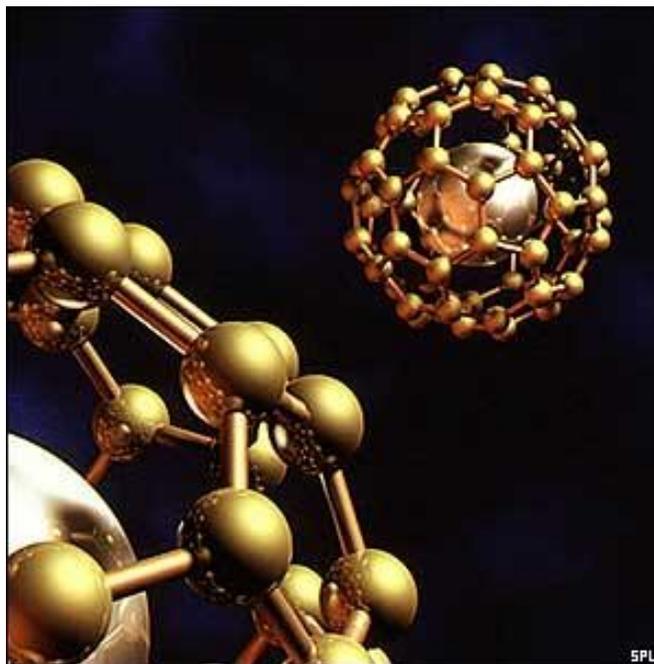




Les nanoparticules: statut de la recherche sur le plan international et positionnement des activités de recherche de l'IN2P3



Les nanoparticules à l'interface de nombreux domaines de recherche

| Propriété | Application |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Optique | Enduits anti réflexion. Surfaces à indice de réfraction déterminé. |
| Magnétique | Supports de stockage de densité accrue. Particules nano magnétiques pour générer des détails améliorés et contrastés en image MRI. |
| Thermique | Augmenter le transfert thermique des capteurs solaires aux réservoirs de stockage . Améliorer l'efficacité des réfrigérants dans les transformateurs. |
| Mécanique | Resistance améliorée à l'usure. Nouvelles propriétés anticorrosives. Nouveaux matériaux de structure, composites, plus solides et plus légers. |
| Electronique | Haute performance et plus petits composants, comme les condensateurs pour les petits appareils tels que les téléphones portables. Affichages meilleur marché, plus larges, plus lumineux et plus efficaces. |
| Energie | Energie de plus haute densité et batterie à durée de vie plus longue. Applications de stockage d'hydrogène en utilisant des nano clusters de métal . Electro catalyseurs pour des cellules de carburant hautement efficaces. Energie renouvelable, piles solaires à ultra haut rendement Catalyseurs pour améliorer l'efficacité des moteurs à combustion pour les rendre plus efficaces donc plus économes. |
| Biomédicale | Pansements argentés antibactériens Sondes de détection de maladies (Points de quantum) Systèmes programmés de diffusion de médicaments Nourritures et boissons « interactives » qui changent de couleur, de saveur ou de nutriments selon le goût d'un repas ou la santé |
| Environnementale | Nettoyer le sol d'une contamination ou pollution, par exemple l'huile. Polymères biodégradables Aide à la germination. Traitement des émissions industrielles. Filtration des eaux plus efficace et plus facilement applicable. |
| Surfaces | La vitesse de dissolution de la matière est fortement dépendant de la taille. Activité des catalyseurs. Enduits pour les surfaces autonettoyantes, ex : verre de Pilkington. |
| Cosmétiques | Protection solaires inorganiques efficaces. |

Les nanoparticules dans la santé

▪ Utilisation des nanoparticules en imagerie

- ✓ **Nanoparticules magnétiques** (composées d'un cœur en Fer dur) peu toxiques et biocompatibles pouvant se fixer sélectivement sur une tumeur et **utilisées comme agents contrastants en IRM: possibilité de localiser un cancer lorsque sa taille est très réduite et avant les premiers symptômes.**
- ✓ **Couplage chélatate de Gd-AuNP** qui présente l'avantage d'être **déTECTABLE à la fois par IRM (grâce au Gd) et par tomographie aux RX (Au).**

▪ Utilisation des nanoparticules en thérapie (nanomédecine)

- ✓ **Vectorisation de médicaments: ciblage de traitement de chimiothérapie** anticancéreuse (encapsulation de dérivés du platine (cisplatine) dans des nano particules mésoporeuses.
- ✓ **Thérapie par photothermie: hyperthermie** localement générée par laser (en continu ou en mode pulsé) dont la longueur d'onde se situe dans la fenêtre biologique (650-900nm). Essai récent avec des nanobâtonnets d'au irradiés pendant 15min à 808nm: résorption de plus de 57% des tumeurs (souris).
- ✓ **Radiosensibilisation** par les nanoparticules: combiner un rayonnement (X tout d'abord) avec des nano particules (Au): **augmenter localement la dose d'irradiation** administrée à la tumeur: travaux de Hainfeld (AuNP de 1.9nm irradiées sous RX: 9 souris sur 10 ne présentaient plus de tumeur 30 jours après le traitement, taux de survie de 86% contre 20% dans le lot témoin).
- ✓ **Thérapie génique:** utilisation des nanoparticules pour **transporter des gènes** (facteur de croissance dans les cellules souches, Parkinson ou Alzheimer,...)

Retour sur les expériences « clefs »

Rôle reconnu des éléments de haut Z dans l'accroissement de dose lors de la photo-activation

1) Sur le plan expérimental

Découverte d'une radiosensibilité particulière en radiologie interventionnelle (angiographie, urographie, ...)

- Piers, "The influence of energy absorption and electron range on dosage in irradiated bone", *Br. J. Radiol.* **22**, 521 (1949)
- Des premières expériences « biologiques » ont mis en évidence des dommages chromosomiques dans des lymphocytes irradiés (angiographie par produit de contraste iodé):
Adams *et al.*, "Effect of radiation and contrast media on chromosomes. Preliminary Report", *Radiobiology* **124**, 823 (1977)
Norman *et al.*, "Cytogenetic effects of contrast media and triiodobenzoic acid derivatives in human lymphocytes", *Radiology* **129**, 199 (1978)
- Mesures sur patients avec produit de contraste iodé: Callisen *et al.*, "Absorbed dose in the presence of contrast agents during pediatric cardiac catheterization", *Med. Phys.* **6**, 505 (1979)



Utiliser cette radiosensibilité à des fins thérapeutiques

Vers l'in vivo

- Mello *et al.*, "Radiation dose enhancement in tumors with iodine", *Med. Phys.* **10**, 75 (1983) étudient le cas du cancer du cerveau: à dose équivalente, la combinaison RX+Iode épargne mieux les tissus sains environnants que Co (1.25 MeV).

Pbs:

- forte dépendance de l'augmentation de la dose en fonction de la qualité du faisceau, de la concentration en iode
- concentration en iode doit rester constante lors du traitement
- forte absorption de l'os aux basses énergies

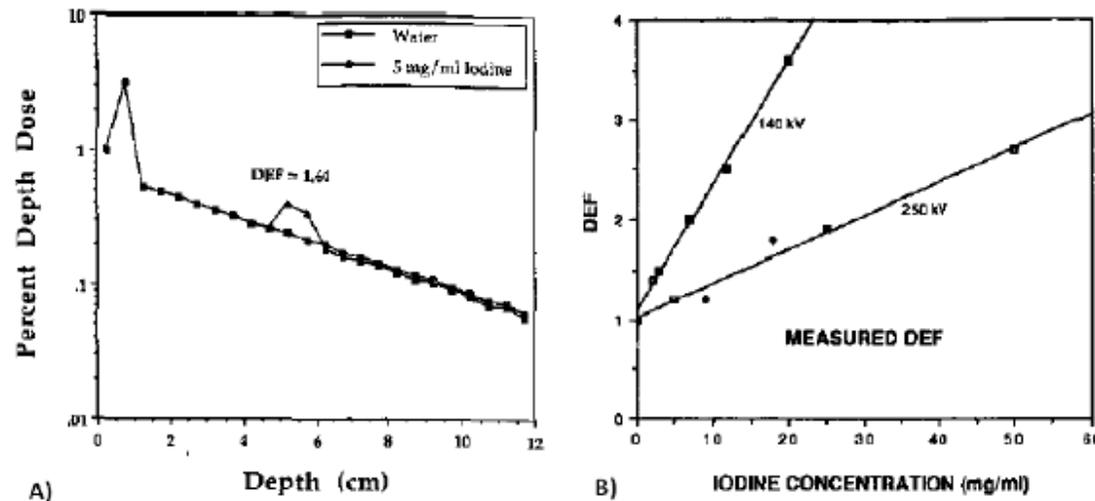


Figure 1.2: A : Dose en fonction de la profondeur calculée sur l'axe (exemple d'un faisceau RX de 200 kV et de 5 mg/ml d'iode). B : DEF mesuré pour des cellules en suspension dans un milieu avec différentes concentrations en iode pour deux énergies de faisceau [Solb 92]

Vers l'*in vivo*

- Essais précurseurs *in vivo* sur petit animal qui ont mis en évidence une augmentation de la dose délivrée au volume cible

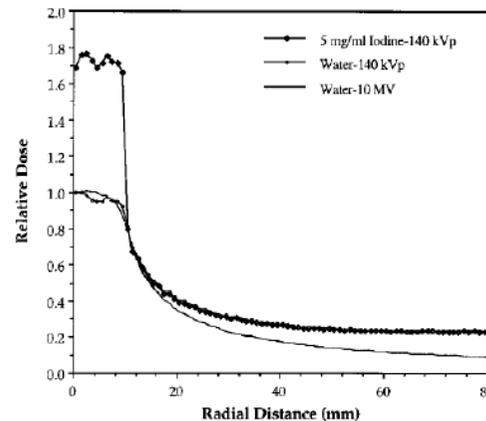


Figure 1.4: Distribution de dose calculée pour une seule rotation du CTRx à 140 kV, avec et sans iode dans la tumeur. Comparaison avec un faisceau de 10 MV provenant d'un accélérateur linéaire, sans injection d'iode [Norm 97]



Premiers essais thérapeutiques de phase I (métastases cérébrales)

Rose *et al.*, "First radiotherapy of human metastatic brain tumors delivered by a computerized tomography scanner (CTRx)", *IJRB* 45, 1127 (1999)

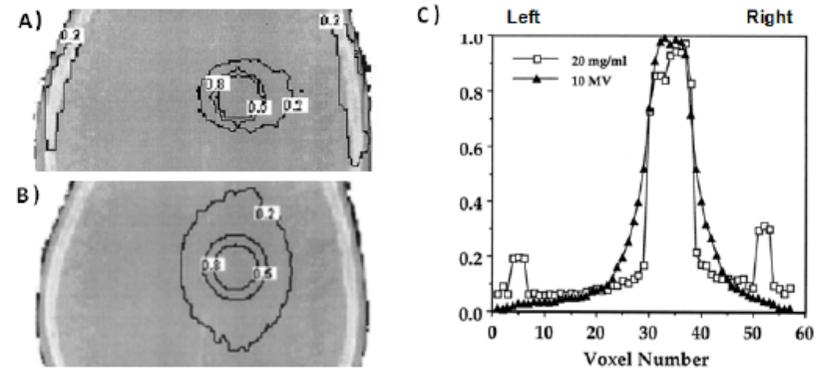
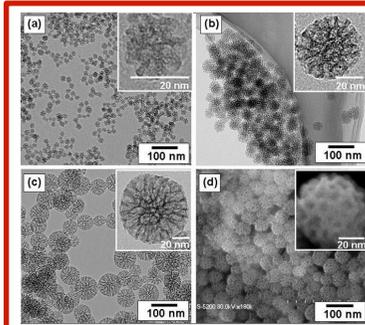


Figure 1.5: A et B : Distributions de dose relatives par rapport au maximum dans un modèle de tumeur du cerveau, respectivement avec irradiation au CTRx à 140 kV (10 mg/ml) et avec un faisceau de 10 MV. C : Comparaison des profils de dose obtenus avec le CTRx (20 mg/ml) et avec un faisceau de 10 MV [Rose 99]

Des produits de contraste vers les nano-particules (NP)

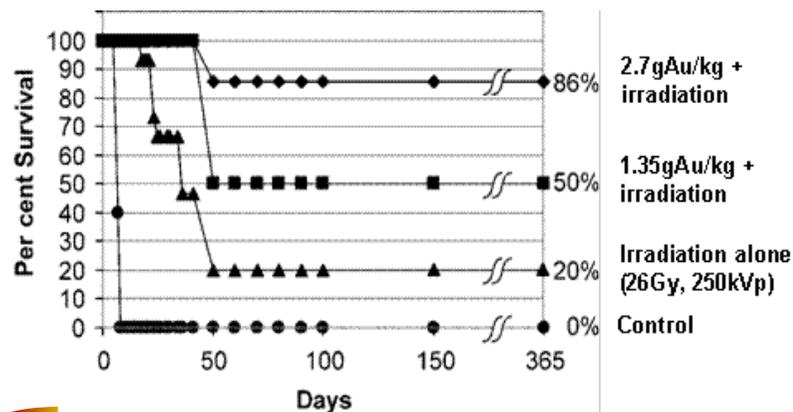


- Tailles < 100 nm
- Composition: Au, Fe, Pt, Gadolinium, Silicium, Hafnium...
- Bio compatibilité des NP (Au en particulier)

Dans ce contexte, l'expérience «phare» sur le petit animal est sans conteste celle de Hainfeld *et al.*, "The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice", *Phys. Med. Biol.* **49**, N309 (2004)

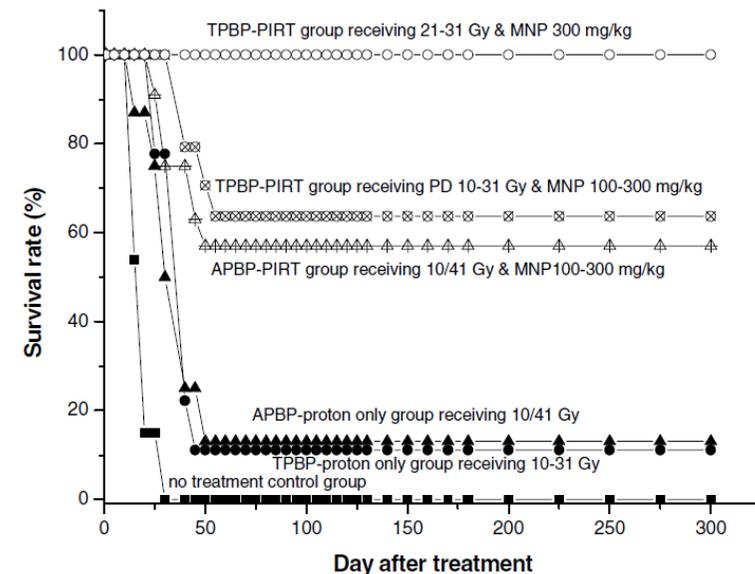
Études des nanoparticules d'or (AuNP)

sur des souris porteuses de tumeurs sous-cutanées



Augmentation de survie jusqu'à un facteur 4 avec injection de AuNP de 2 nm

Plus récemment, Kim *et al.* ont démontré l'efficacité thérapeutique de nano-particules métalliques (Au et Fe) combinées à un traitement de protonthérapie, "Enhanced proton treatment in mouse tumors through proton-irradiated nanoradiator effects on metallic nanoparticles", *Phys. Med. Biol.* **57**, 8309 (2012)



De la dosimétrie à la radiobiologie

Porcel *et al.* "Platinum nanoparticles: a promising material for future cancer therapy?", *Nanotechnology* 21, 085103 (2010)

Études des cassures simple et double brin de plasmides irradiées par C^{6+} (276MeV/amu)

(NP vs PtTC)

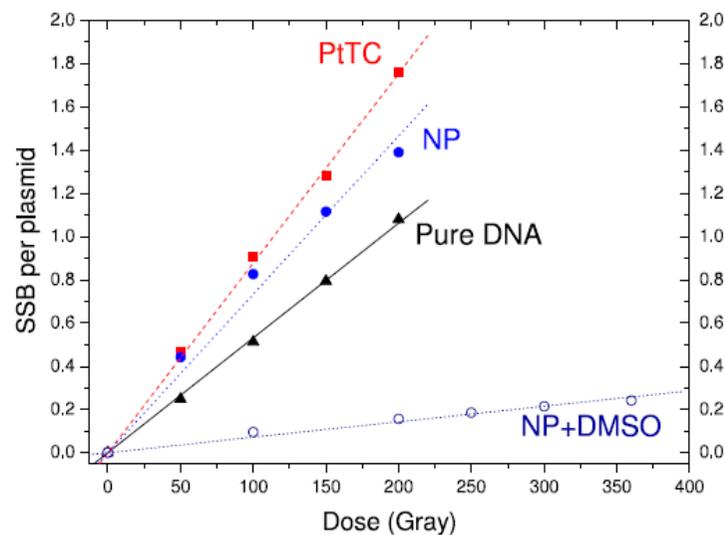


Figure 3. Average number of single strand breaks (SSBs) per plasmid versus the dose for pure DNA (\blacktriangle), DNA in the presence of PtTC (\blacksquare), DNA in the presence of PtNP coated with PAA (\bullet), and the same as the latter case with DMSO added in the solution (\circ). The samples were irradiated by ions C^{6+} 276 MeV amu^{-1} (LET = 13.4 keV μm^{-1}).

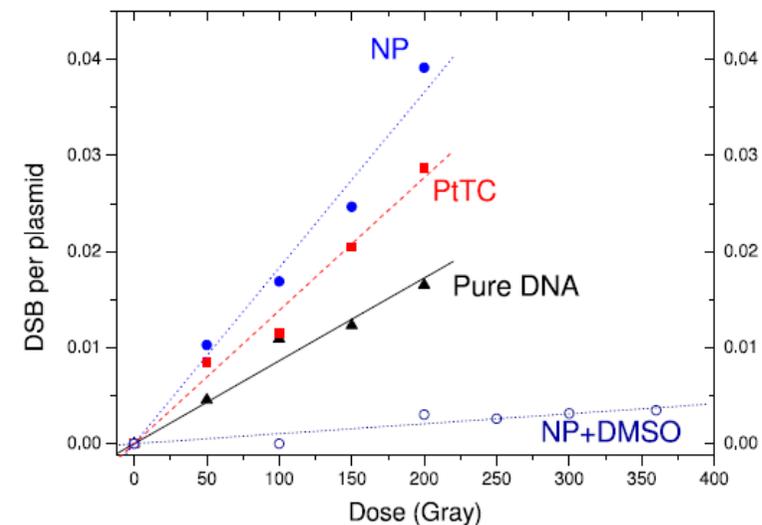


Figure 4. Average number of double strand breaks (DSBs) per plasmid versus the dose for pure DNA (\blacktriangle), DNA in the presence of PtTC (\blacksquare) and DNA in the presence of PtNP coated with PAA (\bullet), and the same as the latter case with DMSO added in the solution (\circ). The samples were irradiated by ions C^{6+} 276 MeV amu^{-1} (LET = 13.4 keV μm^{-1}).

De l'expérience à la simulation numérique

2) Sur le plan théorique

- Étude dosimétrique (simulation **Monte Carlo**, **MCNPX**): Cho, "Estimation of dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments: **preliminary** Monte Carlo study", *Phys. Med. Biol.* **50**, N163 (2005) dans les conditions expérimentales de Hainfeld *et al.*: **Modèle macroscopique homogène**



Facteur d'augmentation de dose (DEF) de 2,1 calculé dans la tumeur avec un milieu homogène or-eau

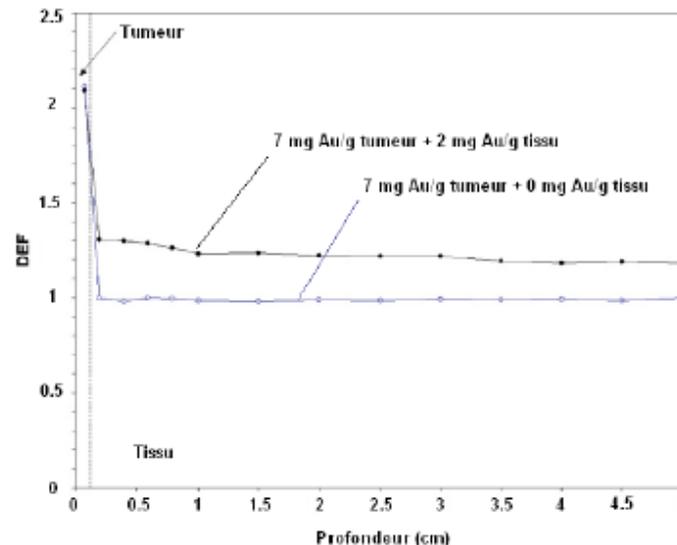


Figure 1.19: Facteur d'augmentation de dose calculé par simulation MC le long de l'axe central d'un faisceau RX de 140 kVp avec une concentration en or de 7 mg Au / g tissu dans une tumeur superficielle et de 2 (noir) ou 0 (bleu) mg Au / g tissu dans le tissu sain [Cho 05]

De l'expérience à la simulation numérique

- Comparaison de calculs de dose macroscopique (*Geant4*) pour un modèle **homogène** or-eau et nanoparticules pour des RX de quelques 100^{aines} keV: Zhang *et al.*, "Quantifying tumor-selective radiation dose enhancements using gold nano particles: a Monte Carlo simulation study", *Biomed Microdevices* **11**, 925 (2009).



Surestimation de la dose jusqu'à 16%

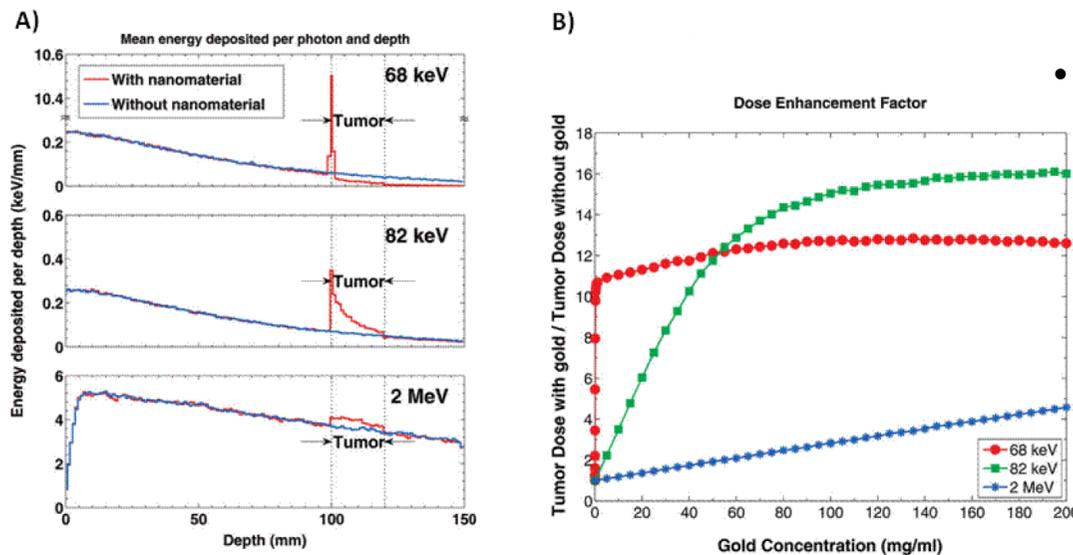


Figure 1.20: A : Comparaison, pour trois énergies d'irradiation, de l'énergie moyenne déposée en fonction de la profondeur dans le fantôme d'eau avec 5 mg d'or / ml dans la région de la tumeur (rouge) et sans or (bleu). B : DEF calculé pour différentes concentrations en or dans la tumeur et pour trois énergies d'irradiation [Mont 09]

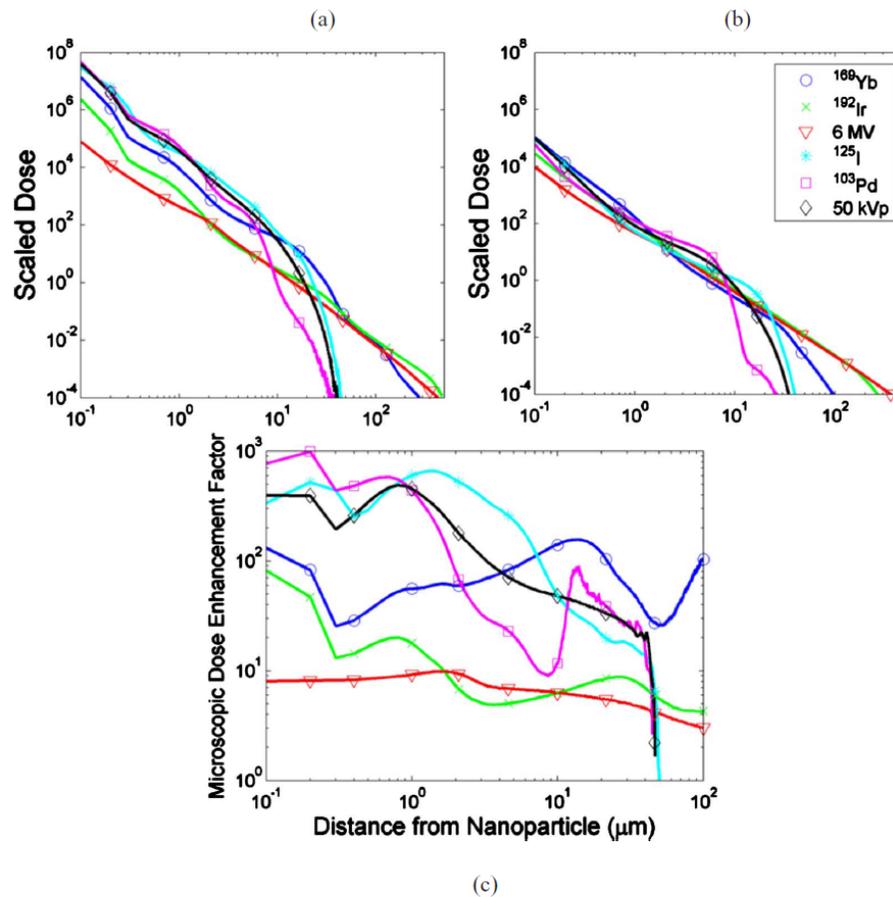
- Parallèlement, Montenegro *et al.*, "Monte Carlo Simulations and Atomic Calculations for Auger Processes in Biomedical Nanotheranostics", *J. Phys. Chem.* **113**, 12364 (2009) se sont intéressés aux effets de résonance de l'excitation atomique de l'or à certaines énergies: 68keV (excitation de la couche K vers L), 82keV (ionisation de la couche K) et 2MeV (intensité max du faisceau RX).



Augmentation d'un facteur 10 du dépôt d'énergie obtenue pour 68keV

De l'expérience à la simulation numérique

- Simulation (*EGSnrc*) de la dose déposée autour d'une NP d'Or ou d'eau pour plusieurs sources radioactives. Jones *et al.*, "Estimation of microscopic dose enhancement factor around gold nanoparticles by Monte Carlo calculations", *Med. Phys.* 37, 3809 (2010).

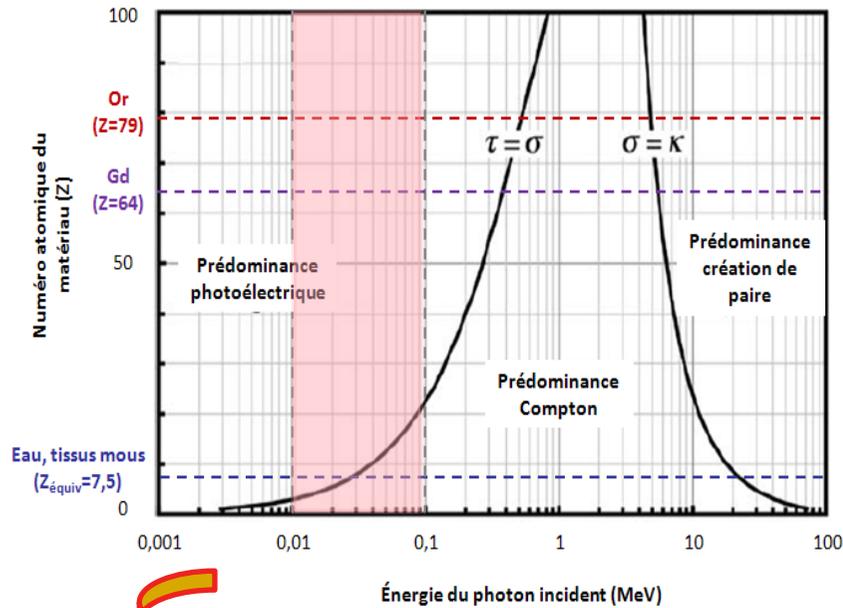


Sur-efficacité des sources de faible énergie

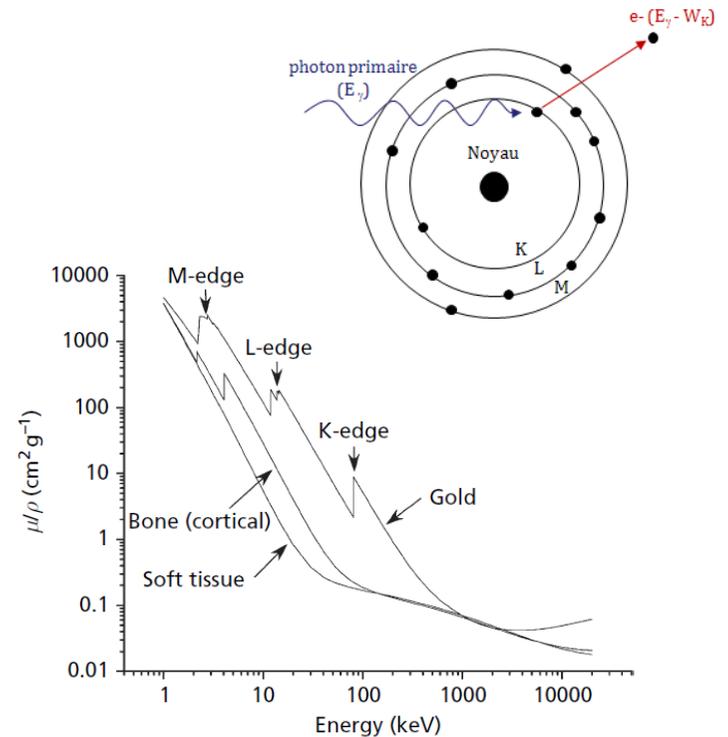
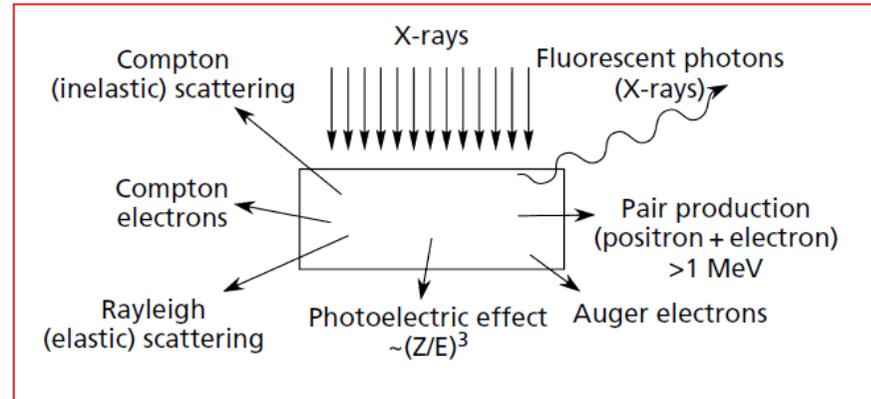
FIG. 2. Scaled dose point kernels in a water medium for (a) a gold nanoparticle and (b) a hypothetical water nanoparticle. Relative kernels are scaled by a factor taking into account differing interaction rates (or secondary electron fluences) between gold and water for varying beam quality. Panel (c) shows mDEF obtained by taking the ratio between the scaled kernels for gold and water at a given distance.

La physique sous-jacente

Interactions photons-matière



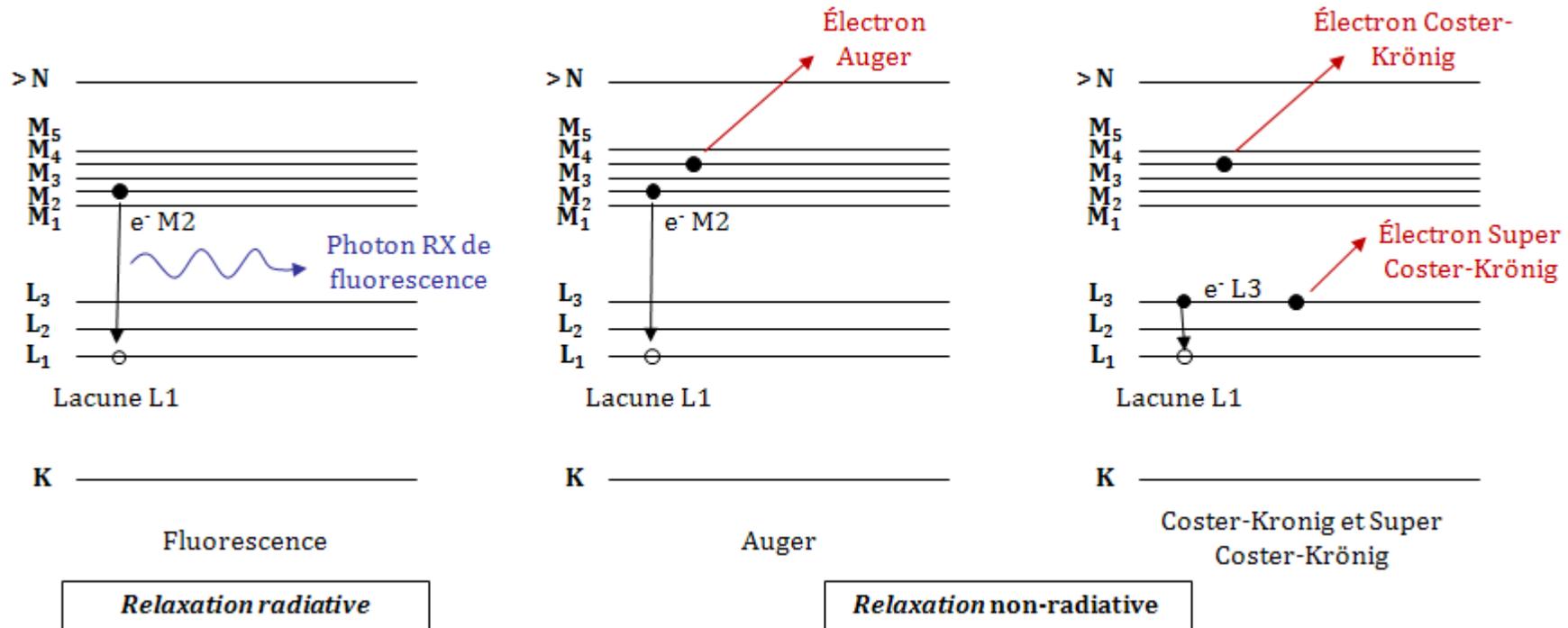
Interaction photoélectrique prépondérante ($\sigma \sim (Z/E)^3$)
pour les éléments lourds pour $E < 0.5$ MeV.



L'effet relatif (or/tissu) au niveau du seuil K est de l'ordre de $(79)^3 / (7.4)^3 = 1217$.

La physique sous-jacente

Interactions photons-matière: relaxations atomiques



Les relaxations atomiques jouent un rôle très important dans la production d'un grand nombre d'électrons secondaires.

Taux de relaxation radiative pour une lacune K : O = 0,4 %, Gd = 93 %, Au = 96 %.

Cependant, électrons de très basse énergie (~ 10 nm)



Pour tirer avantage de ces électrons Auger, il faut placer l'émetteur proche de la cible à irradier (intercalage dans les hélices d'ADN, Nath *et al.*, "Iododeoxyuridine radiosensitization by low- and high-energy photons for brachytherapy dose rates", Radiat. Res. 124, 249 (1990))

Récentes études expériences/simulations

Thèse de Rachel Delorme (CEA/LIST Lab. Modélisation, Simulation et Systèmes)

Dir. C. Champion, Co-Dir. H. Elleaume (INSERM, ESRF), Co-enc. M. Agelou (CEA), J.L. Ravanat (CEA, Grenoble)

Radiothérapie par photoactivation de nanoparticules: modélisation à l'échelle sub-micrométrique et comparaison expérimentale

Étude cellulaire

- Radiosensibilité cellulaire en présence de gadolinium (ESRF)
- Modélisation à l'échelle micrométrique : mélange homogène de gadolinium
- Prise en compte de la forme du gadolinium (NP vs Magnevist = produit de contraste)

Étude à l'échelle nanométrique

- Étude de spectres d'électrons sortant d'une nanoparticule
- Étude dosimétrique locale
- Comparaison expérimentale avec données publiées

Grandeur physique : DEF

Dose Enhancement Factor

$$DEF = \frac{\text{Dose (Gd)}}{\text{Dose (eau)}}$$

Grandeur expérimentale: SER_{4Gy}

Sensitizer Enhancement Ratio

$$SER_{4GY} = \frac{\text{Survie à 4Gy (contrôle)}}{\text{Survie à 4Gy (Gd)}}$$

Aujourd'hui, les NP sur le plan national...

Les nanoparticules pour la santé

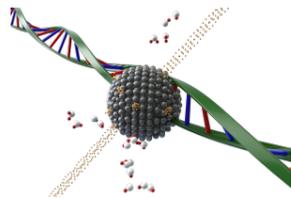


NP + particules lourdes

ISMO (Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay)
(S. Lacombe, C. Le Sech et coll.)

Etude des effets de radio-sensibilisation par les nanoparticules à des fins thérapeutiques

- Traitement du cancer par la hadronthérapie (He^{2+} , C^{6+}): HIMAC (Chiba, Japon)
- Nano-toxicité et impact environnemental



Induction de cassures simple et double brin par impact d'ions multi-chargés



NP + RX

ESRF (Ligne médicale du synchrotron de Grenoble)
INSERM
(E. Elleaume, F. Estève, J. Balosso J. F. Adam et coll.)

Radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron pour la photo-activation d'éléments lourds

- Imagerie par microfluorescence X (pour analyser les métaux trace dans le cerveau)
- Imagerie paramétrique par analyse de la cinétique des traceurs
- Radiobiologie et radiothérapie de tumeurs cérébrales dont l'accès est difficile et de faible curabilité

Aujourd'hui, les NP sur le plan national...

Les nanoparticules pour la chimie

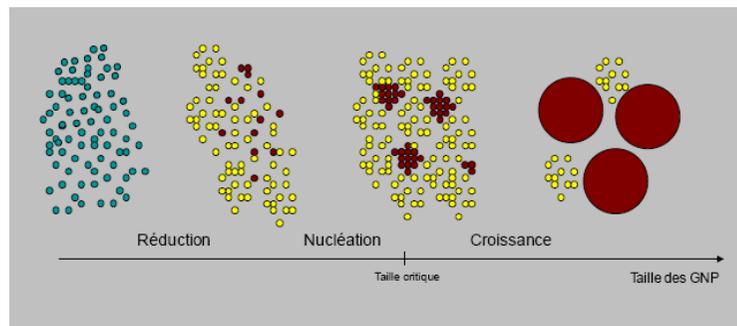


LCP (Laboratoire de Chimie Physique)
(C. Sicard Roselli et coll.)

Chimie sous rayonnement

Compréhension des mécanismes de réaction induites sur des peptides et des protéines

- Dégradation de peptides et d'oligonucléotides adsorbés sur des NP d'or soumises à des RX
- Evaluation du potentiel biologique des NP



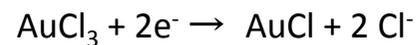
Légende
Au(III) ●
Au(I) ●
Au(0) ●
Nucléus 
Nanoparticule d'or 

Synthèse des NP

Synthèse de NP Au par réaction chimique

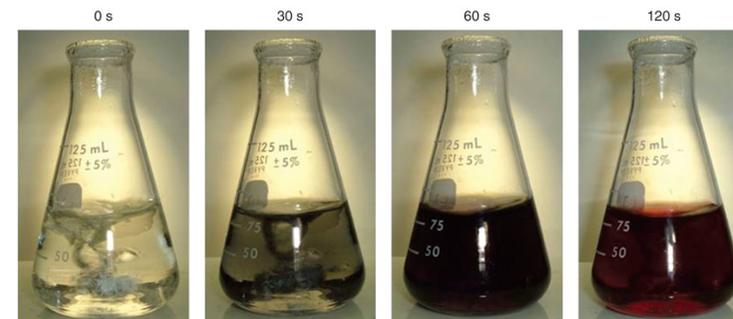
Mécanisme

Oxydation du citrate \rightarrow acétone-dicarboxylate + e^-



Dismutation: $3\text{AuCl} \rightarrow 2\text{Au}^0 + \text{AuCl}_3$ si pré-structure de AuCl

\rightarrow rôle primordial de du dicarboxy acétone



Les NP au sein de l'IN2P3

Amélioration de l'indice thérapeutique en protonthérapie au moyen de nanoparticules



IMNC (Imagerie et Modélisation pour la Neurobiologie et la Cancérologie)
ISMO (Institut Sciences Moléculaires d'Orsay)
LPCML (Lab. de Physico Chimie des Matériaux Luminescents)
IC (Institut Curie)
CPO (Centre de Protonthérapie d'Orsay)

Projet multi-échelle:

- Etudes in vitro (cellules)
- Etudes in vivo (petits animaux)

Simulations Monte Carlo

(PEPS et Attractivité Paris Sud 2013 obtenus)

- Ligne cellulaire: U87 (glioblastome humain)
- NP Gd et Au
- Irradiation au CPO

Nano particules et radiobiologie: Expérience et simulation des observables physique et chimique



CIMAP de Caen
CEA Saclay (Lab. de radiolyse)
LCP (Lab. de Chimie Physique)
LOA (Lab. Optique Appliquée)
LPC (Lab. Physique Corpusculaire)
IPNL (Inst. Phys. Nucl. Lyon)

- **Fabrication de nanoparticules**
- **Etude expérimentale** des effets radiobiologiques des nanoparticules (Au) en réponse à diverses modalités d'irradiation
- **Simulations** des effets physiques et chimiques associées aux nanoparticules (série de code LQD, PHYCHEML, CHEM).

ANR RADICO, LabEx PRIMES

(WP3: Radiobiologie, instrumentation et modèles pour une thérapie innovante)
Projet Nanobiodose, MeLuSyn

NP et imagerie



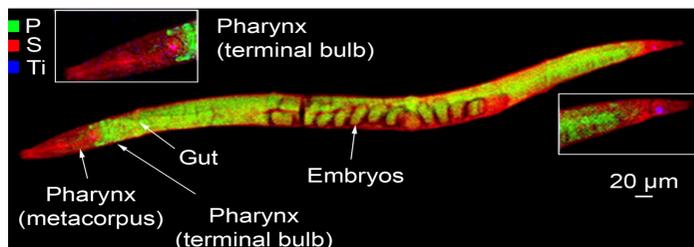
Développement et mise en œuvre d'analyses :

- par faisceaux d'ions à haute résolution,
- multimodales et corrélatives (IBA, SEM, fluo.,...)
- *in situ*, *in vitro*, *in vivo* (de la cellule unique à l'organisme)
- 3D par Tomographie faisceau d'ions et imagerie focale
- en temps réel (vidéo-microscopie)

➔ Vers la validation *in vitro* de nouvelles thérapies innovantes (NP et irradiation protons)

CRA TOXNANO (Métrologie *in situ*, *in vitro* et *in vivo* des NP dans les échantillons biologiques)

- **ANR CES TITANIUMS** (Toxicologie et écotoxicologie des NP d'oxydes métalliques)



Analyse multimodale d'un organisme multicellulaire (*C. elegans*) exposé à des nanoparticules fonctionnalisées de TiO_2 (PIXE)

NP: de la synthèse à la modélisation



Validation multi-échelle d'irradiations de NP Au :

- Synthèse contrôlée de NP d'Au
- Mesure des spectres d'émission des électrons émis depuis la NP
- Irradiations sous RX puis sous H^+
- Modélisation de l'étape physique avec notamment une étude détaillée de l'influence de la taille de la NP, de la concentration de la NP.

➔ Vers la modélisation d'observables biologiques (SSB et DSB induits par effet direct sur des plasmides: effet de la présence de NP).

➔ Puis inclusion de la modélisation des étapes physico-chimique et chimique pour étudier les dommages indirectement radio-induits

