

## Dosimétrie des isotopes émetteurs $\beta^+$ pour l'optimisation des méthodes de suivi cellulaire in-vivo par imagerie TEP.

Manon Jacquemin<sup>1</sup>, Nora Hocine<sup>1</sup>, Angélique Rivot<sup>1</sup>, Laure Sarda<sup>2</sup> et Didier Franck<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-roses

<sup>2</sup>INSERM / IUH / Paris Diderot University / APHP, France

**Introduction:** Le suivi de cellules radiomarquées présente un intérêt particulier en diagnostic clinique, par exemple, le marquage de leucocytes, pour la détection de foyers infectieux ou inflammatoires par imagerie isotopique. L'imagerie cellulaire peut également avoir une visée thérapeutique en apportant une analyse quantitative fine dans le cadre de thérapie cellulaire ciblée. L'imagerie par tomographie d'émission de positons (TEP) pourrait être une méthode prometteuse pour ces applications. Toutefois, d'importants écueils existent, principalement le problème de stabilité des marquages, et le risque de la perte de fonctionnalité des cellules radiomarquées liée à la radiotoxicité des atomes radioactifs utilisés comme marqueurs.

Afin d'améliorer le suivi du trafic cellulaire in-vivo par méthodes de radiomarquage, une étude de dosimétrie cellulaire doit être effectuée au préalable.

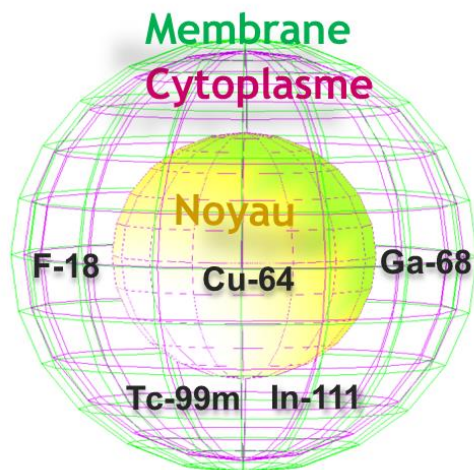
Ce travail préliminaire consiste à réaliser une étude dosimétrique à l'échelle cellulaire et subcellulaire à l'aide de simulations Monte-Carlo, à partir d'un modèle de géométrie simple, pour 3 radioisotopes utilisés en imagerie TEP : F-18, Cu-64, Ga-68 en comparaison à 2 radioisotopes utilisés communément en SPECT : le Tc-99m et l'In-111.

**Méthodes:** Le calcul de facteurs S (énergie absorbée par unité d'activité cumulée) à l'échelle cellulaire a été réalisé en utilisant le code Monte-Carlo MCNPX. La géométrie de la cellule utilisée dans cette étude préliminaire est un modèle sphérique composé de trois compartiments représentant le noyau (N), le cytoplasme (Cy) et la membrane cellulaire (Cs). Les simulations ont été effectuées en considérant une cellule isolée de rayon cellulaire et nucléaire allant de 4 à 10  $\mu\text{m}$ .

Différentes combinaisons source-cible ont été utilisées: noyau vers noyau (N<N) et cytoplasme vers noyau (N<Cy), selon la localisation subcellulaire des radioisotopes étudiés. Une répartition uniforme des radioisotopes Tc-99m, In-111, F-18 et Ga-68 dans le cytoplasme et du Cu-64 dans le noyau a été considérée (cf. Figure 1).

Dans un premier temps, une validation des calculs dosimétriques avec le code MCNPX a été réalisée par comparaison des facteurs S calculés pour les radioisotopes classiques In-111 et Tc-99m avec les valeurs du MIRD [1] et celles publiées dans la littérature [2][3].

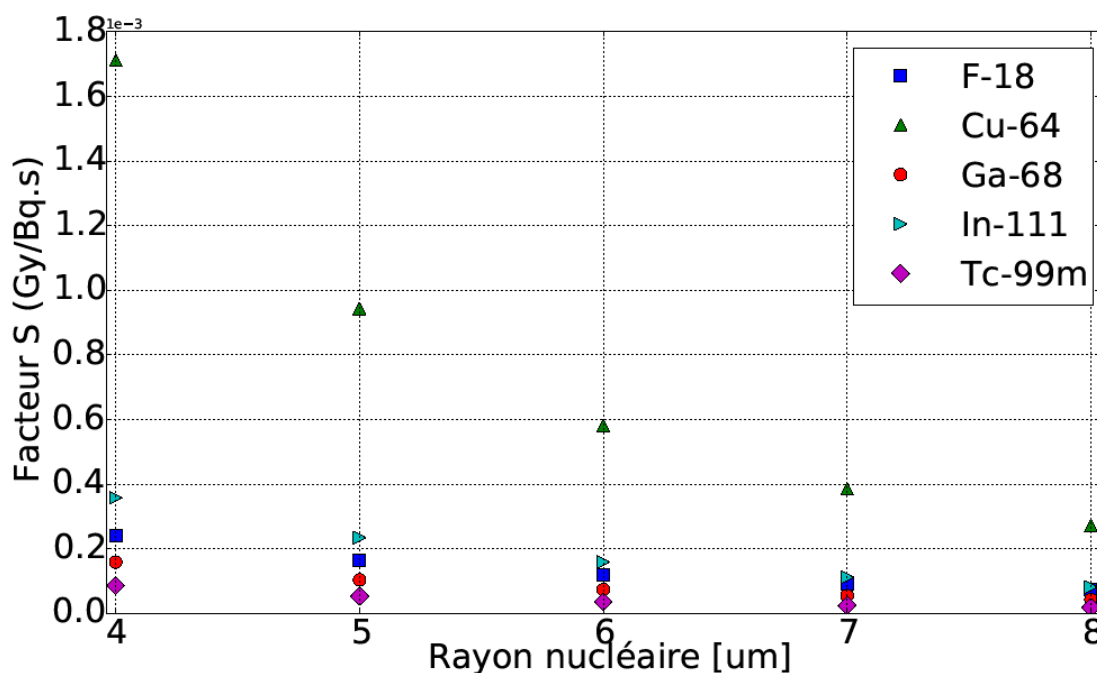
Dans un second temps, les facteurs S calculés pour tous les radioisotopes étudiés ont été comparés afin de déterminer le radioisotope le moins toxique.



**Figure 1** - Modèle de géométrie cellulaire à 3 compartiments (noyau, cytoplasme, membrane cellulaire) utilisé pour le calcul des facteurs S. Les radioisotopes Tc-99m, In-111, F-18, Ga-68 sont uniformément répartis dans le cytoplasme et le Cu-64 dans le noyau.

**Résultats et discussion:** Les résultats des calculs Monte-Carlo (MC) pour 2 radionucléides: Tc-99m, In-111 ont montré que la différence relative était respectivement de 7% et -10.2% par rapport aux valeurs du MIRD et de 4.1% et 0.7% en moyenne par rapport à la littérature [2][3]. Ils montrent également que les valeurs du facteur S diminuent lorsque la taille du noyau augmente.

Dans le cas d'une cellule isolée et pour les 5 radioisotopes : Tc-99m, In-111, F-18, Cu-64 et Ga-68, les résultats ont montré que le Tc-99m présentait les valeurs de facteur S les plus faibles, soit environ deux fois moins que le Ga-68. A l'inverse, le Cu-64 présente les valeurs de facteurs S les plus élevées. Le Cu-64 serait le plus radiotoxique vis-à-vis de la cellule. Les résultats des calculs des facteurs S ont également révélé que le Ga-68 serait le moins radiotoxique des candidats radioisotopes potentiellement utilisables en TEP et considérés dans cette étude (cf. figure 2).



**Figure 2** - Facteurs S calculés avec MCNPX en fonction du rayon nucléaire.

**Conclusion:** Un bon accord a été constaté entre les résultats de calcul des facteurs S, les valeurs du MIRD et les données publiées dans la littérature, ce qui nous a permis de valider le code MC MCNPX pour le modèle sphérique utilisé.

Les premiers résultats de cette étude suggèrent que le Ga-68 pourrait être le radioisotope de choix pour l'imagerie cellulaire in-vivo en phase précoce.

[1] Goddu, S. M., Howell, R., Bouchet, L., Bolch, W., & Rao, D. (1997). *MIRD Cellular S values*. A publication of the society of nuclear medicine.

[2] Šefl, Martin, Sébastien Incerti, George Papamichael, and Dimitris Emfietzoglou. "Calculation of Cellular S-Values Using Geant4-DNA: The Effect of Cell Geometry." *Applied Radiation and Isotopes* 104 (2015): 113–123. doi:10.1016/j.apradiso.2015.06.027.

[3] Bousis, C., Emfietzoglou, D., Hadjidoukas, P., & Nikjoo, H. (2010). Monte Carlo single-cell dosimetry of Auger-electron emitting radionuclides. *Physics in Medicine and Biology*, 55(9), 2555–72. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/9/009>