

## 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 Nicolas SAS, Doctorant en Physique Médicale

**Téléphone :** 02.40.68.78.65 ou 02.40.68.40.05 (Service Imagerie Médicale)

**Email :** nicolas.chouin@oniris-nantes.fr

---

**Titre : Imagerie quantitative et dosimétrie en radiothérapie interne préclinique : évaluation d'une relation dose absorbée – réponse biologique de la moelle osseuse dans un modèle murin.**

La radiothérapie interne est une méthode thérapeutique, utilisée en cancérologie, reposant sur l'injection de radio-pharmaceutiques qui vont se fixer préférentiellement sur les foyers tumoraux et les détruire ainsi par irradiation. La radioimmunothérapie (RIT) (administration d'anticorps radiomarqués pour éradiquer les tumeurs) fait partie de ces nouveaux traitements en médecine nucléaire.

Dans le cadre de ces traitements, la moelle osseuse est un organe très sensible. Une exposition de cet organe à des doses importantes de rayonnement affecte l'hématopoïèse et se traduit par une diminution du nombre de cellules sanguines circulantes. *In fine*, ceci peut entraîner des neutropénies (troubles hémorragique caractérisé par un taux très bas de granulocytes neutrophiles dans le sang) et des thrombopénies (diminution de la concentration de plaquettes dans le sang) parfois fatales pour le patient traité. De ce fait, la moelle constitue souvent l'organe critique en RIT : i.e. l'organe qui, de par la toxicité subie, limite l'activité que l'on peut injecter (et, ainsi, l'efficacité attendue du traitement).

Il est donc important de mieux caractériser la toxicité à la moelle osseuse induite par les rayonnements. Actuellement, il n'existe pas de relations claires entre la dose absorbée reçue par la moelle osseuse et la diminution du nombre de cellules sanguines circulantes observée lors d'expériences en pré-clinique ou lors de traitements chez les patients. Cette absence de relation dose/effet peut avoir plusieurs origines : difficulté du calcul de la dose absorbée à la moelle osseuse, difficulté de la prise en compte de la distribution de la moelle osseuse dans l'ensemble du corps (i.e. la moelle osseuse est présente dans de nombreux os du squelette), fabrication continue de cellules sanguines par les progéniteurs hématopoïétiques.

Nous pensons que la mesure de la toxicité subie par les cellules sanguines circulantes (plaquettes, globules rouges et globules blancs), mais aussi par les progéniteurs hématopoïétiques de la moelle osseuse au cours d'expériences où la dose absorbée à la moelle peut être calculée assez précisément pourrait permettre de mieux comprendre la relation entre la dose absorbée et la réponse biologique.

Dans ce but, un radionucléide vectorisé pour un ciblage du tissu osseux : le cuivre-64 couplé à des bisphosphonates sera injecté chez la souris. Les animaux seront ensuite placés dans une microTEP à plusieurs reprises afin de faire des images de la distribution du produit radioactif en fonction du temps. Plusieurs jours après l'injection du produit radioactif, des mesures biologiques permettront de caractériser le nombre de cellules sanguines circulantes et la toxicité subie par les progéniteurs hématopoïétiques.

L'objectif du stagiaire sera de déterminer la dose absorbée reçue par la moelle osseuse à partir des images séquentielles obtenues par microTEP/scan. Deux méthodes dosimétriques seront comparées :

- Un calcul simple basé sur la quantification de l'activité dans les os et l'utilisation de S-facteurs pour estimer la dose de la moelle
- Un calcul de type Monte-Carlo à partir de l'image 3D de la distribution d'activité dans la souris. Ce calcul sera réalisé avec un code Monte-Carlo (GATE ou Geant4) afin d'obtenir le débit de dose dans chaque voxel de l'image.

Les doses ainsi déterminées seront fournies à un modèle compartimental de l'hématopoïèse, déjà développé, afin de comparer les mesures biologiques de toxicité et la toxicité prédite par le modèle.

### **Informations complémentaires :**

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 utilisant les ressources du centre de recherche et d'investigation préclinique (service d'imagerie médicale, animaleries,...). Le candidat devra avoir de bonnes connaissances en dosimétrie Monte-Carlo et en informatique. Il participera aux expériences animales et devra donc faire preuve de sens pratique et posséder un intérêt pour la biologie.