu'une fraction de ses anticorps se fixe dans la/les tumeur(s). Le reste des anticorps est conservé dans la circulation sanguine après un temps variable, est éliminé par les voies naturelles. Il nous apparaît important d'évaluer la dose délivrée aux organes sains par ces anticorps radiomarqués qui restent dans la circulation sanguine.

Le but de ce stage est de créer un modèle dosimétrique simple du foie de souris à partir de données de la littérature et de coupes histologiques. Des mesures de l'activité dans le sang à différents temps suivant l'injection du traitement de RIT-alpha ont déjà été effectuées chez la souris et permettront donc d'estimer l'activité cumulée dans les vaisseaux. En outre, la distribution d'activité dans le compartiment interstitiel du foie sera évaluée à partir d'images obtenues par des méthodes d'autoradiographie. Pour réaliser le calcul de la distribution des doses dans le foie, un code Monte-Carlo (Geant4 ou Gate) sera utilisé.

Ce stage s'inscrit dans le cadre du projet NucSan soutenu par la région des Pays de la Loire et sera réalisé à ONIRIS (Ecole vétérinaire de Nantes) en collaboration avec le CRCNA (Centre de Recherche régional en Cancérologie Nantes/Angers). Le candidat devra avoir de bonnes connaissances en dosimétrie Monte Carlo et en informatique. Il devra posséder un intérêt pour la biologie.