

Evaluation dosimétrique suite au radiomarquage de cellules *in vitro* avec des radionucléides émetteurs β^+ pour le suivi de cellules *in vivo* par imagerie TEP : étude de la relation dose-effet

Docteurant :

Manon JACQUEMIN

Laboratoire :

IRSN/PSE-SANTE/SDOS/LEDI

Directeur de thèse :

Didier FRANCK

Co-directrice de thèse :

Aurélié DESBREE

En médecine nucléaire diagnostique, des cellules d'intérêts marquées *in vitro* à un radionucléide émetteur β^+ peuvent être injectées à un patient pour réaliser leur suivi en temps réel par imagerie TEP. Par exemple, les lymphocytes sont utilisés pour la détection des foyers infectieux tandis que l'imagerie des cellules souches mésenchymateuses permet d'étudier certains mécanismes de migration.

Néanmoins, l'une des limites de cette méthode est que les cellules peuvent être exposées à des activités très élevées pendant l'incubation, ce qui peut entraîner une perte de la qualité de l'image suite à une mortalité des cellules. De plus, la réinjection au patient de cellules potentiellement altérées peut poser question. Bien que plusieurs études sur le sujet existent, les résultats sont assez hétérogènes et les comparaisons délicates car l'aspect dosimétrique est peu traité ; les effets étant davantage reliés à une activité par cellule qu'à une dose.

Cette thèse vise à évaluer de manière précise les doses reçues aux cellules pendant le marquage et les corrélérer aux effets observés. L'étude de la relation dose-effet permettra, d'un point de vue fondamental, d'offrir une meilleure compréhension des mécanismes de la toxicité induite par les émetteurs β^+ , et d'un point de vue pratique, de déterminer les paramètres de marquage qui minimisent les effets aux cellules.

Une méthode générique (M1) a été développée pour le calcul de la dose absorbée moyenne à la cellule, applicable à tout type de distribution et radionucléide.

Celle-ci repose sur (i) le calcul avec MCNP6 de l'énergie déposée pour différentes distances cellule à cellule et (ii) l'implémentation d'un programme Python qui génère la distribution spatiale des cellules et somme les différentes contributions. A partir de ce modèle, une étude systématique de l'effet de deux paramètres de marquage, *i.e.*, la densité cellulaire et l'efficacité de marquage (fraction d'activité incorporée dans les cellules), sur la dose absorbée à la cellule a été réalisée pour trois radiopharmaceutiques: ^{18}F -FDG, ^{64}Cu -PTSM et ^{68}Ga -DOTA peptide. Les résultats ont permis de mieux comprendre comment la dose cellulaire est influencée par ces paramètres et d'identifier les conditions où la dosimétrie cellulaire se révèle nécessaire par rapport à la dosimétrie conventionnelle.

Le modèle dosimétrique a ensuite été appliqué dans le cas du marquage de cellules au ^{18}F -FDG pour estimer les doses reçues aux cellules à partir de paramètres expérimentaux issus de plusieurs études de la littérature. Les résultats montrent que pour une même valeur d'activité par cellule, la dose absorbée peut varier de manière significative jusqu'à un facteur 13. De plus, la dose conventionnelle peut sous-estimer jusqu'à 5 fois la dose à la cellule dans des conditions standards.

Nous avons également exploré une nouvelle approche hybride de calcul de la dose à la cellule (M2) basée sur l'utilisation de fonctions de distribution radiale *rdf* dérivées du logiciel de dynamique moléculaire LAMMPS.

Dans un premier temps, la validité de l'approche a été vérifiée par comparaison des calculs de dose avec ceux obtenus avec la méthode M1. Grâce à la rapidité du logiciel LAMMPS pour générer les distributions de cellules et calculer les fonctions *rdf*, nous avons pu réduire le temps de calcul de manière considérable.

Ensuite, une étude systématique de l'influence de la conformation spatiale des cellules sur la dose absorbée au noyau a été réalisée en fonction de la densité cellulaire et de la taille du volume d'étude, en s'appuyant sur l'exemple du radiomarquage *in vitro* de cellules au ^{18}F -FDG.

Des expériences de marquages de cellules mésenchymateuses et lymphoblastoïdes au ^{18}F -FDG sont actuellement en cours. Celles-ci visent, dans un premier temps, à étudier l'influence de la densité cellulaire, activité volumique et temps d'incubation sur l'efficacité de marquage pour caractériser le marquage, puis, dans un second temps à étudier des effets radioinduits *via* différents tests de fonctionnalité.