

Techniques nucléaires innovantes pour la santé

G de France

Profs@GANIL

GANIL, 26-29 aout 2024

Plan

Introduction

Éléments de radiothérapie

Radiothérapie externe/Hadronthérapie

Radiothérapie interne vectorisée

Conclusions

Disclaimer: je ne suis pas médecin!



Le cancer en France

- Le cancer est la première cause de décès en France, responsable de plus de 150 000 décès par an.
- Les cancers les plus fréquents chez les hommes sont le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer colorectal. Chez les femmes, les cancers les plus fréquents sont le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du poumon.

Selon les données de l'Institut National du Cancer (INCa)

- le nombre de nouveaux cas de cancer augmente d'environ 1,6% par an
- le taux de mortalité par cancer a diminué d'environ 0,5%

Principes du traitement

Localiser la tumeur

Détruire la tumeur

Mais il y a trois maladies...

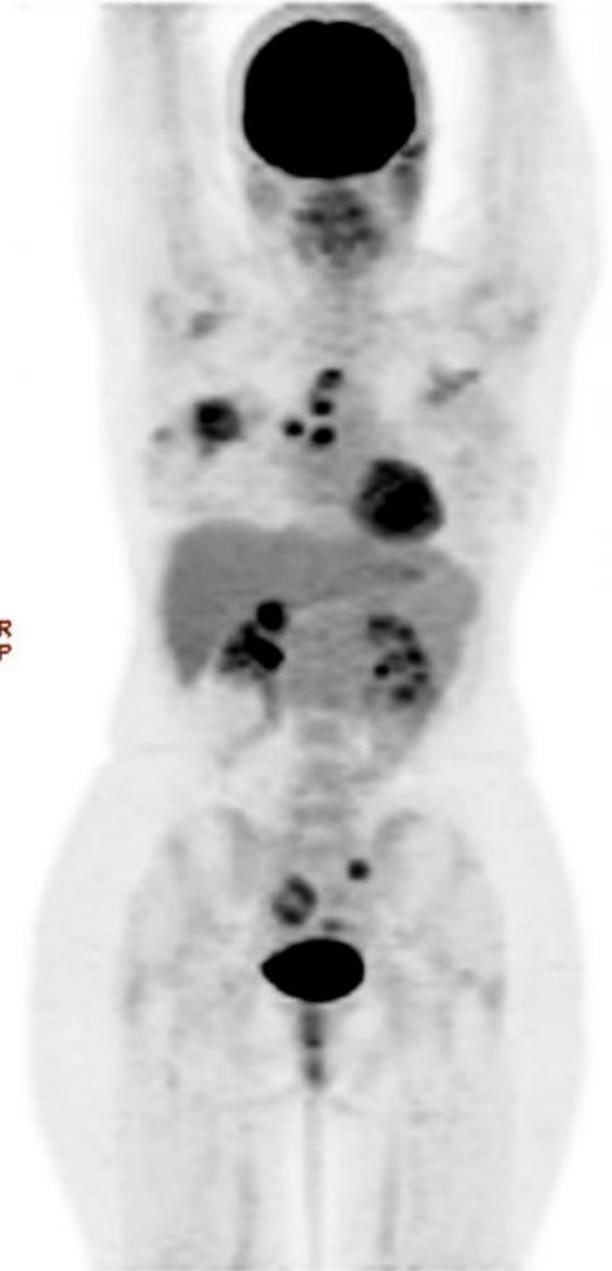
Une maladie locale

Une maladie régionale

Une maladie générale



R



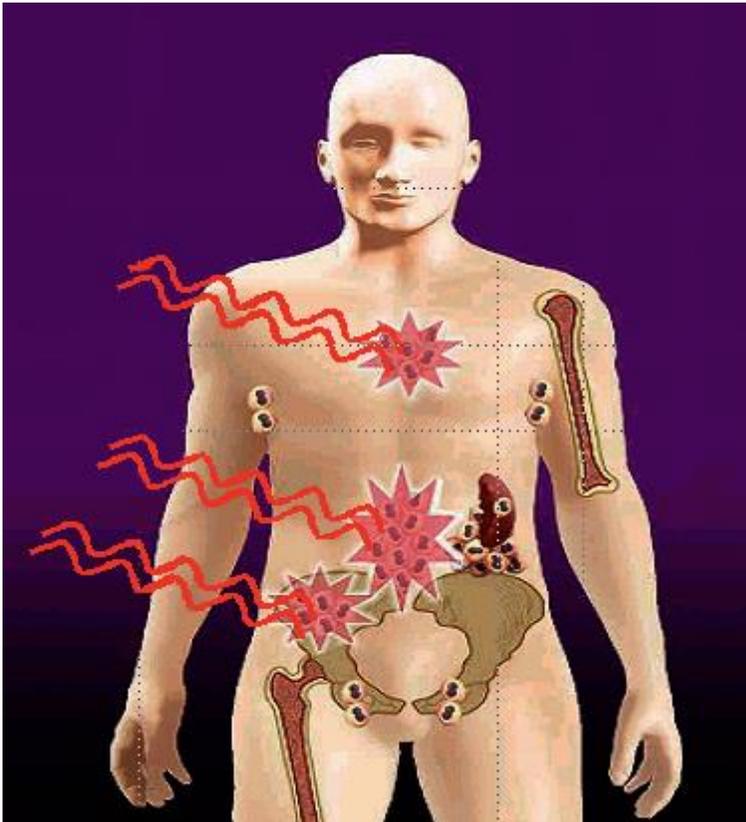
L

Concepts des traitements

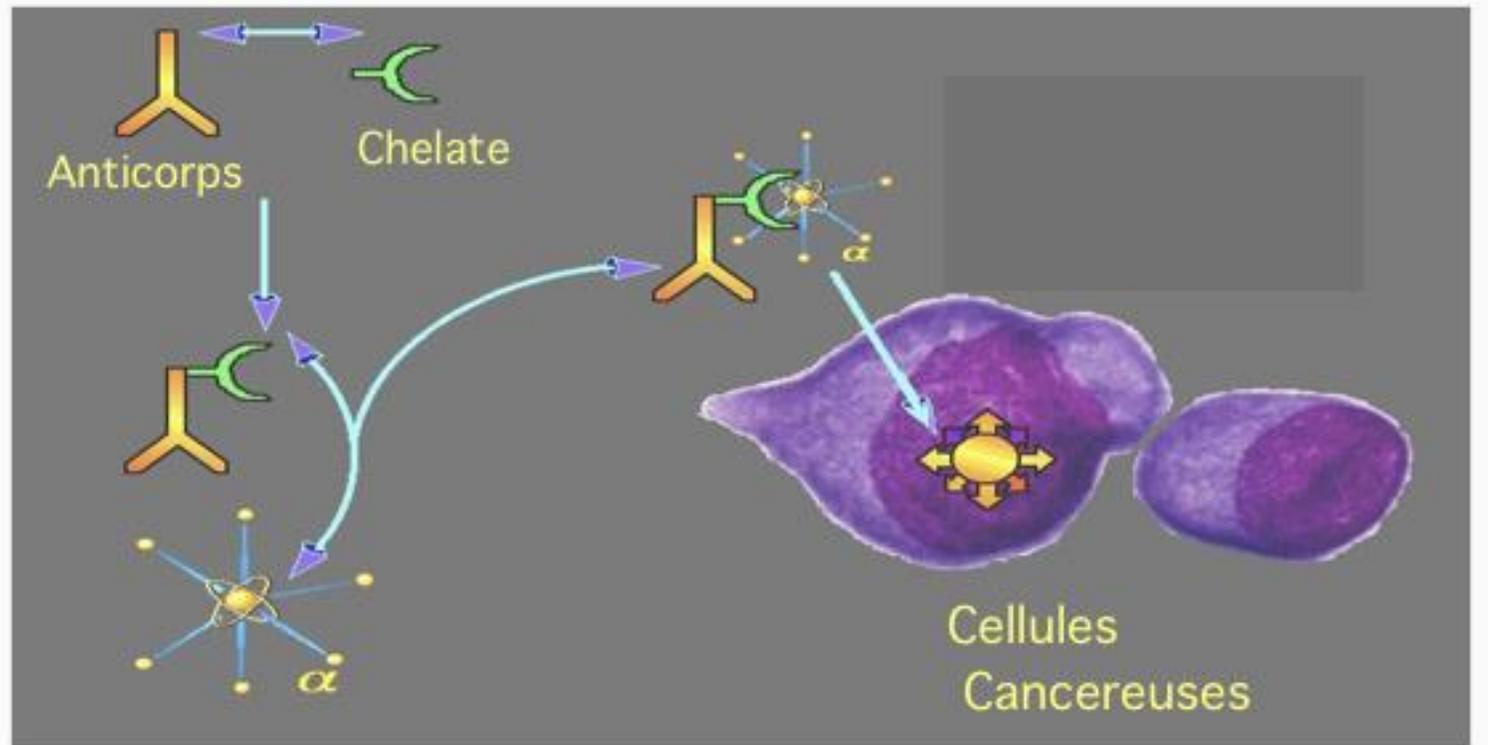
Traitement	Vecteur / principe	Agent
Prévention primaire	information / interception	Arrêt de l'exposition
Prévention secondaire	Dépistage	Traitement précoce
Chirurgie	Clinique, anatomie ou imagerie	Ablation
Radiothérapie externe	Anatomie et imagerie	Rayonnements ionisants
Chimiothérapie	(prolifération des cellules)	Cytotoxique
Immunothérapie	(signal trompeur des cellules tumorales)	Détrompeurs
Thérapeutiques ciblées	Singularité des cellules tumorales	Anticorps simple ou un inhibiteur d'une fonction
Antibody drug conjugates	Singularité des cellules tumorales	Anticorps couplé à un agent cytotoxique
Radiothérapie interne vectorisée	Singularité des cellules tumorales	Rayonnements ionisants

Radiothérapies externe vs interne

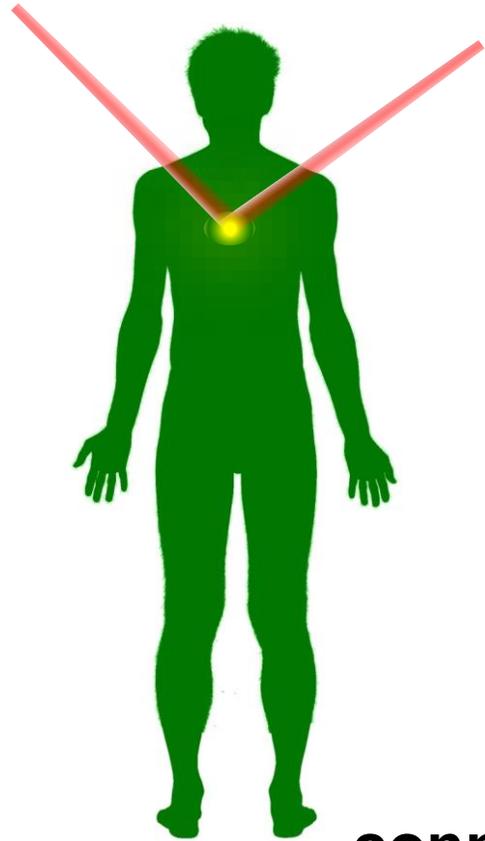
Radiothérapie externe



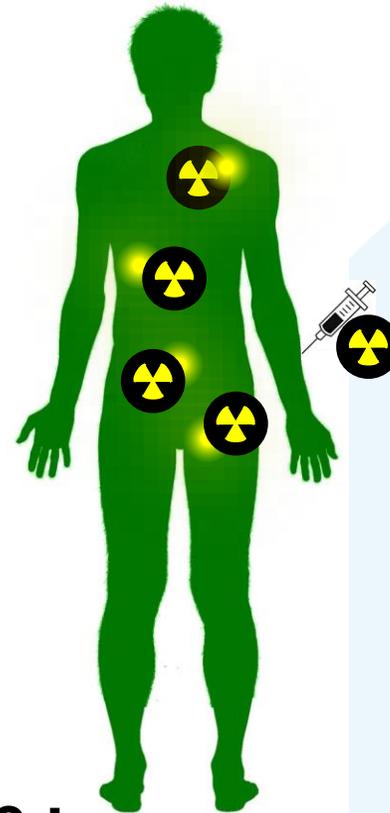
Radiothérapie interne vectorisée



Radiothérapies externe vs interne



localisation

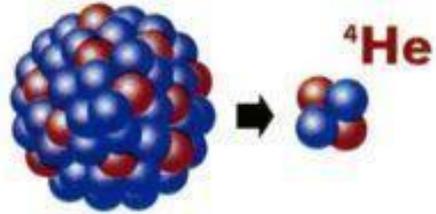


biologie

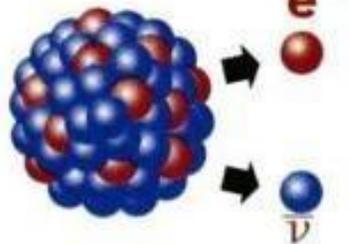
**Exige la
connaissance de :**

La perte d'énergie ou le transfert d'énergie linéique

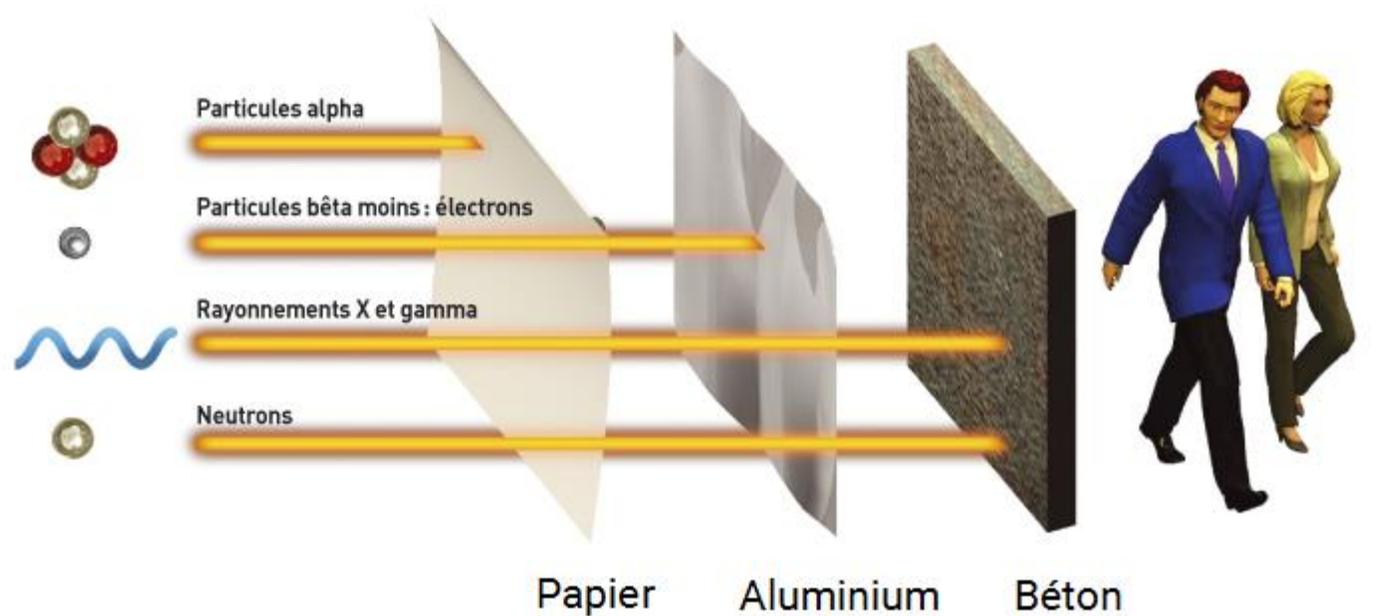
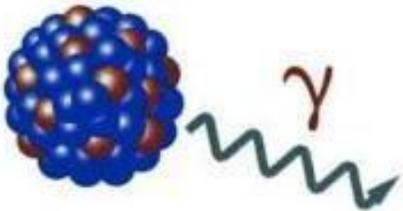
Radioactivité alpha



Radioactivité bêta



Radioactivité gamma

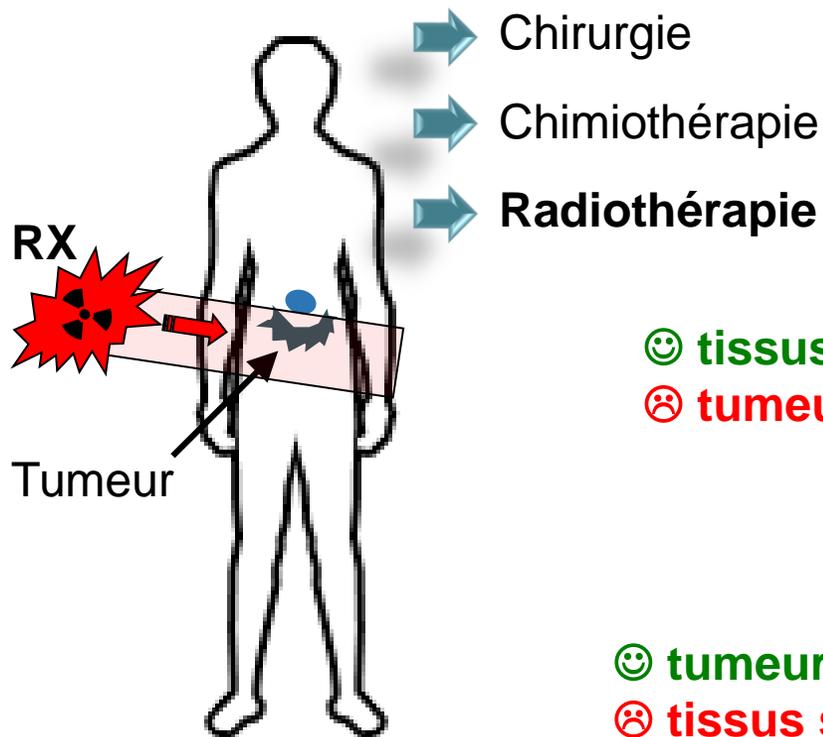


Radiothérapie externe

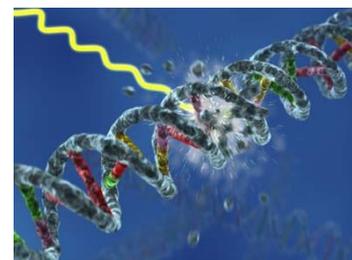


Éléments de radiothérapie

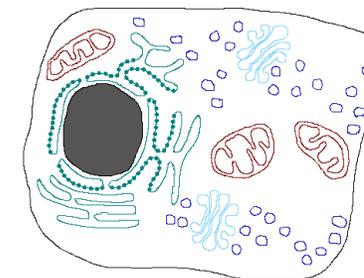
Les différents types de traitement du cancer



Effets des rayonnements au niveau cellulaire



Lésions de l'ADN



Lésions d'autres organes de la cellule

☺ **tissus sains**

☹ **tumeur**

Mécanismes de réponse:

- ➔ Réparation ↘ si la DOSE ↗
- ➔ Mutations ↗ si la DOSE ↗
- ➔ Mort cellulaire ↗ si la DOSE ↗

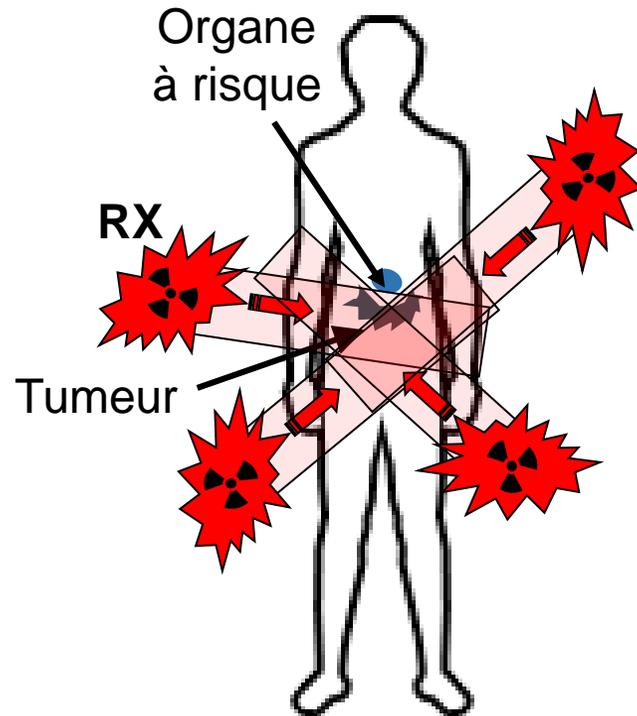
☺ **tumeur**

☹ **tissus sains**

➔ **Dose ++ à la tumeur**
Dose - - aux tissus sains

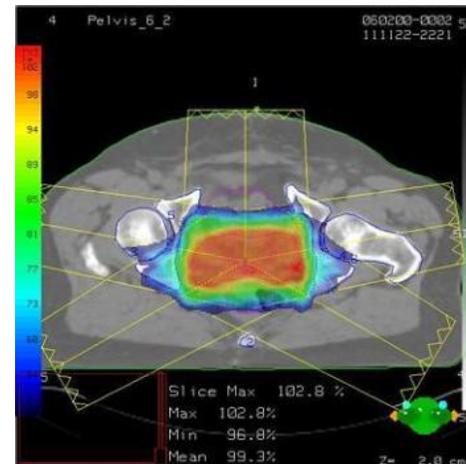
Éléments de radiothérapie

Les techniques de traitement en RX



Multiplier les incidences pour maximiser la dose à la tumeur et minimiser la dose aux tissus sains

⇒ Destruction de la tumeur / Protection des tissus sains



Éléments de radiothérapie

Les techniques de traitement en RX

Des balistiques de plus en plus perfectionnées:



exp: Le cyberknife

NEANMOINS 55% des traitements échouent:

- Tumeur radio-résistante
- Tumeur incluse dans des tissus sensibles



**Apport potentiel de la
HADRONTHERAPIE**

Hadronthérapie

Spécificités de la Hadronthérapie ⇒ Avantage balistique

Hadron: particule composée de quarks (régie par interaction forte)
 Proton, neutron sont des hadrons

Le pic de Bragg

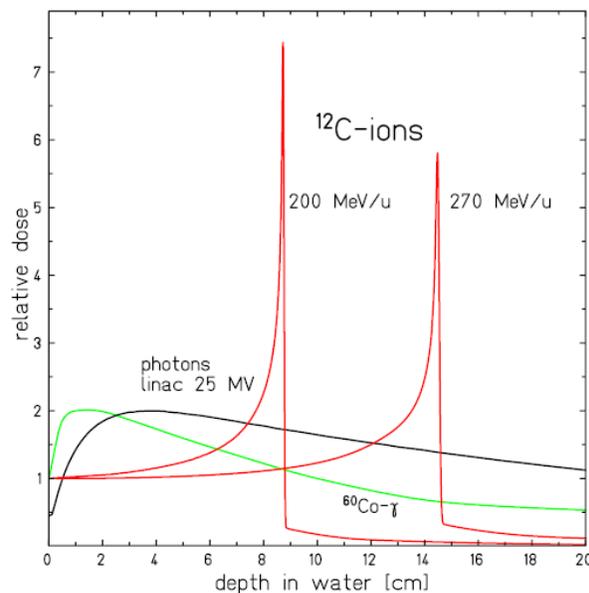
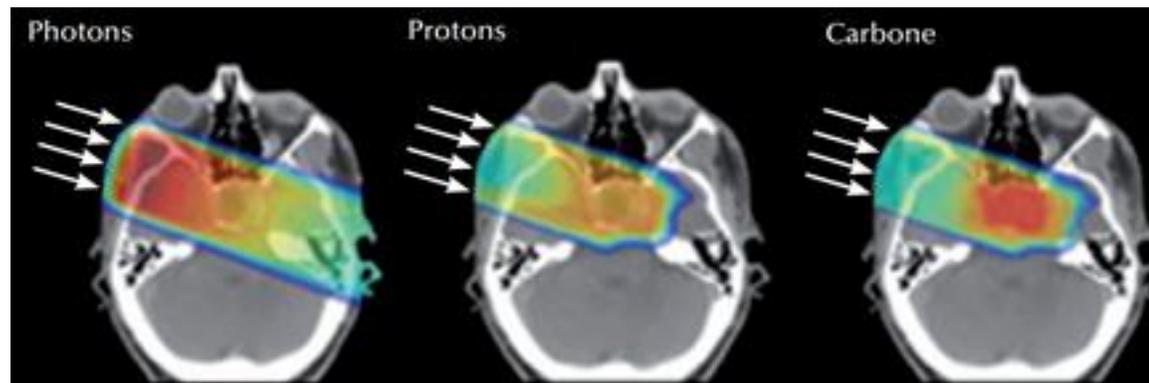


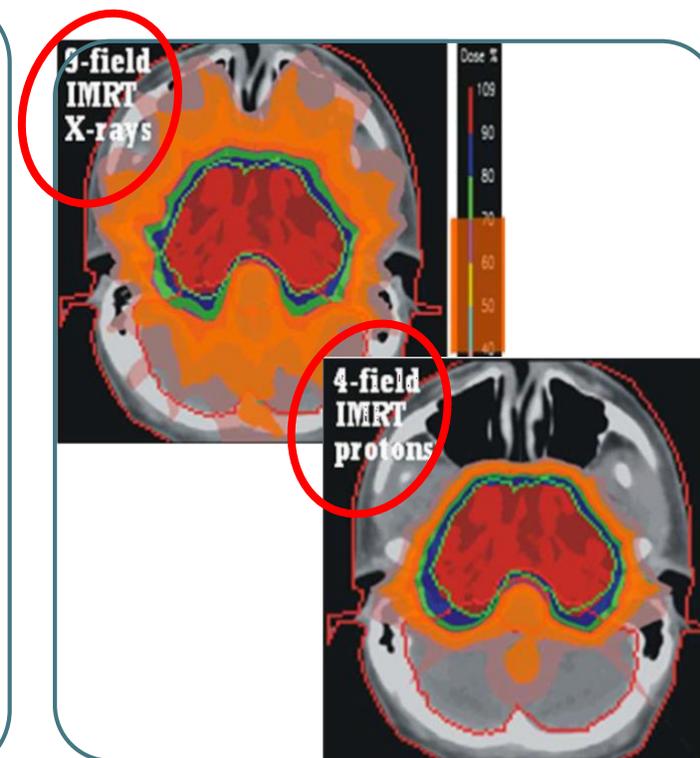
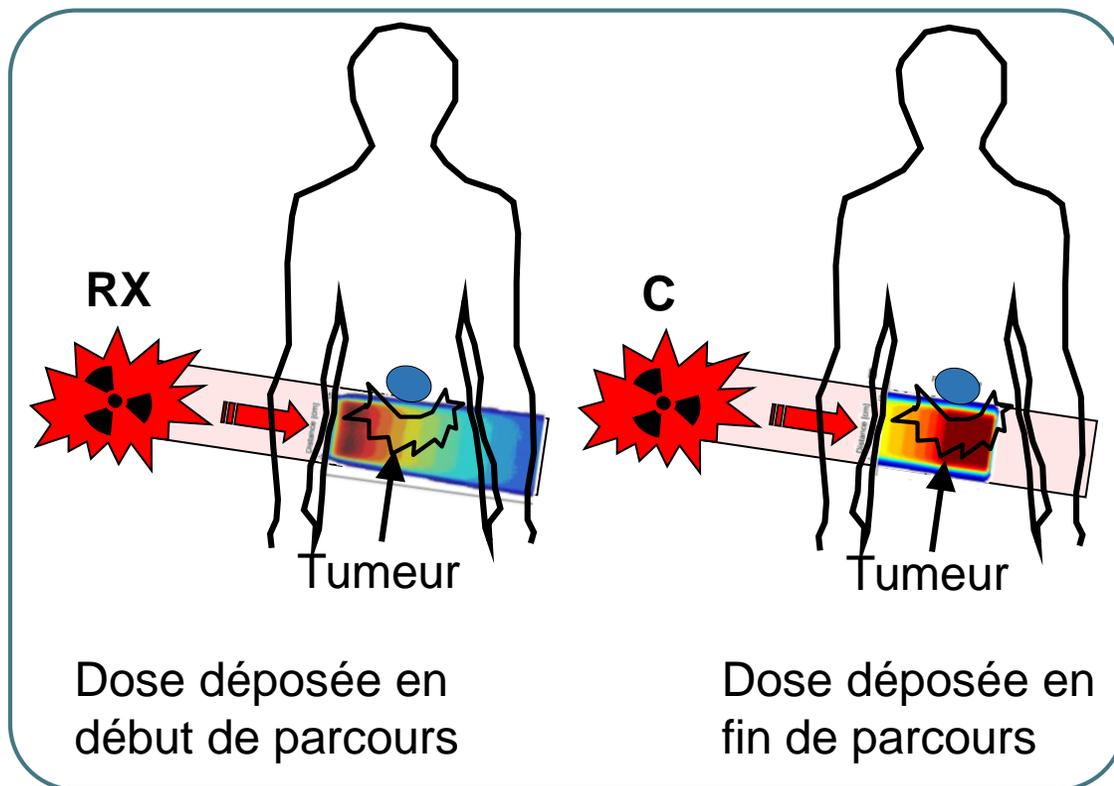
FIG. 1. (Color online) Depth-dose profiles of ^{60}Co γ radiation, megavolt photons, and ^{12}C ions in water.



Effet d'un seul faisceau d'irradiation en rayons X (à gauche), en protonthérapie (au milieu) et en hadronthérapie carbone (à droite). La tumeur est au centre du crâne. ©GCS ETOILE

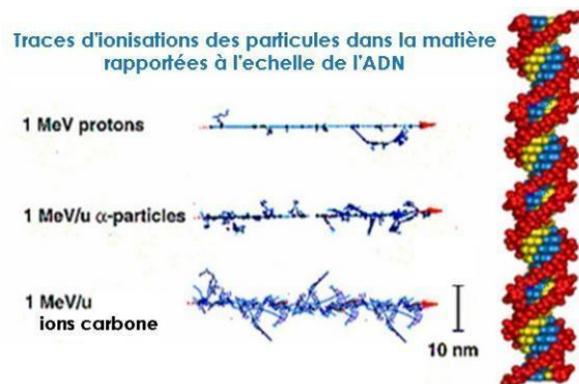
Hadronthérapie

Spécificités de la Hadronthérapie ⇒ Avantage balistique



Hadronthérapie

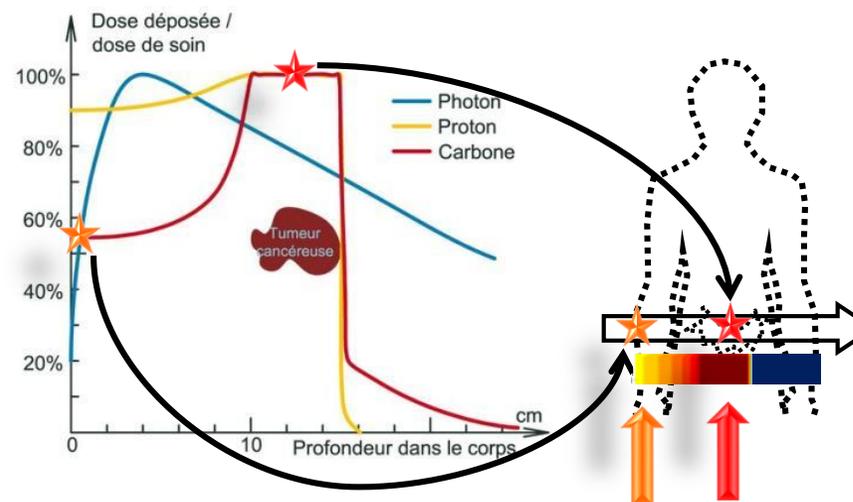
Spécificités de la Hadronthérapie ⇒ Avantage biologique



Densité d'ionisation plus importante

⇒ Pour une dose donnée:
 $\approx 2\times$ plus de dégâts avec du Carbone qu'avec des X

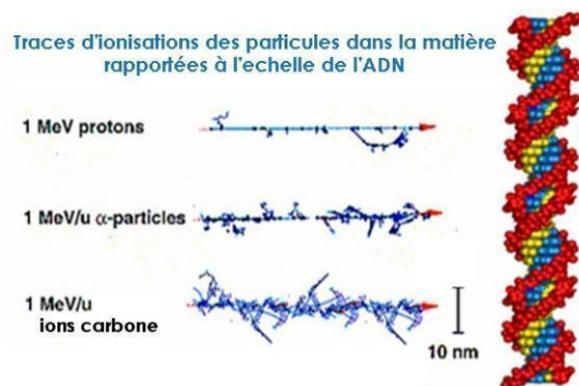
Efficacité Biologique Relative (EBR)



A chaque profondeur:
dose physique déposée \times EBR

Hadronthérapie

Spécificités de la Hadronthérapie ⇒ là où ça se complique...

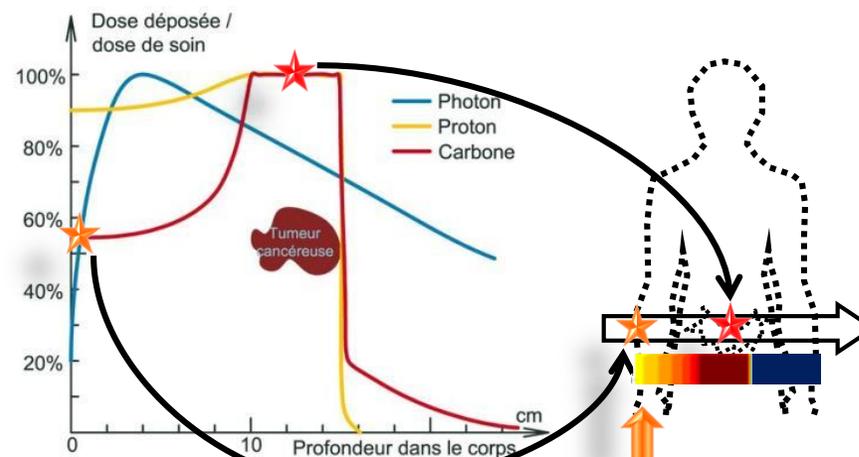


Densité d'ionisation plus importante

⇒ Pour une dose donnée:
 $\approx 2\times$ plus de dégâts avec du Carbone qu'avec des X

Efficacité Biologique Relative (EBR)

Dépend de la particules, de son énergie, du type de cellules...



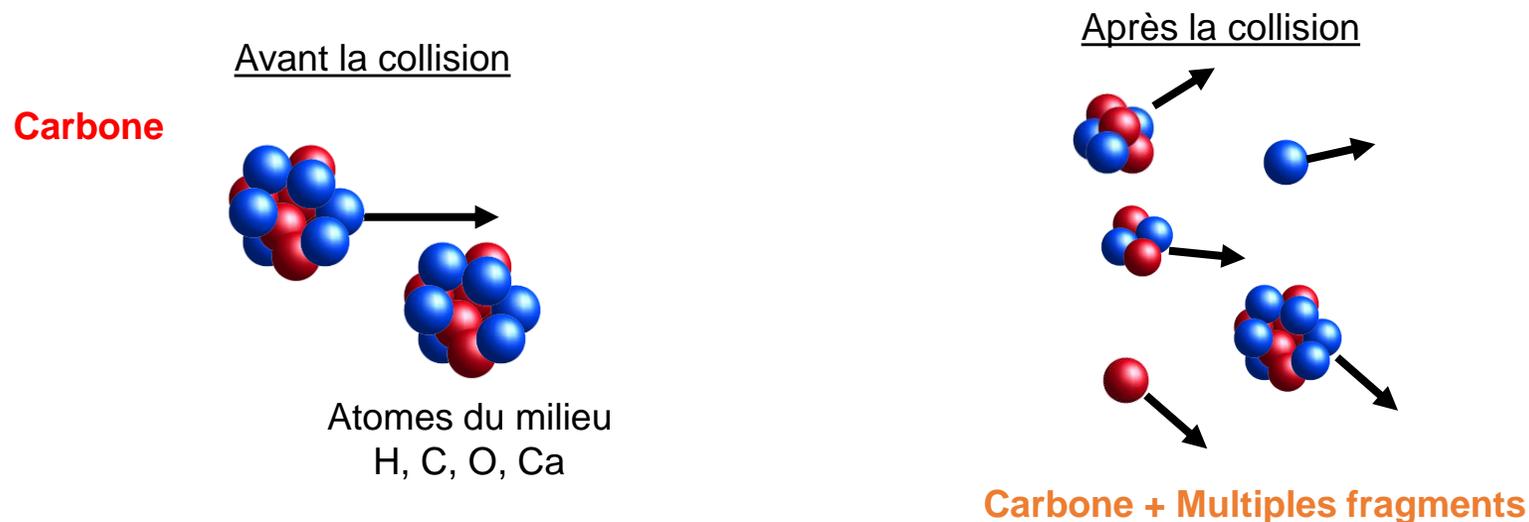
A chaque profondeur:
 dose physique déposée \times EBR

A chaque profondeur:
 Tissus différents, énergies différentes
 ⇒ EBRs différents

Hadronthérapie

Spécificités de la Hadronthérapie ⇒ là où ça se complique...

Fragmentation des ions Carbone dans les tissus:



- ⇒ Seul 1 Carbone sur 2 atteint la tumeur
- ⇒ La dose est également déposée par d'autres particules
 - Avant et dans la tumeur
 - APRES la tumeur

Conséquence sur la Dose Biologique (Dose × EBR)

Hadronthérapie

Spécificités de la Hadronthérapie ⇒ là où ça se complique...

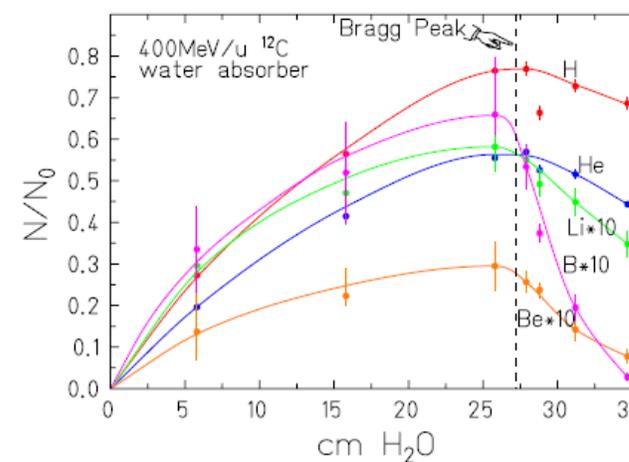
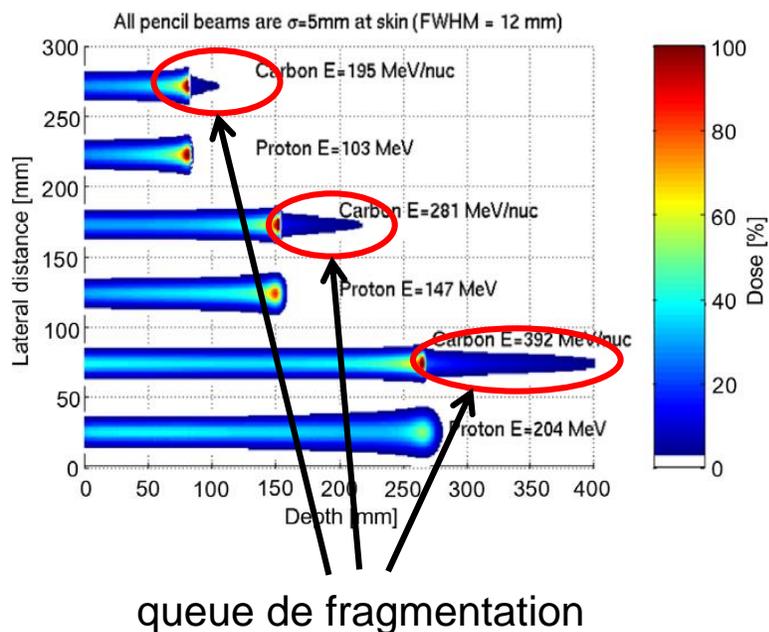
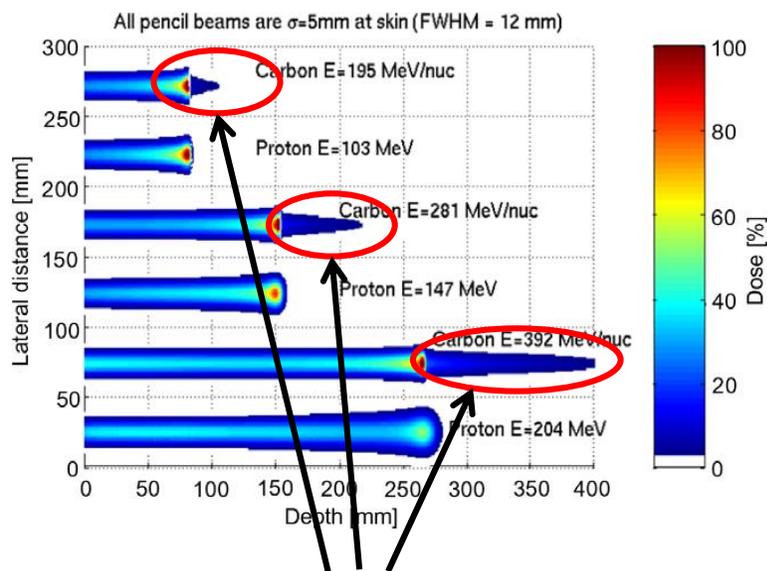


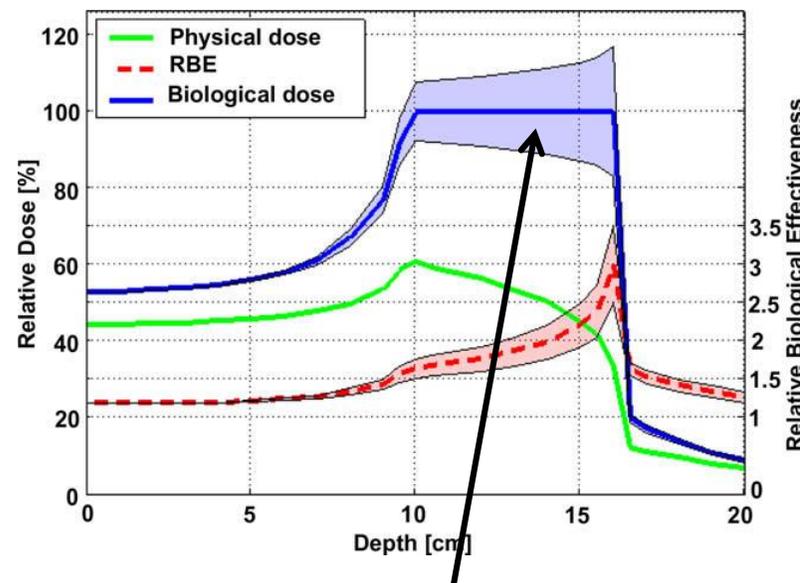
FIG. 7. (Color online) Buildup of secondary fragments produced by 400 MeV/u ^{12}C ions stopping in water. From Haettner *et al.*, 2006.

Hadronthérapie

Spécificités de la Hadronthérapie ⇒ là où ça se complique...



queue de fragmentation



Conséquence de l'incertitude de l'EBR sur la Dose Biologique délivrée



ARCHADE : Programme de recherche Caennais sur l'Hadronthérapie

Le projet ARCHADE



- ➔ Volet sanitaire: Création d'un centre de traitement **Proton**
- ➔ Volet recherche: Création d'un centre de recherche sur l'**Hadronthérapie**
- ➔ Volet industriel: Création d'une filière pour la fabrication, la commercialisation et l'utilisation d'accélérateurs à usage thérapeutique

- ➔ Cyclotron industriel IBA: Proteus One
- ➔ Dvt cyclotron p & C: C400

Le projet ARCHADE

Axes de recherche principaux

Technologie des accélérateurs d'ions Carbone et simulation numérique

Dosimétrie et contrôle du faisceau

Analyse de l'efficacité biologique de l'irradiation

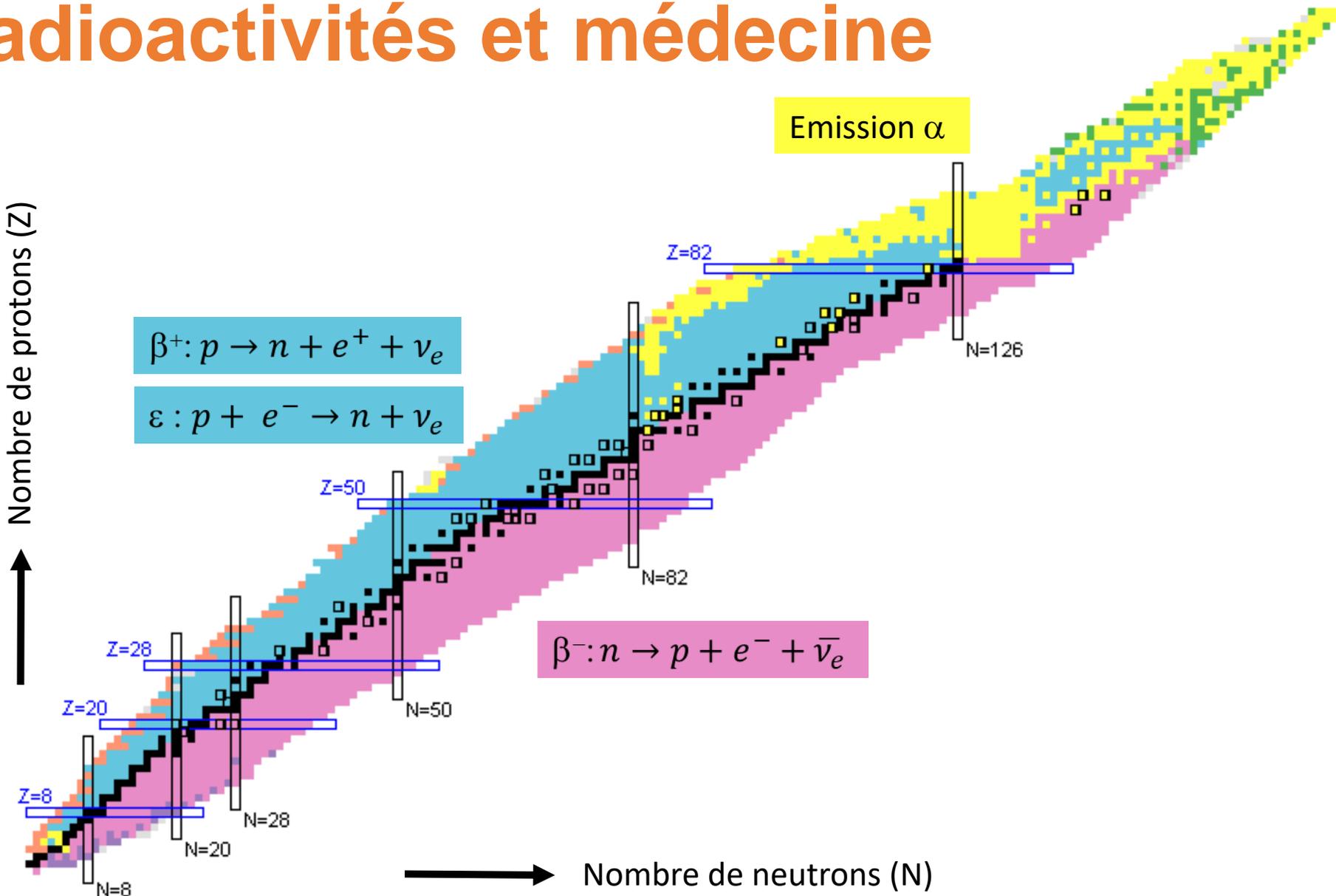
Mise au point de systèmes de planification des traitements par ion Carbone (TPS)

Démonstration de l'intérêt thérapeutique des ions carbone pour le patient et recherche clinique

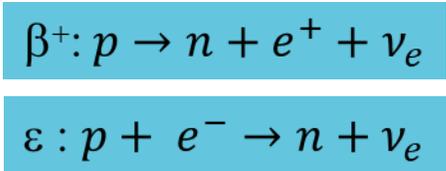
Radiothérapie interne vectorisée



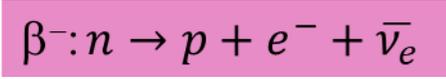
Radioactivités et médecine



Nombre de protons (Z)



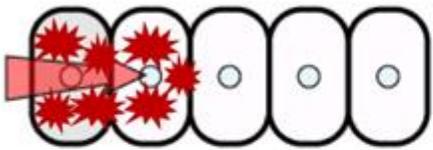
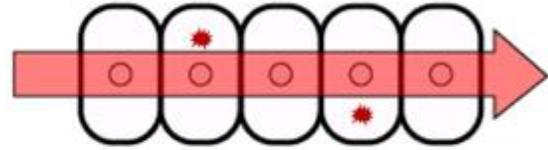
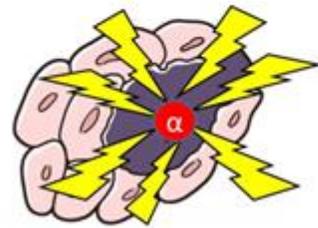
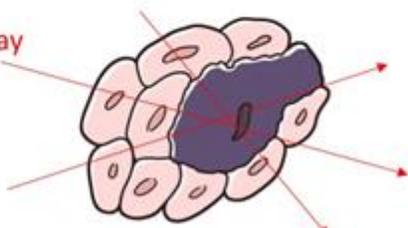
Emission α

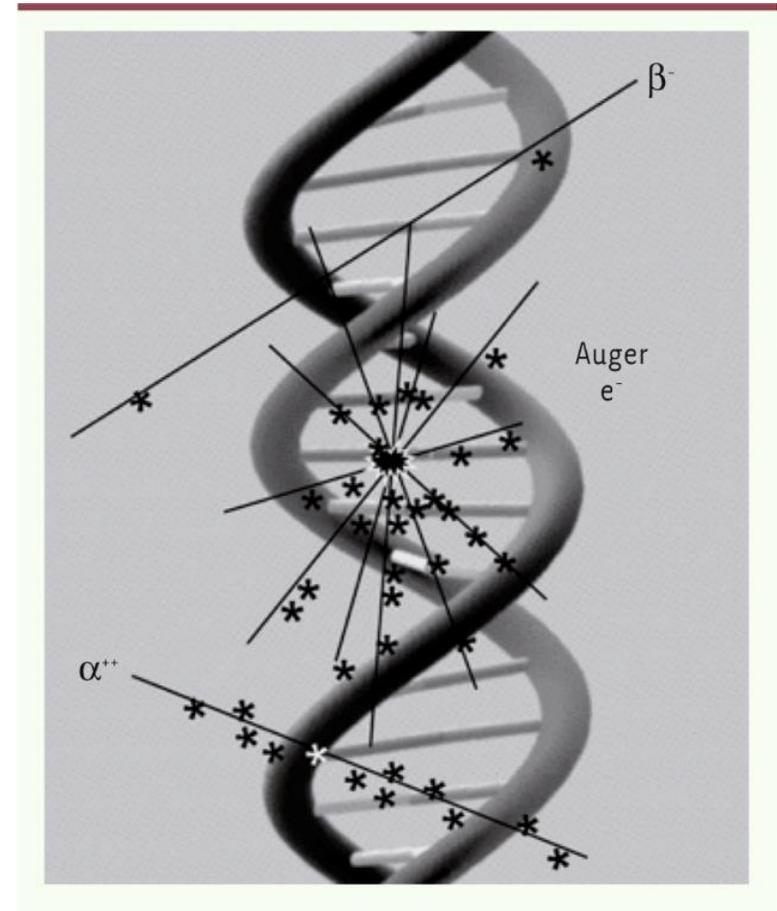


Nombre de neutrons (N)

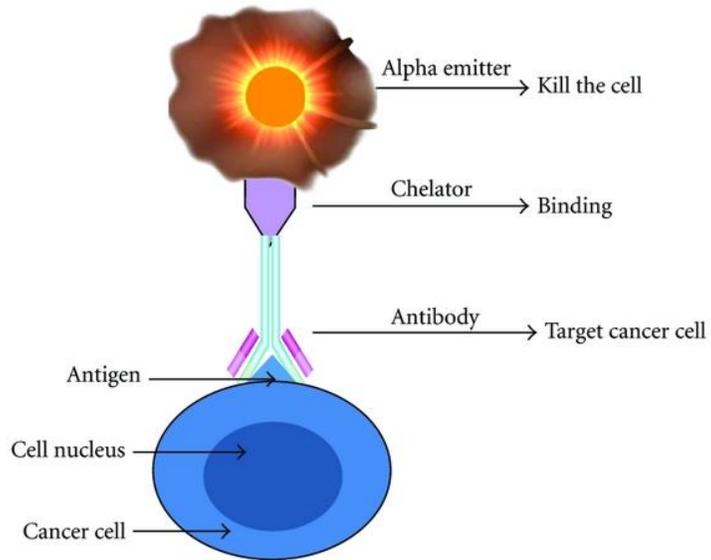
Intérêt des alpha en thérapie

Comparison between alpha and beta rays

Alpha rays (Nucleus)	Beta rays (Electron)
	
<ul style="list-style-type: none">• Short range• High energy transfer	<ul style="list-style-type: none">• Longer range• Low energy transfer
	
<ul style="list-style-type: none">• Excellent treatment effect in cancer• Small damage in the surrounding tissue	<ul style="list-style-type: none">• Moderate treatment effect in cancer• Side effect in the surrounding tissue



L'alphathérapie ciblée (TAT)



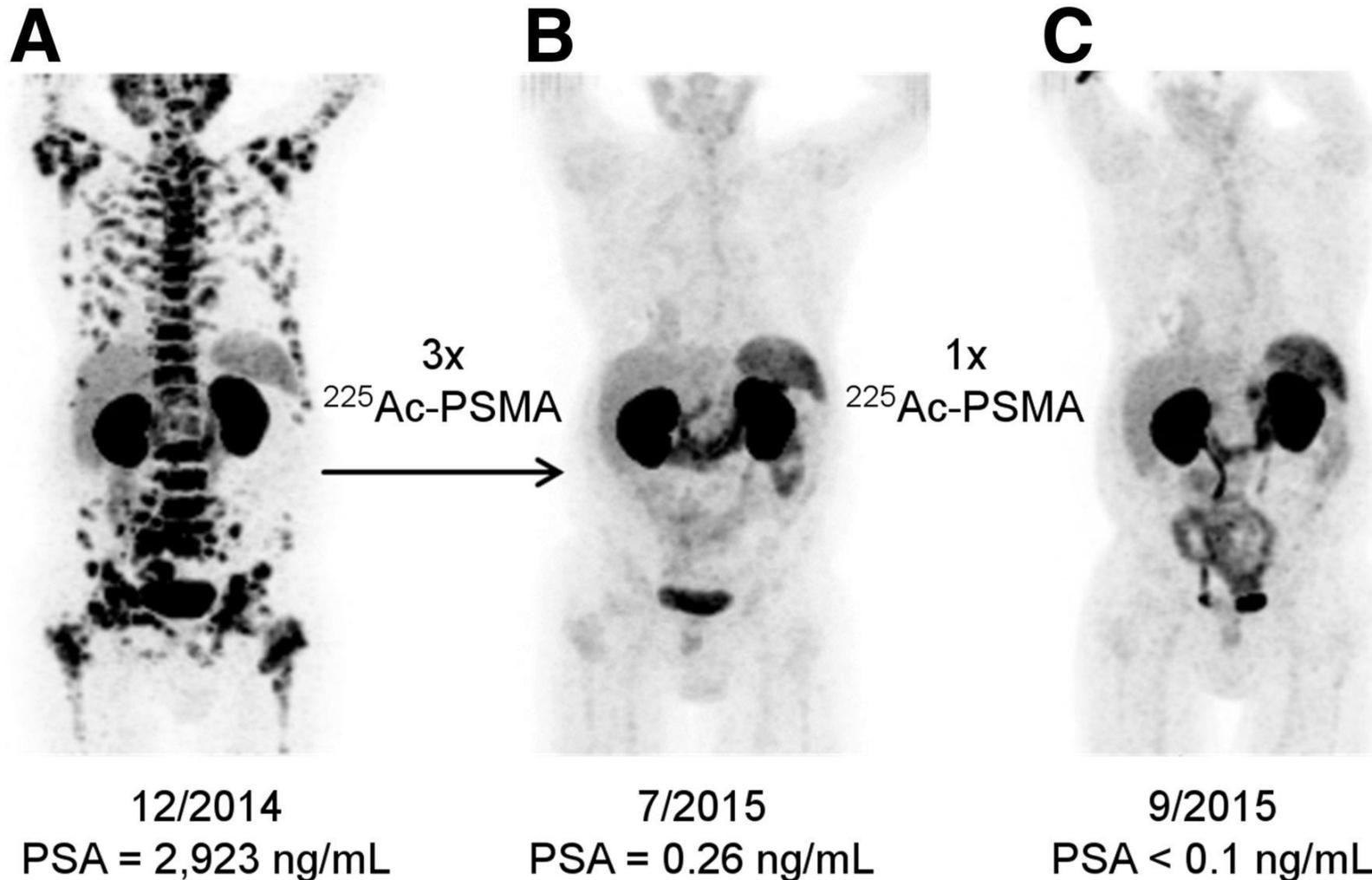
- Synthétiser l'émetteur alpha (^{211}At), extraire, séparer
- Identifier pathologie-marqueur (antigène,...)-vecteur (anticorps, peptides,...)
- Synthétiser le chélateur: lien vecteur-émetteur alpha

Pourquoi l'astate-211:

- Temps de vie 7.2h
- Relativement facile à produire
- Un seul alpha émis/décroissance
- Toxicité

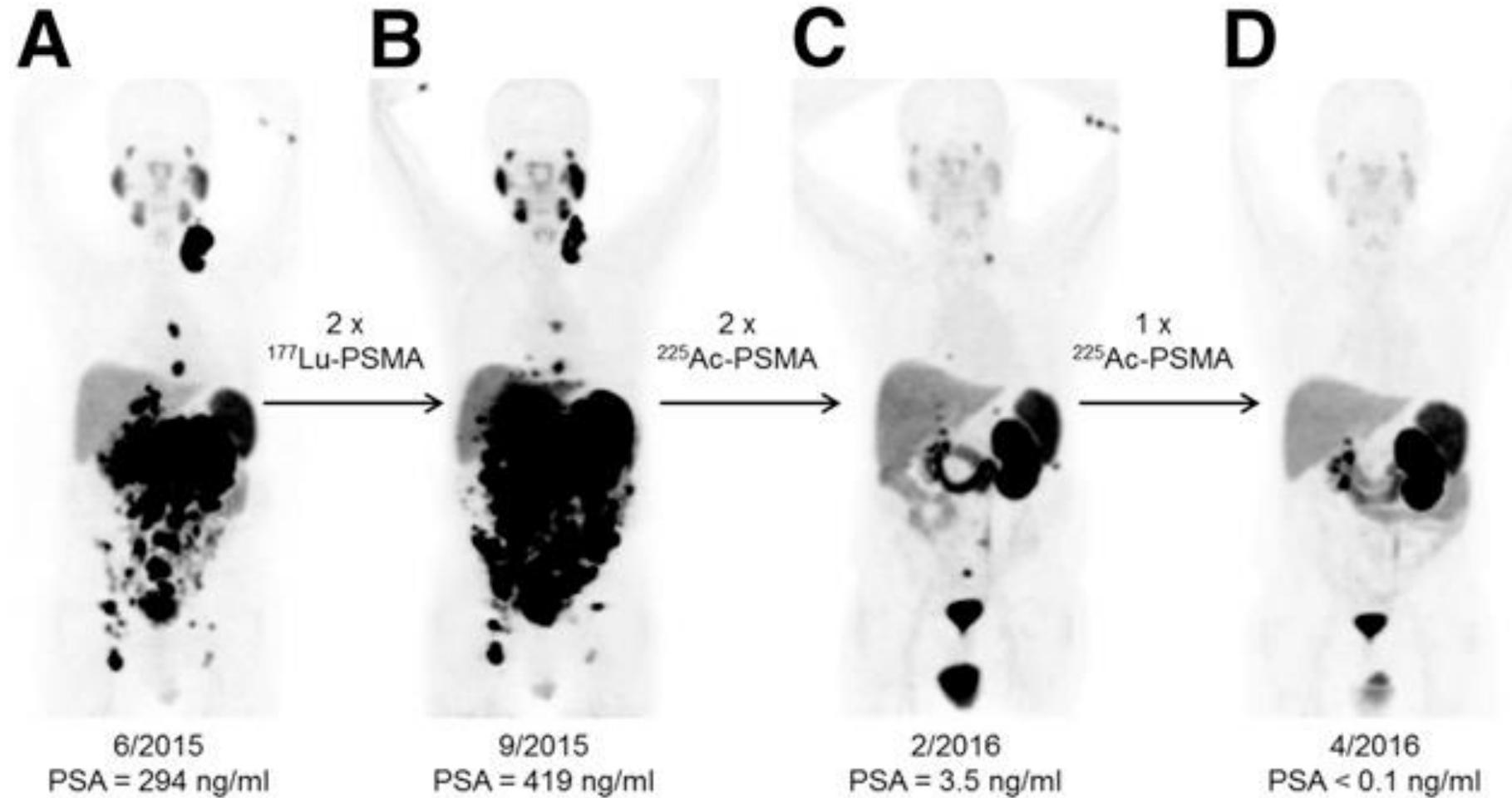


Les espoirs de la TAT

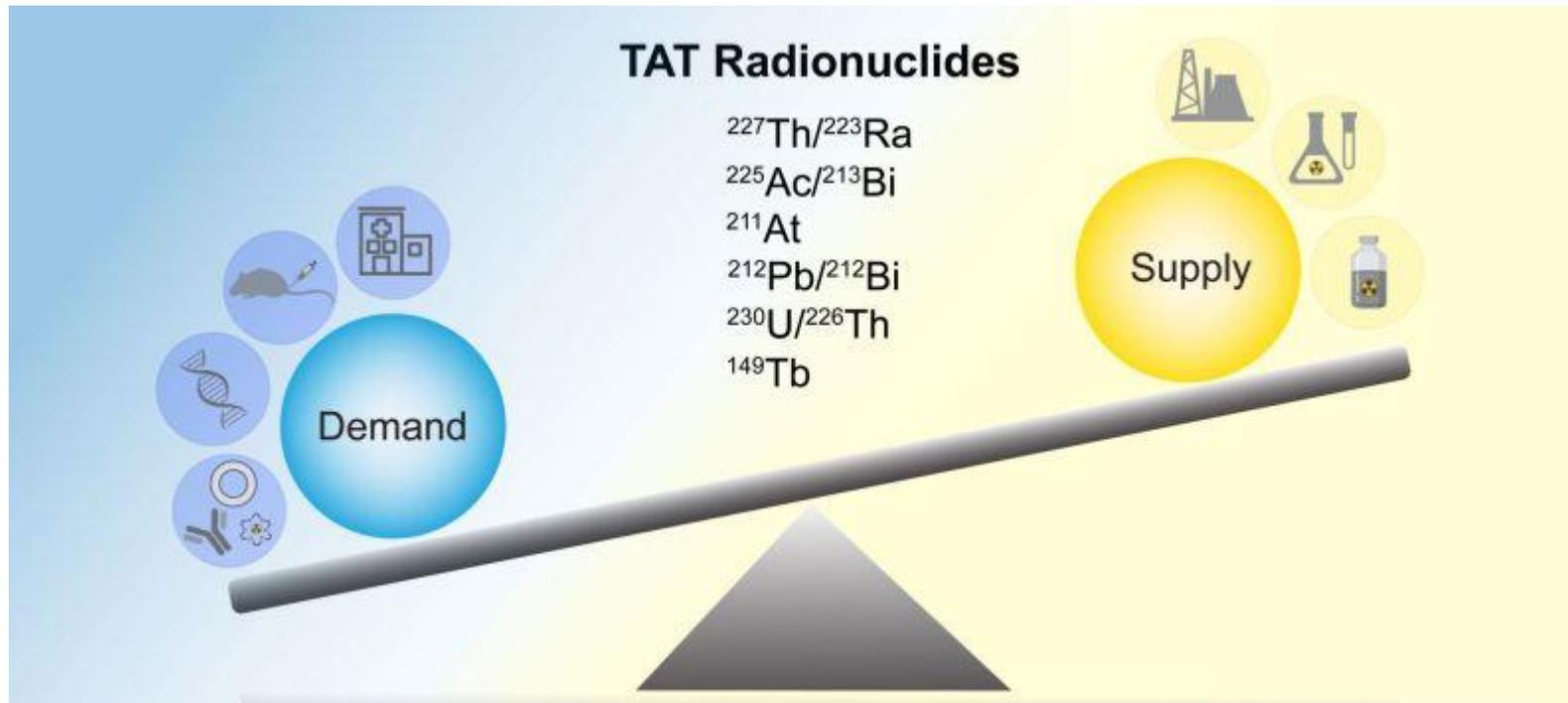


68Ga-PSMA-11 PET/CT scans of patient A. Pretherapeutic tumor spread (A), restaging 2 mo after third cycle of $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ (B), and restaging 2 mo after one additional consolidation therapy (C). Clemens Kratochwil et al. J Nucl Med 2016;57:1941-1944

Les espoirs de la TAT



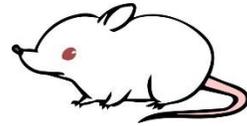
Des approvisionnements insuffisants



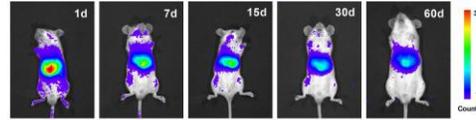
=> Freins au développements, essais (pre)-cliniques

Développement TAT

Préclinique/études in vivo



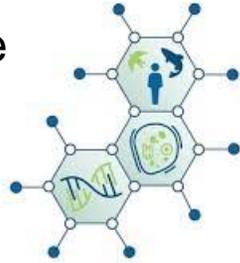
Dosimétrie
Biodistribution



Clinique



Toxicologie

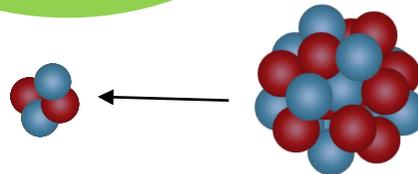


Drug design/chélation



Thérapie
Alpha
Ciblée

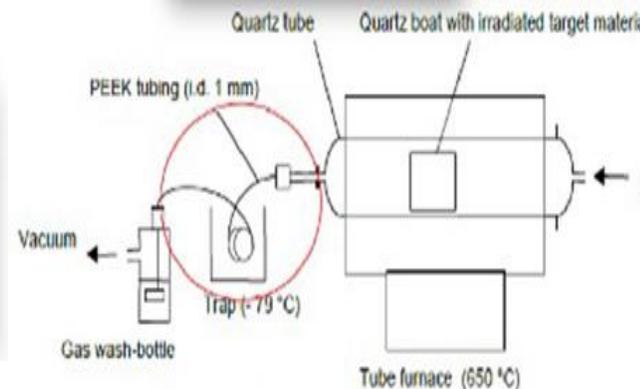
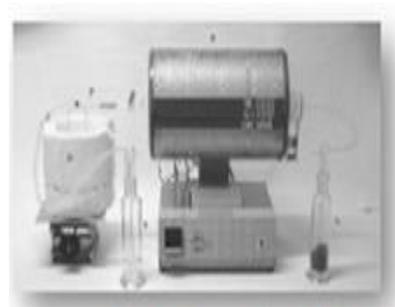
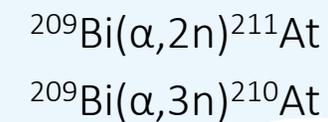
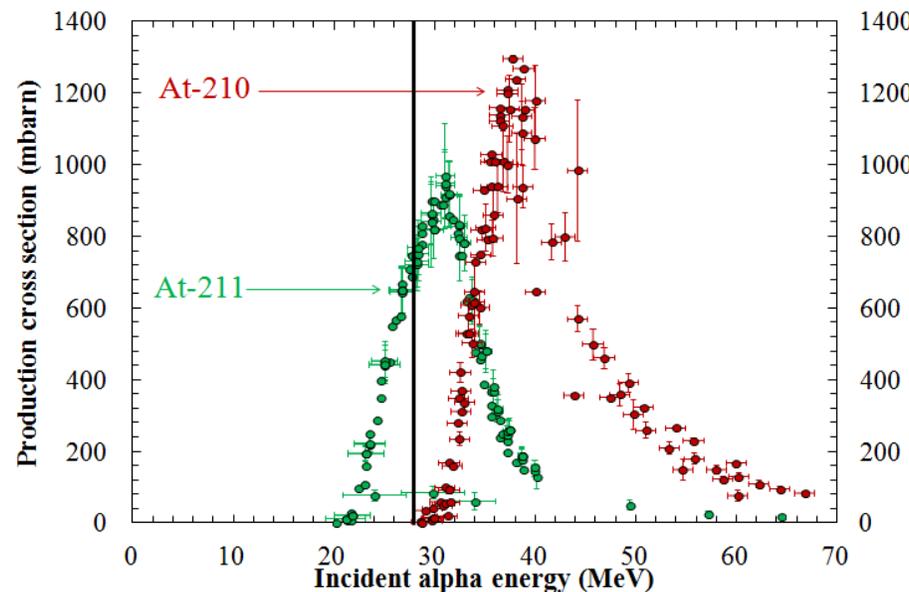
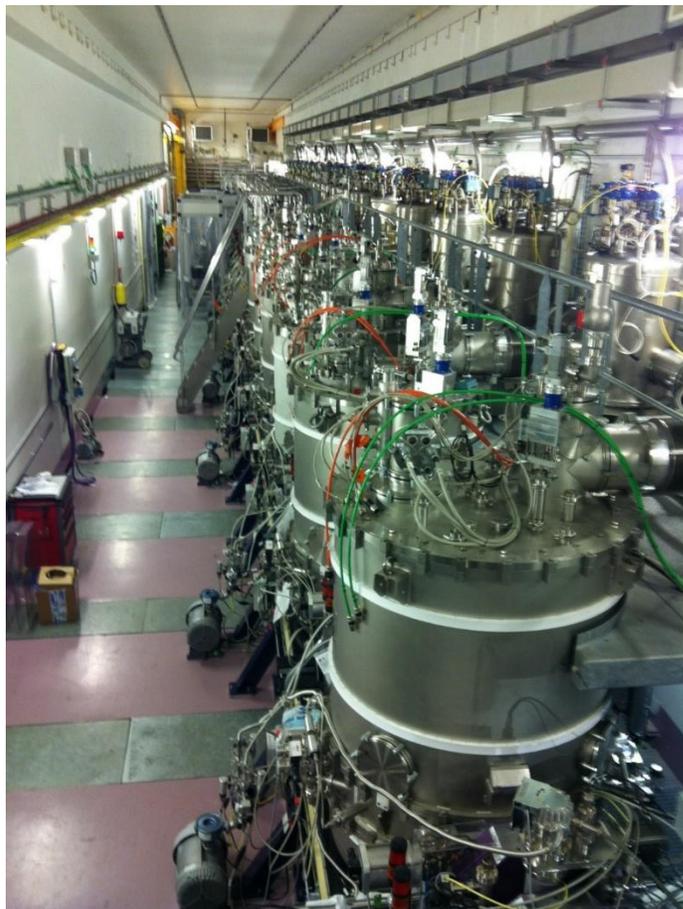
Synthèse/
Physicochimie



Règlementation

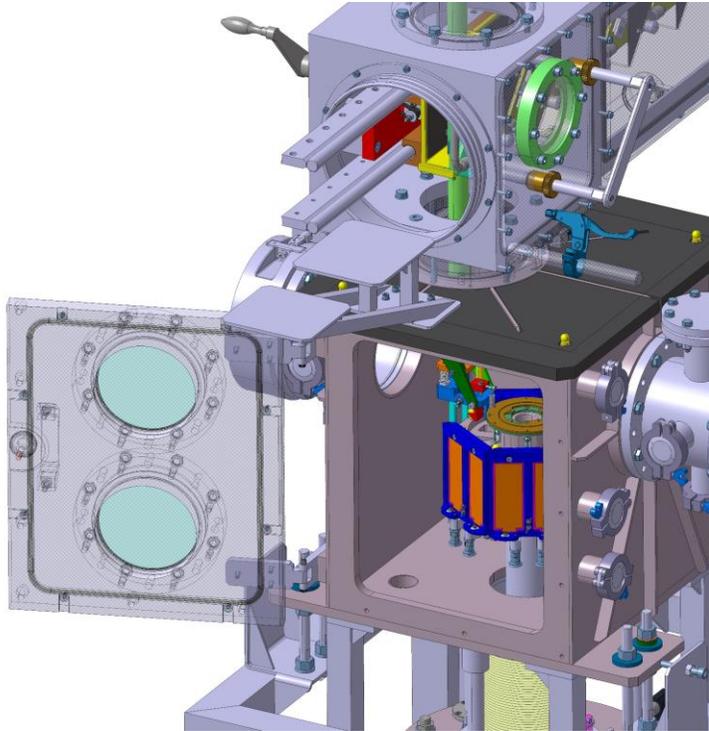


Synthèse, extraction



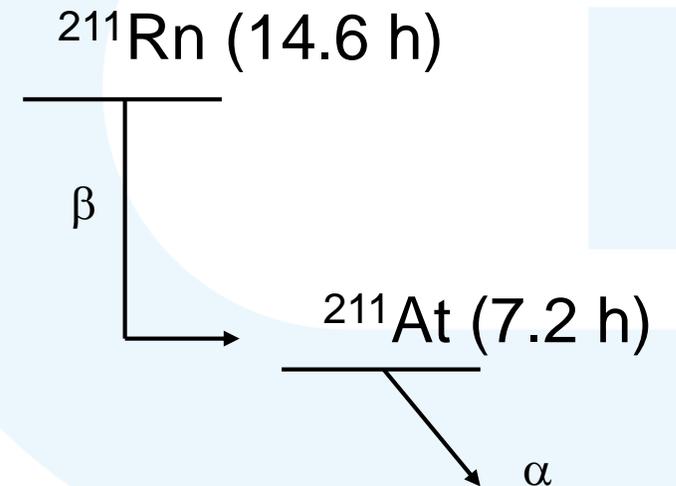
Extraction par
distillation
sèche

Synthèse, extraction

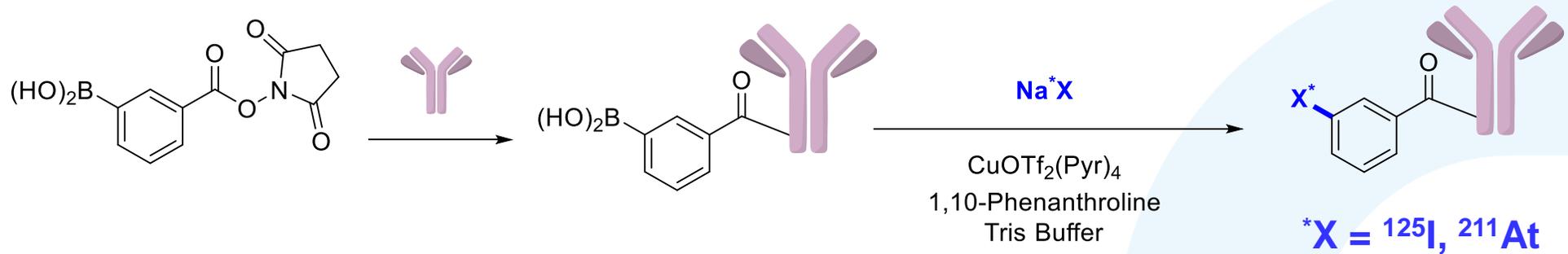


- 12 cibles en rotation+refroidissement par eau
- Pic de bragg dans support AlN

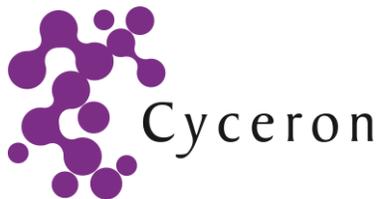
- Une autre voie possible: générateur Rn/At
- Li+Bi



Radiomarquage, chélation



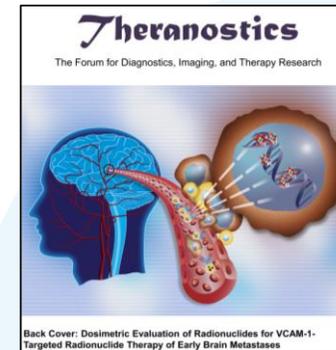
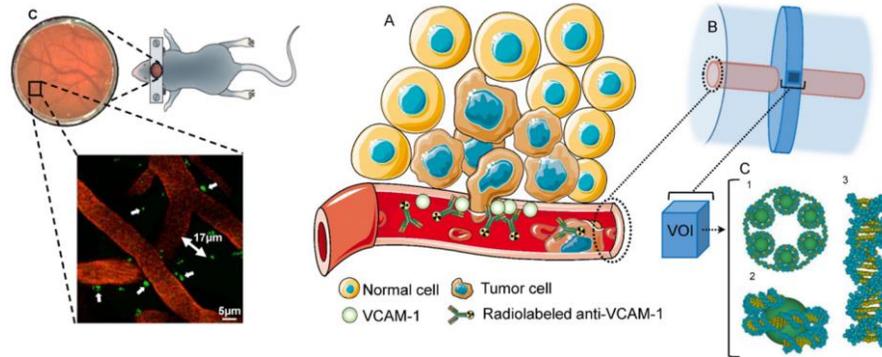
« Theranostique »: utilisation d'isotopes ou d'analogues chimique sur un même chélateur pour imagerie et thérapie



Dosimétrie in vitro, biodistribution

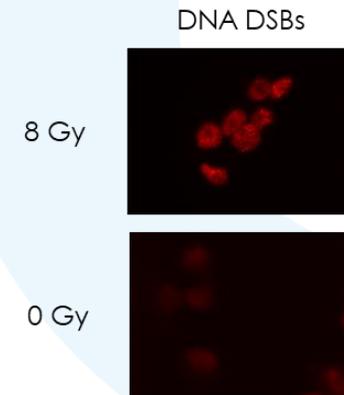
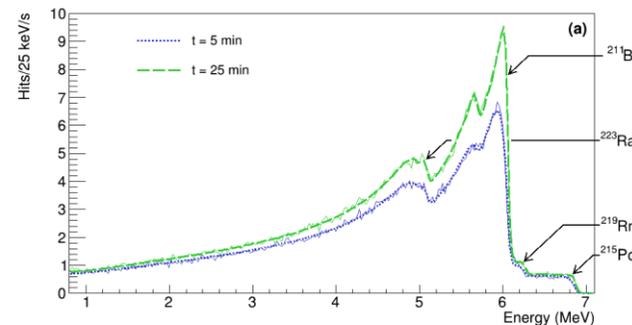
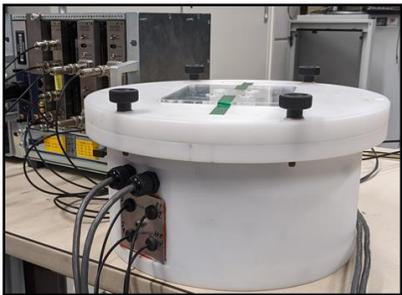
Equivalence dose absorbée \Leftrightarrow effets biologiques

- Simulation Monte carlo simulation



Falzone et al., 2018

- Mesures *in vitro*



MDA-MB (Br) cells seeded on a custom culture plate (2.5 μm mylar foil)

Toxicologie, préclinique, études *in vivo* exemple à Caen

Identifier les combinaisons **cibles-pathologies** les plus prometteuses en cohérence avec les expertises locales:

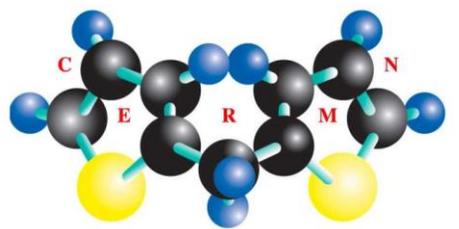
- 1) Anticorps contre VCAM-1/VLA-4 pour le traitement des métastases cérébrales
- 2) Ligands du PSMA dans les cancers métastatiques de la prostate
- 3) Anticorps contre Trop-2 pour le traitement des cancers du sein et de l'ovaire

⇒ **Emetteur alpha, cibles, pathologies clairement identifiés**



Nécessaire interdisciplinarité: exemple à Caen

Anticipe



Conclusions

- La physique nucléaire est présente depuis longtemps en médecine (imagerie, thérapie)
- Les innovations/avancées techno dans le domaine des accélérateurs, de la compréhension de l'interaction des rayonnements ionisants avec le vivant (radiobiologie), de la radiochimie, de la synthèse, etc permettent d'envisager des nouvelles modalités dans les parcours de soins
- Encore beaucoup de travail à réaliser sur l'hadronthérapie carbone pour estimer son potentiel => ARCHADE
- La thérapie alpha ciblée soulève de grands espoirs dans le traitement de certains cancers. Cas par cas (radioélément/chélateur/biomolécule/pathologie)
- Exige un travail éminemment interdisciplinaire
- Les grandes infrastructures de recherches ont un rôle moteur à jouer dans les aspects sociétaux comme la santé, l'énergie,...