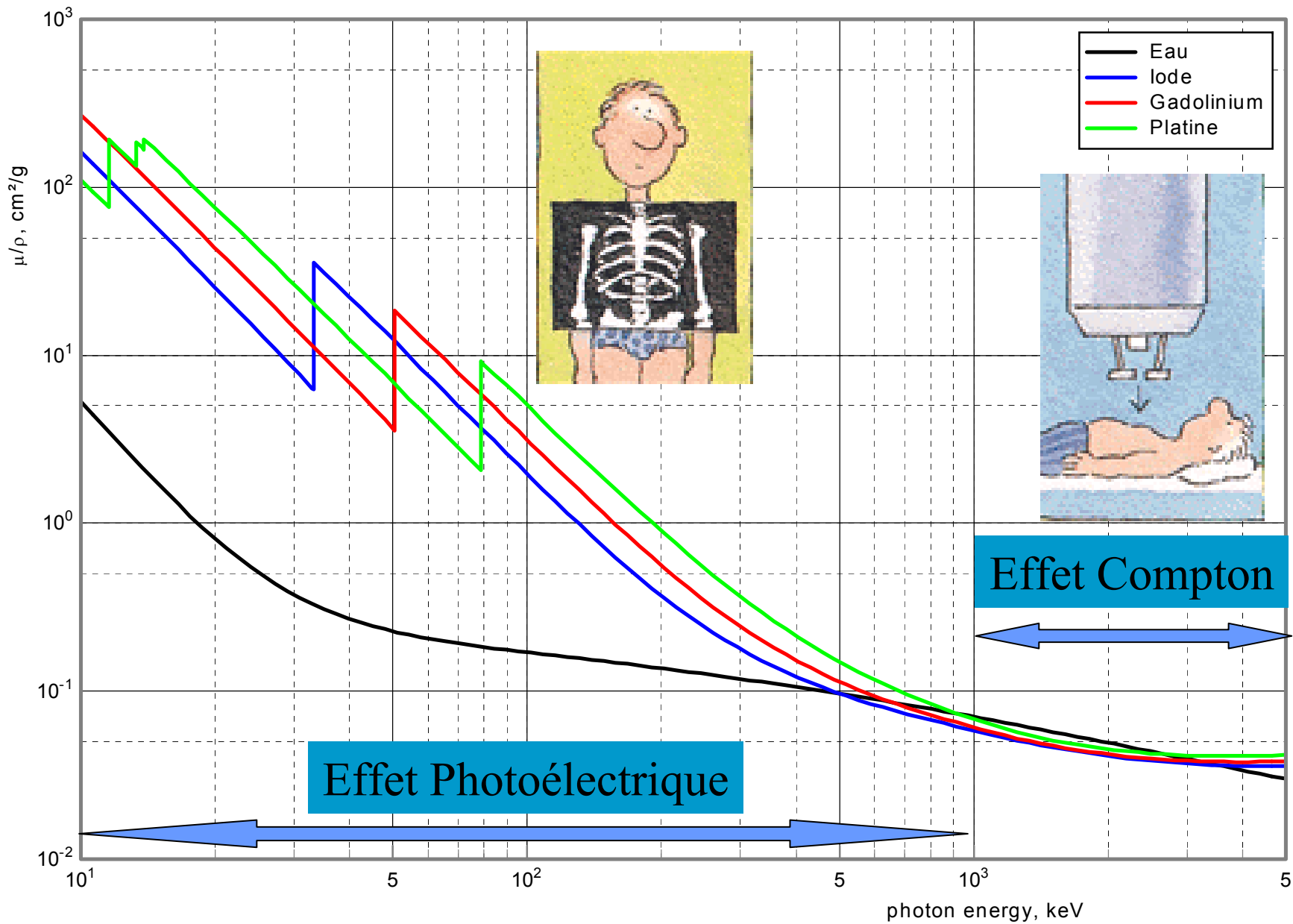


**Développement méthodologique  
de l 'application d 'agents  
pharmacologiques renforçateurs de  
l 'effet photoélectrique  
pour l 'utilisation du rayonnement  
synchrotron en radiothérapie  
anticancéreuse**

**Stéphanie CORDE**

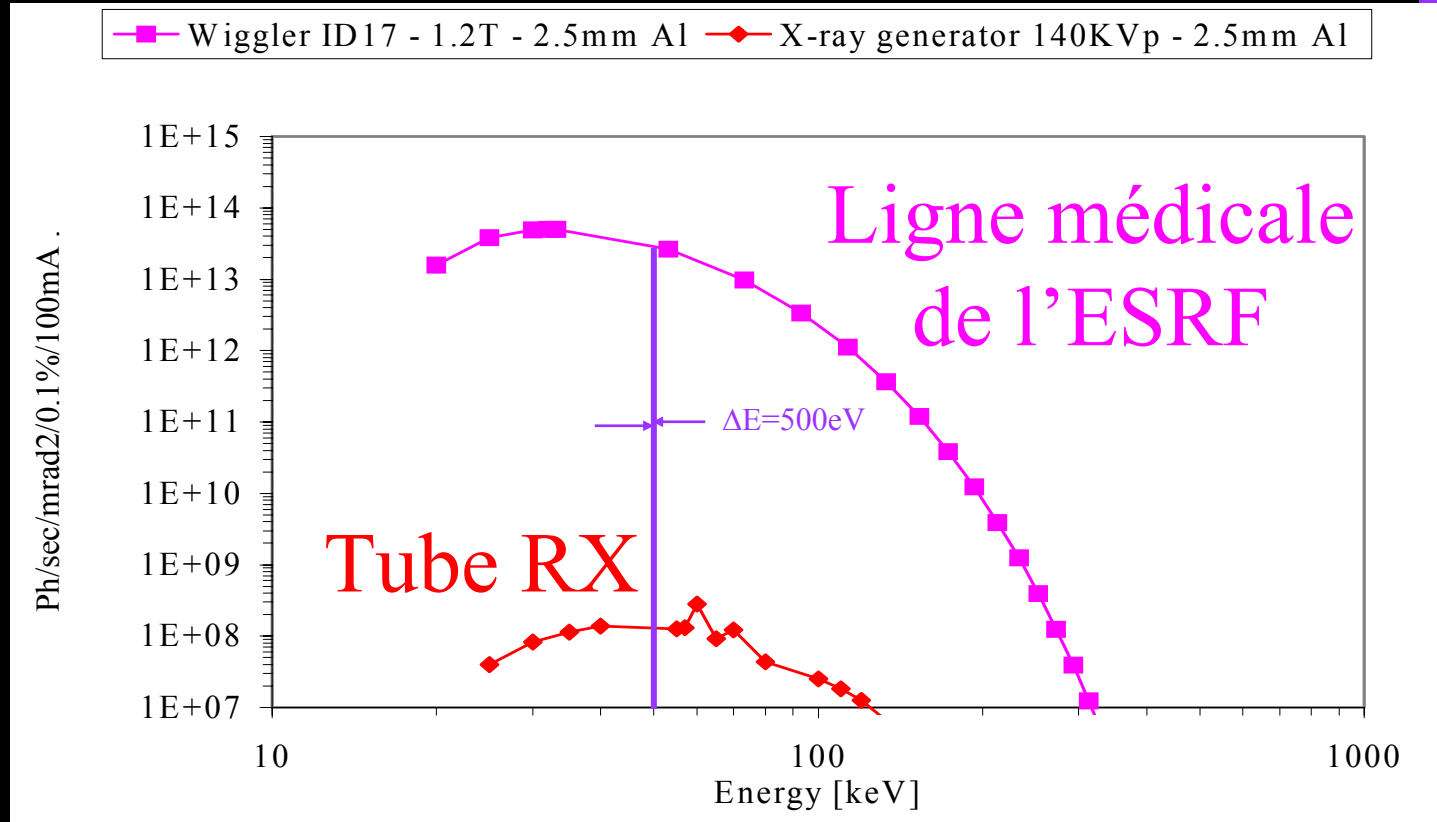
*Équipe d 'accueil n° 2941, Université Joseph Fourier, Grenoble  
« Rayonnement Synchrotron et Recherche Médicale »*



# Rayonnement synchrotron: *principe*



# Rayonnement synchrotron: *ligne médicale*



Large spectre

Très grande intensité



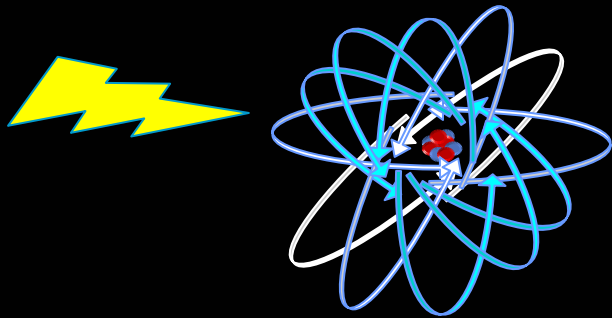
RX monochromatiques

Fort débit de dose

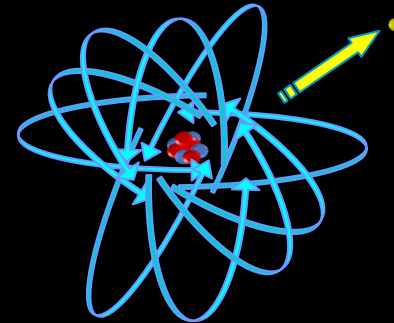


**Energies  
optimales**

# Effet photoélectrique: *principe*

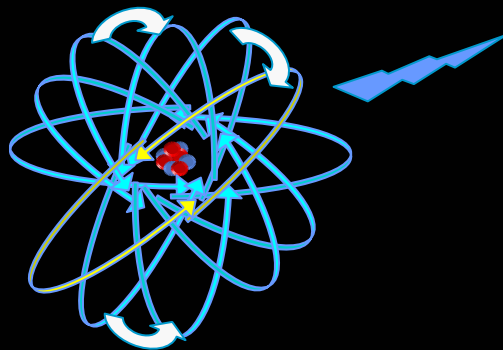


1- Excitation  
d'un atome cible

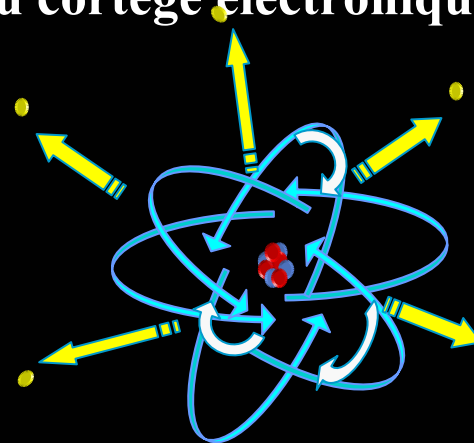


2- Ejection du photoélectron

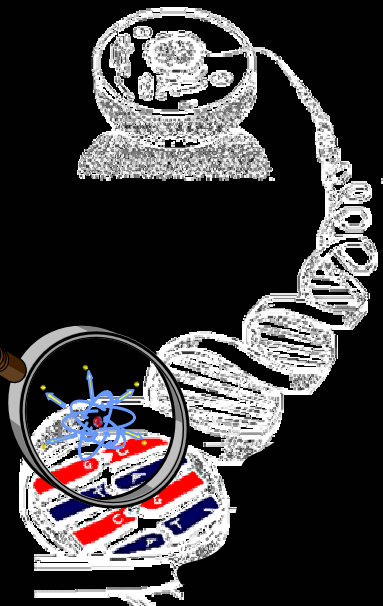
3- Réorganisation du cortège électronique



a) Photons de  
fluorescence



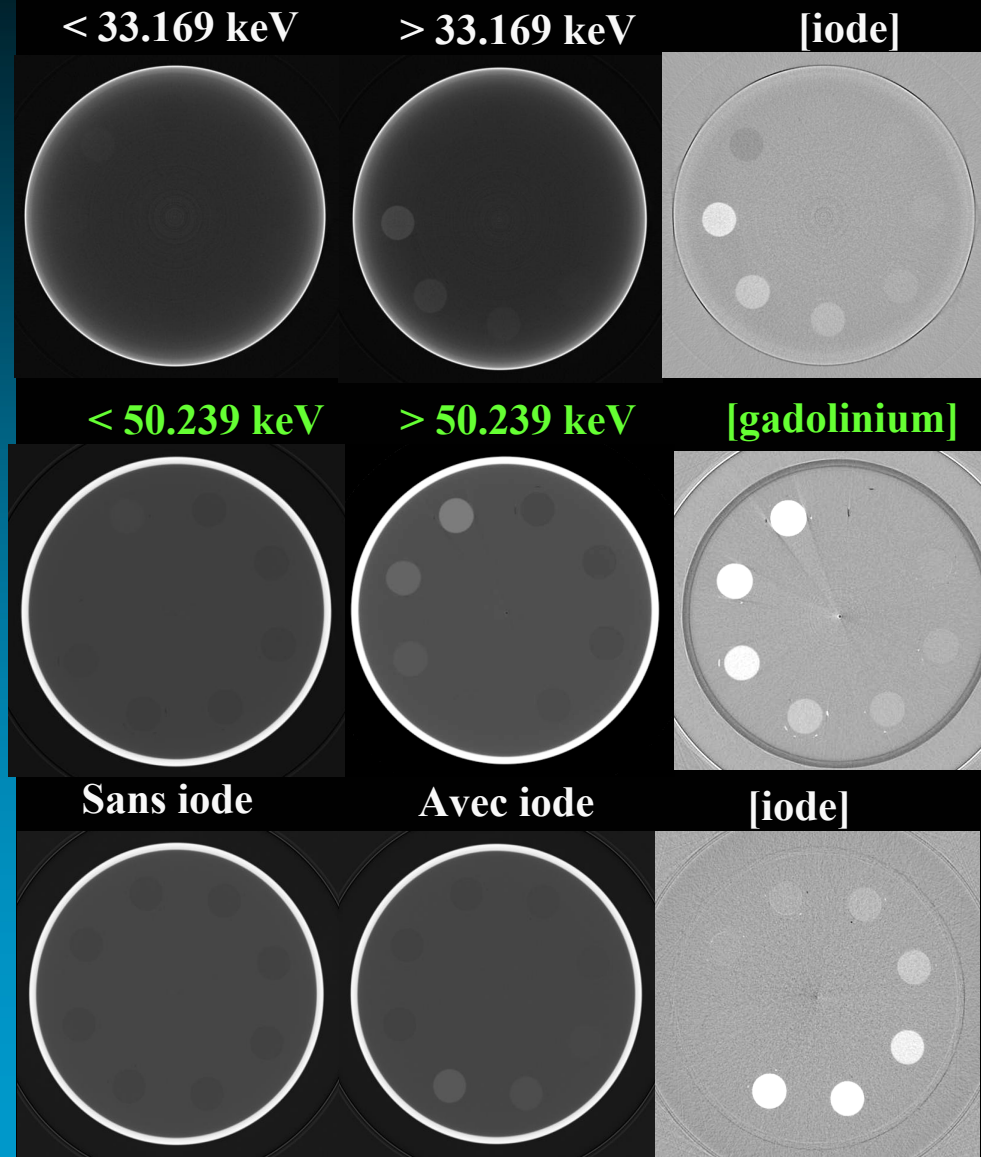
b) cascades Auger



# **Tomographie quantitative par rayonnement synchrotron**

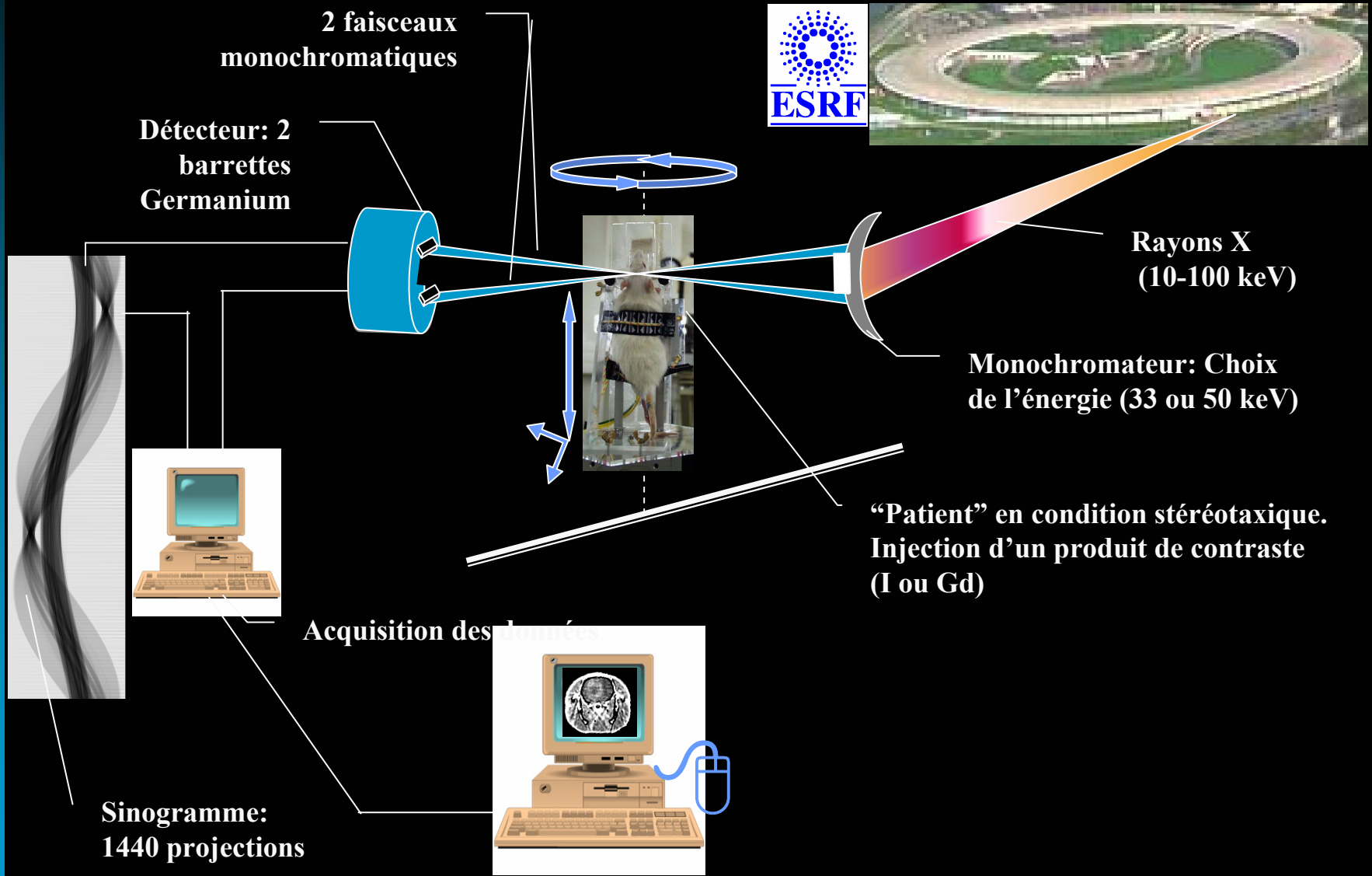
***Faisabilité***

# SRCT: *performance des mesures quantitatives*



	$\Phi$ 10 cm RSB=3 5 cGy/pi	$\Phi$ 16.5 cm + 0.5 RSB=3 60 cGy/pi
K-edge	57 $\mu\text{g/ml}$  60 $\mu\text{g/ml}$	185 $\mu\text{g/ml}$  81 $\mu\text{g/ml}$
Temporelle	51 $\mu\text{g/ml}$ (33.2 keV)  57 $\mu\text{g/ml}$ (50.3 keV)	90 $\mu\text{g/ml}$ (50 keV)  58 $\mu\text{g/ml}$ (50.3 keV)

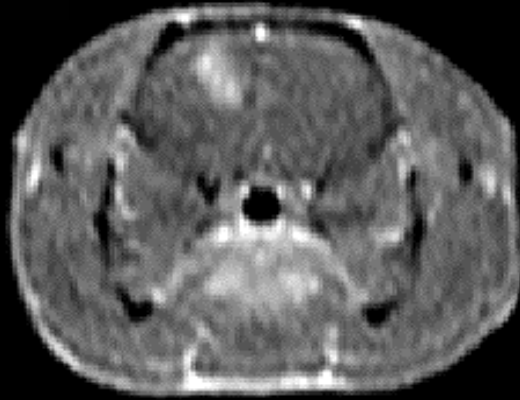
# SRCT: *dispositif expérimental*





# SRCT: *faisabilité in vivo*

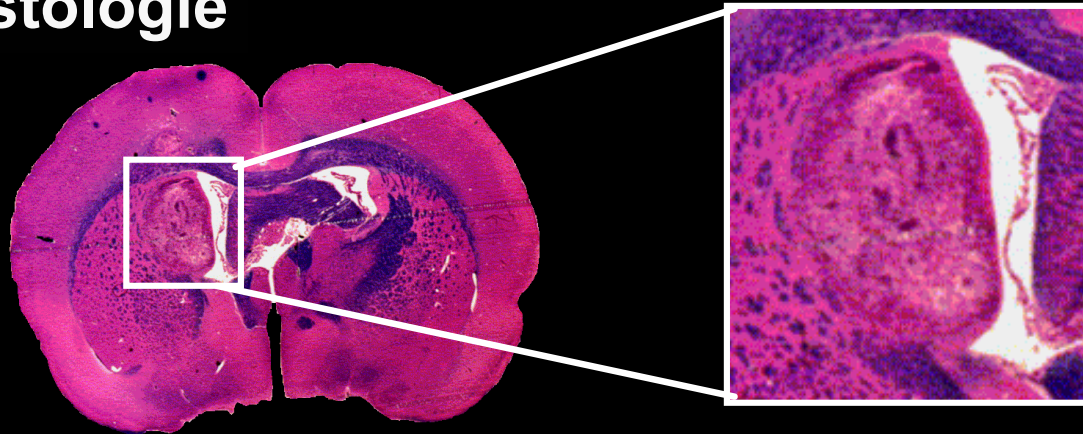
IRM



SRCT

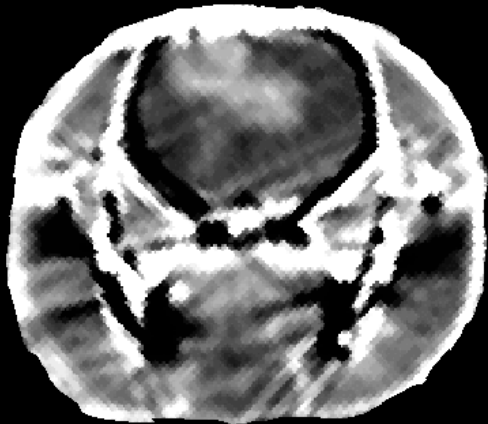


Histologie



# SRCT: résultats quantitatifs

Image SRCT  
Iode



## Concentrations injectées

I	Gd	Gd
<b>Hexabrix®</b> 320 mg/ml	<b>Magnevist®</b> 78.5 mg/ml	<b>Gadovist®</b> 157 mg/ml
0.4 ml/100g	0.5 ml/100g	0.25 ml/100g

## Concentrations mesurées

(10 min post injection) (n=5)

mg/cm <sup>3</sup>	[I]	[Gd]	[Gd]
<b>Périphérie</b>	<b>0.8 (0.4)</b>	<b>0.5 (0.1)</b>	<b>0.6 (0.1)</b>
<b>Centre</b>	<b>0.6 (0.4)</b>	<b>0.2 (0.2)</b>	<b>0.4 (0.2)</b>
<b>Controlatéral</b>	<b>0.3 (0.1)</b>	<b>0.1 (0.06)</b>	<b>0.13 (0.09)</b>

Image SRCT -  
Gadolinium



# SRCT: *cinétiques de diffusion*

0.5 ml/100 g Magnevist®



10 min



20 min



40 min

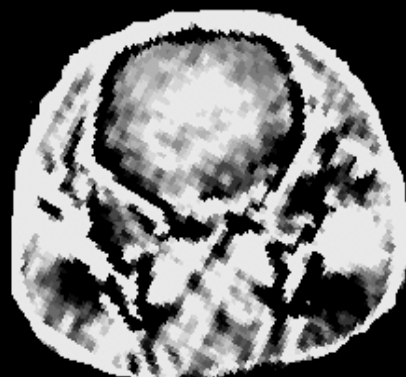


1 h

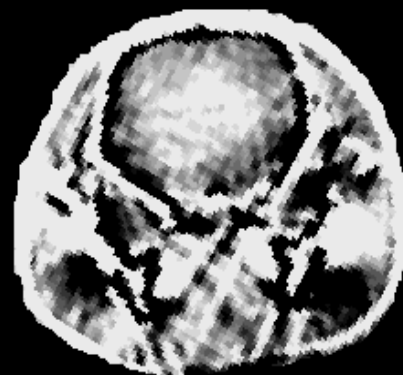
0.25 ml/100 g Gadovist®



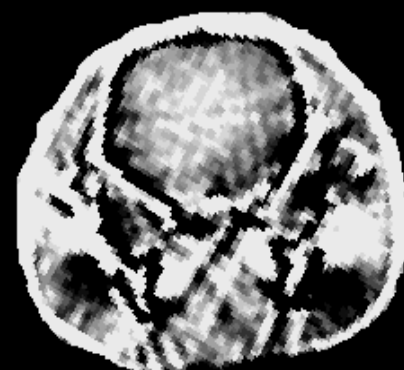
5 min



10 min



20 min



1 h

# SRCT: bilan et implications pour l'homme

## ■ Gadolinium (Z=64)

☹ Concentrations

☺ Meilleur RSB, seuil K, pas d'allergie

## ■ Iode (Z=53)

☹ Seuil K, risque d'allergie

☺ Soustraction temporelle, + concentré

## ■ Homme ?

☺ 1-10 mg/cm<sup>3</sup> intratumoral grâce rupture BHE  
(optimisation)

☺ SRCT: outil d'irradiation?

imageur **en temps réel** (anatomique et fonctionnel),  
quantifiant **in vivo** les concentrations d'agents de contraste  
=> données de base d'une thérapie binaire

# Mesurer un gain d'énergie déposée

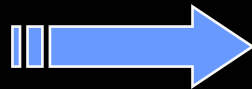
*De la radiologie à la dosimétrie*

# Effet photoélectrique: *dosimétrie*



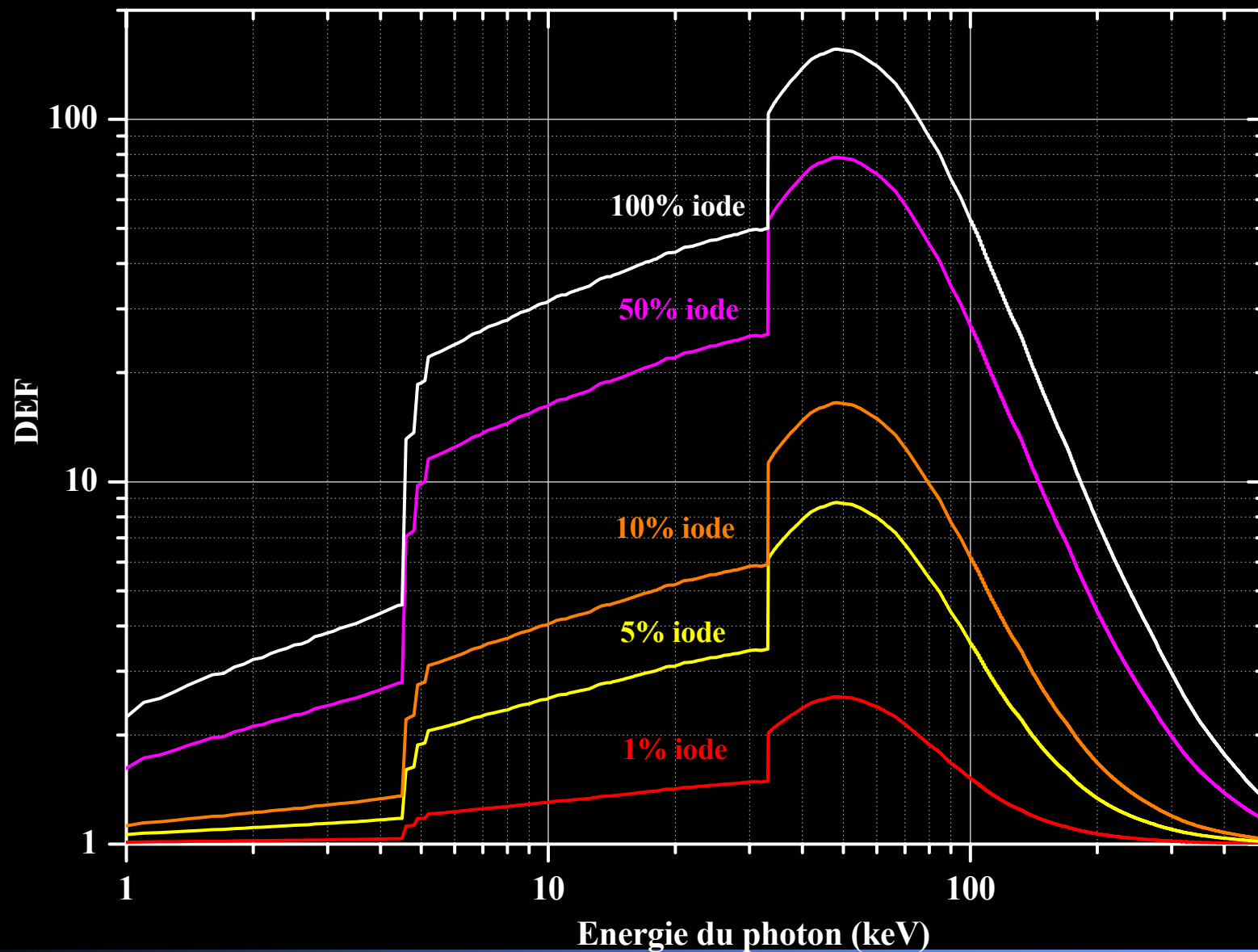
$$Dose_{(J/kg)} = \Phi_{(m^{-2})} E_{(J)} \left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{mat(m^2/kg)}^E$$

**Facteur d'augmentation  
de dépôt d'énergie**



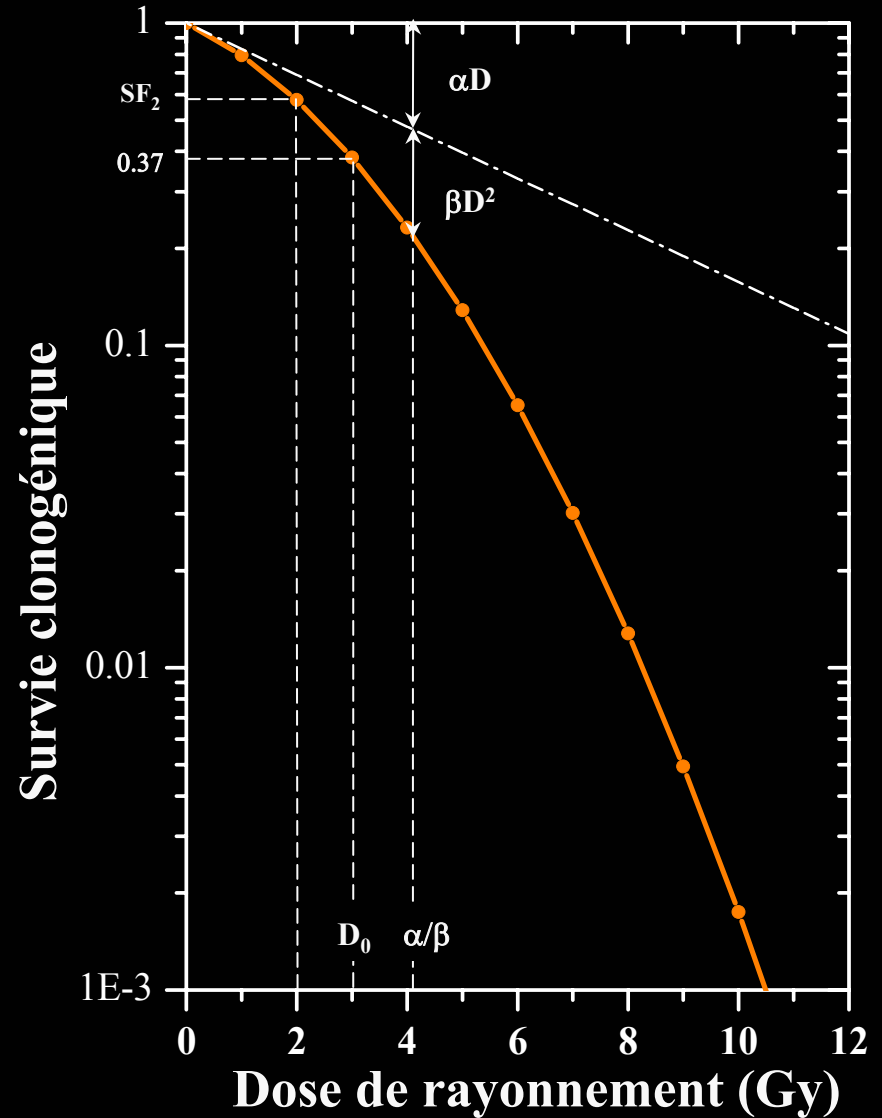
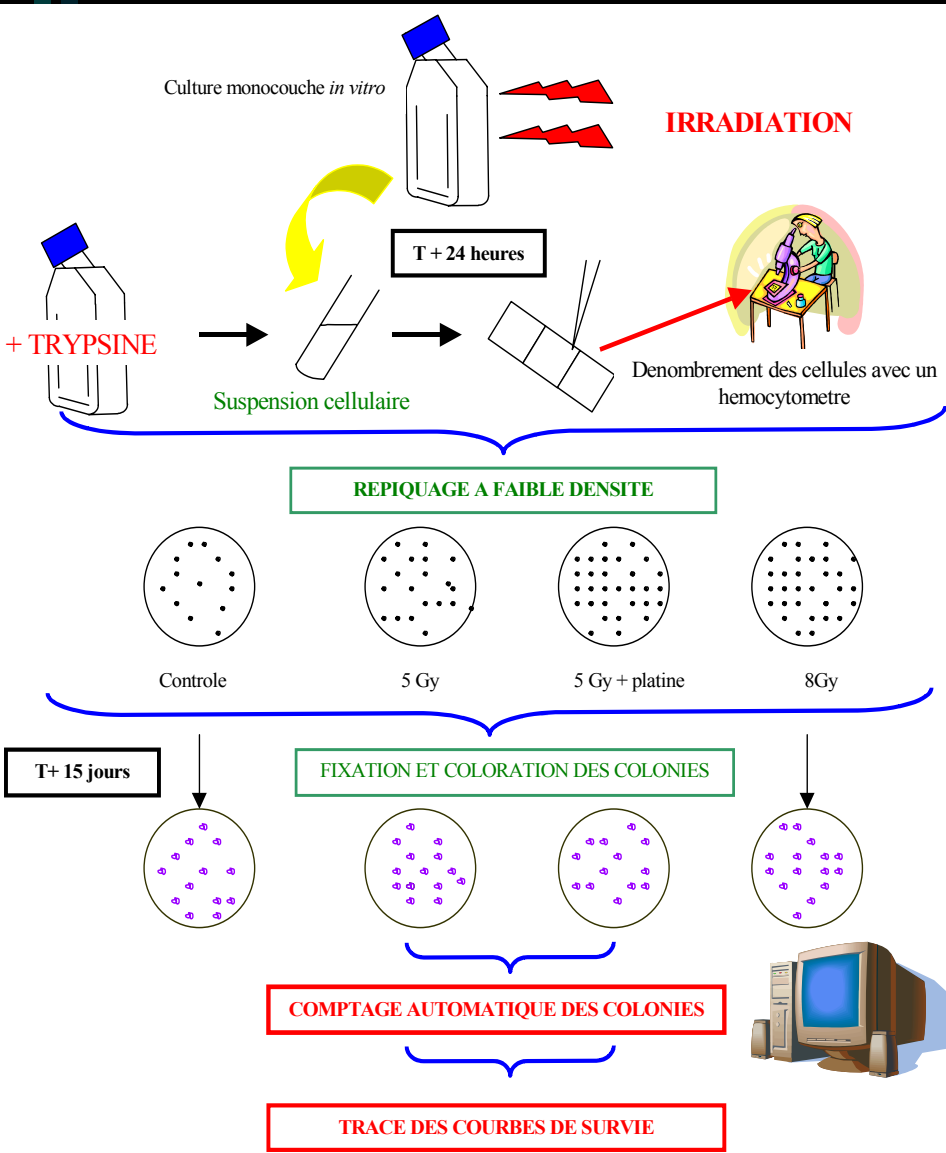
$$DEF = \frac{\left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{mélange}^E}{\left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{eau}^E}$$

# Effet photoélectrique: *DEF*



# Relation dose-effet:

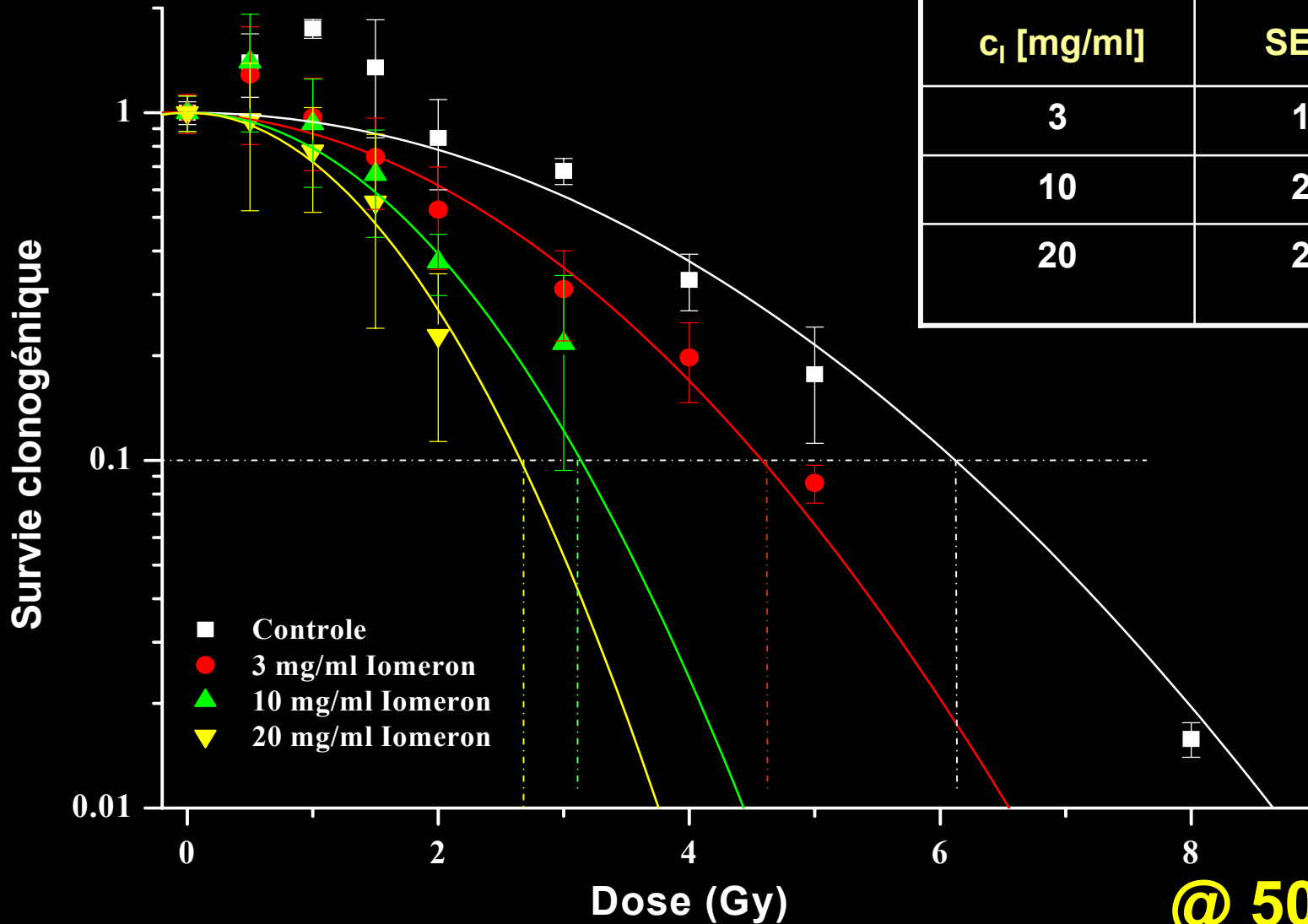
# méthodologie





# Relation dose-effet:

**RX de 50 keV**

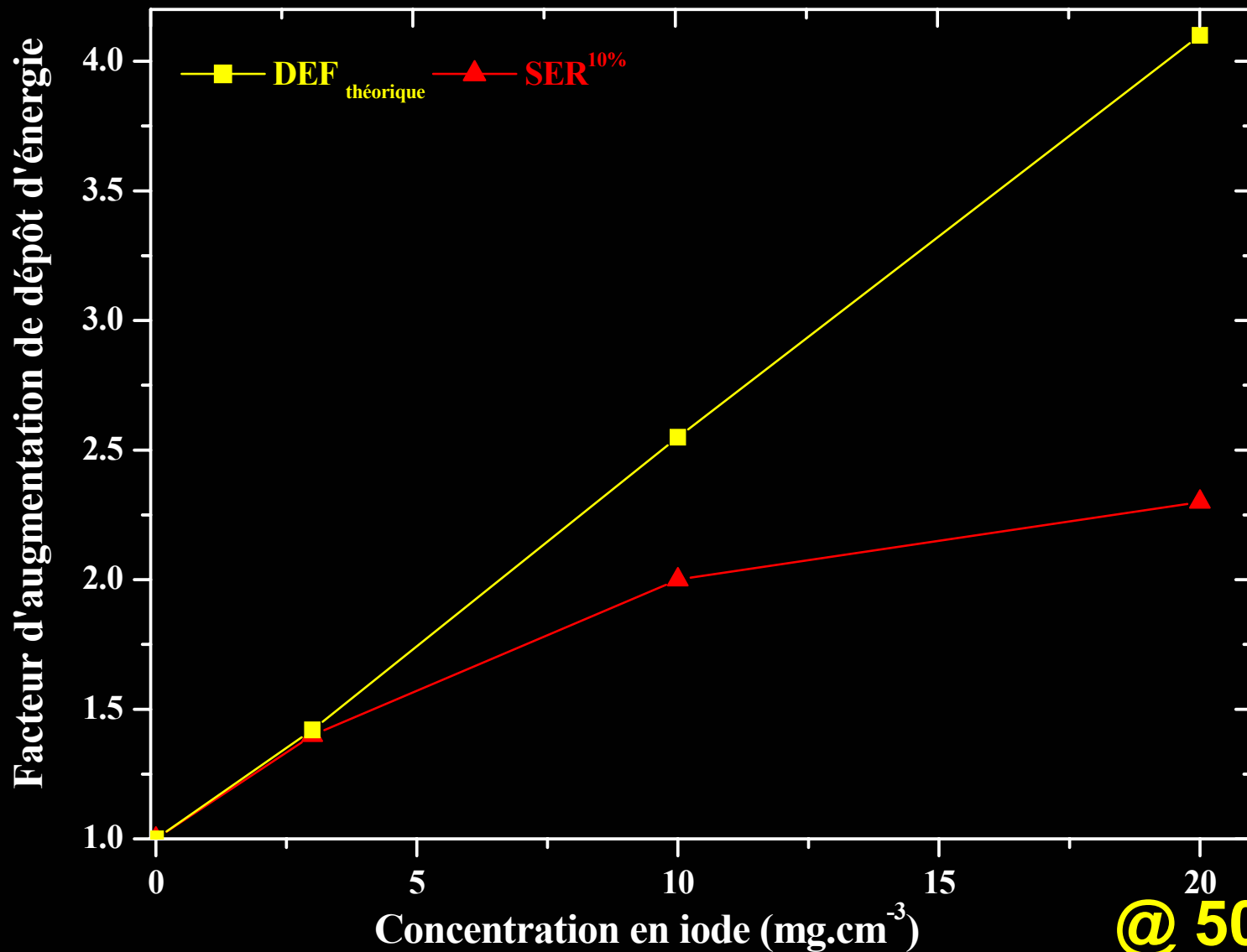


$c_i$ [mg/ml]	SER <sup>10%</sup>
3	1.38
10	2.03
20	2.33

**@ 50 keV**

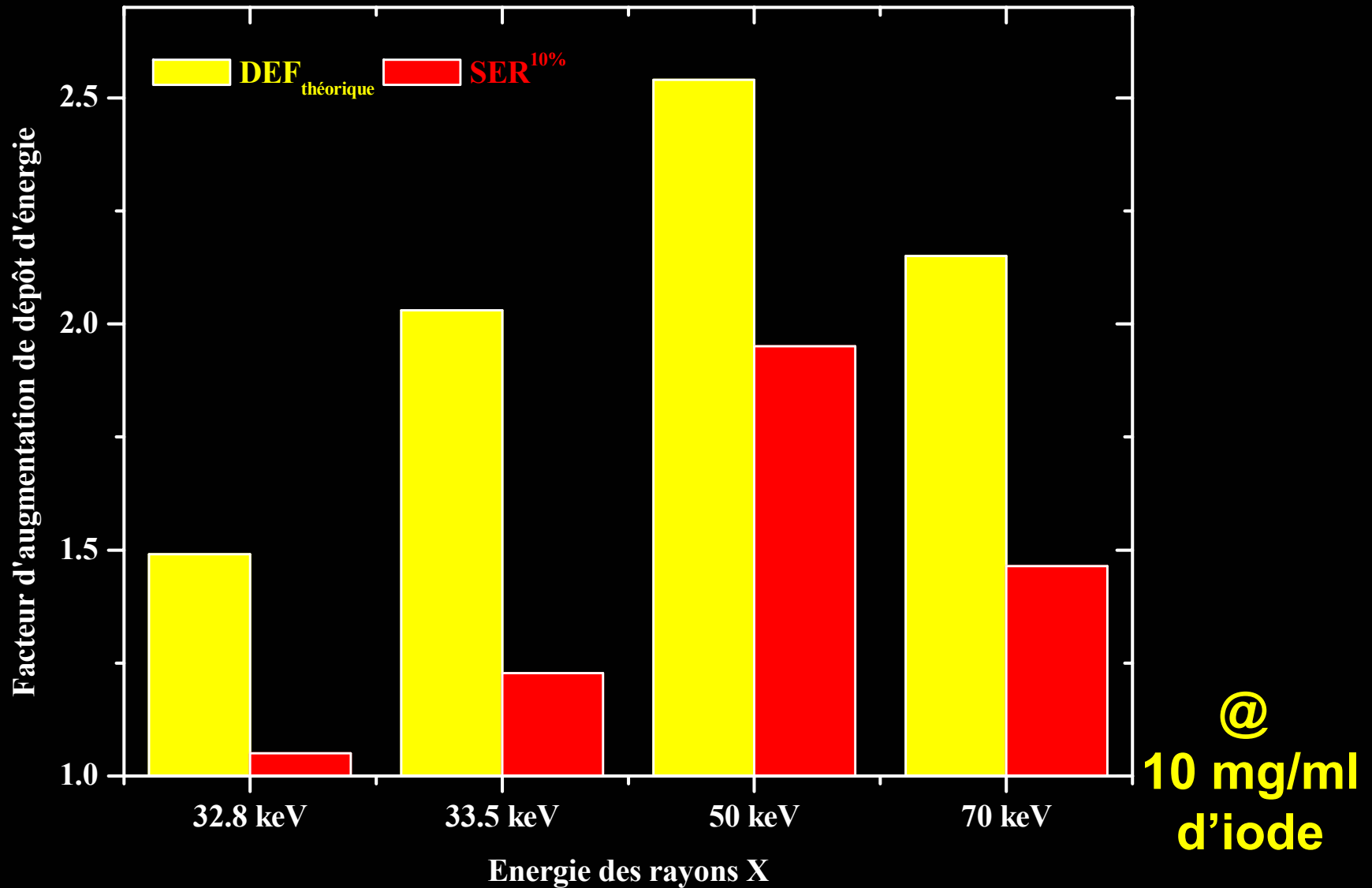
# Relation dose-effet:

*théorie vs expérience*



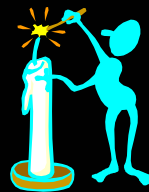
**@ 50 keV**

# Relation dose-effet: *optimisation de l'énergie*



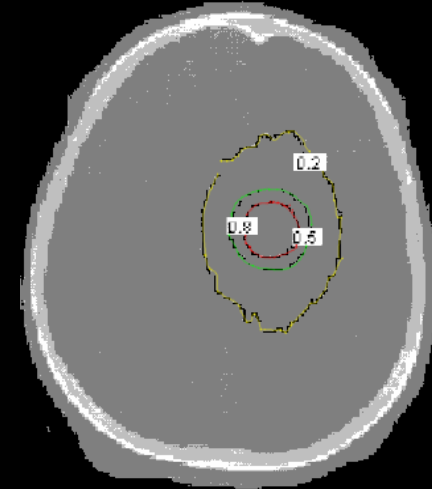
# Mesure du gain d'énergie:

- Présence d'iode augmente radiotoxicité des RX de basse énergie 😊
- 50 keV est l'énergie optimale 😊
- 10 mg/ml d'iode dans le milieu de culture permettent de réduire de moitié la dose de RX de 50 keV nécessaire pour obtenir un taux de survie de 10% 😊
- SRxCT vs CTRx

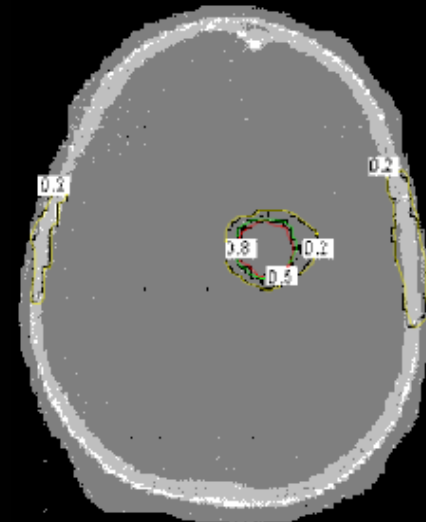


## conclusions

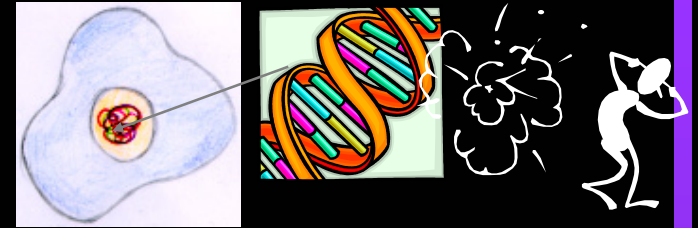
*Rose JH, Norman A et al; Int. J. Radiat. Biol. Phys.; 45:5 (1999)*



10 MV



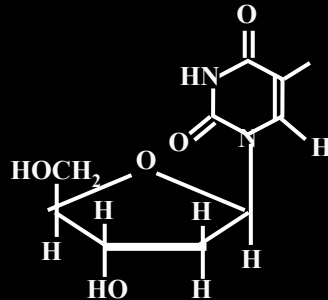
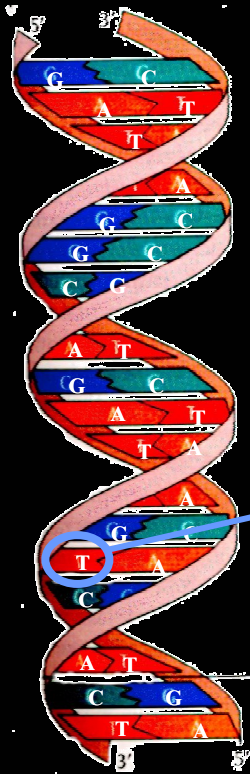
Tube RX+ 15 mg I/ml



# Cibler le dépôt d'énergie

*Efficacité biologique de  
l'induction photonique externe de  
cascades d'électrons Auger sur un  
hétéroatome de l'ADN*

# Analogue de base de l'ADN: *l' IUdR*



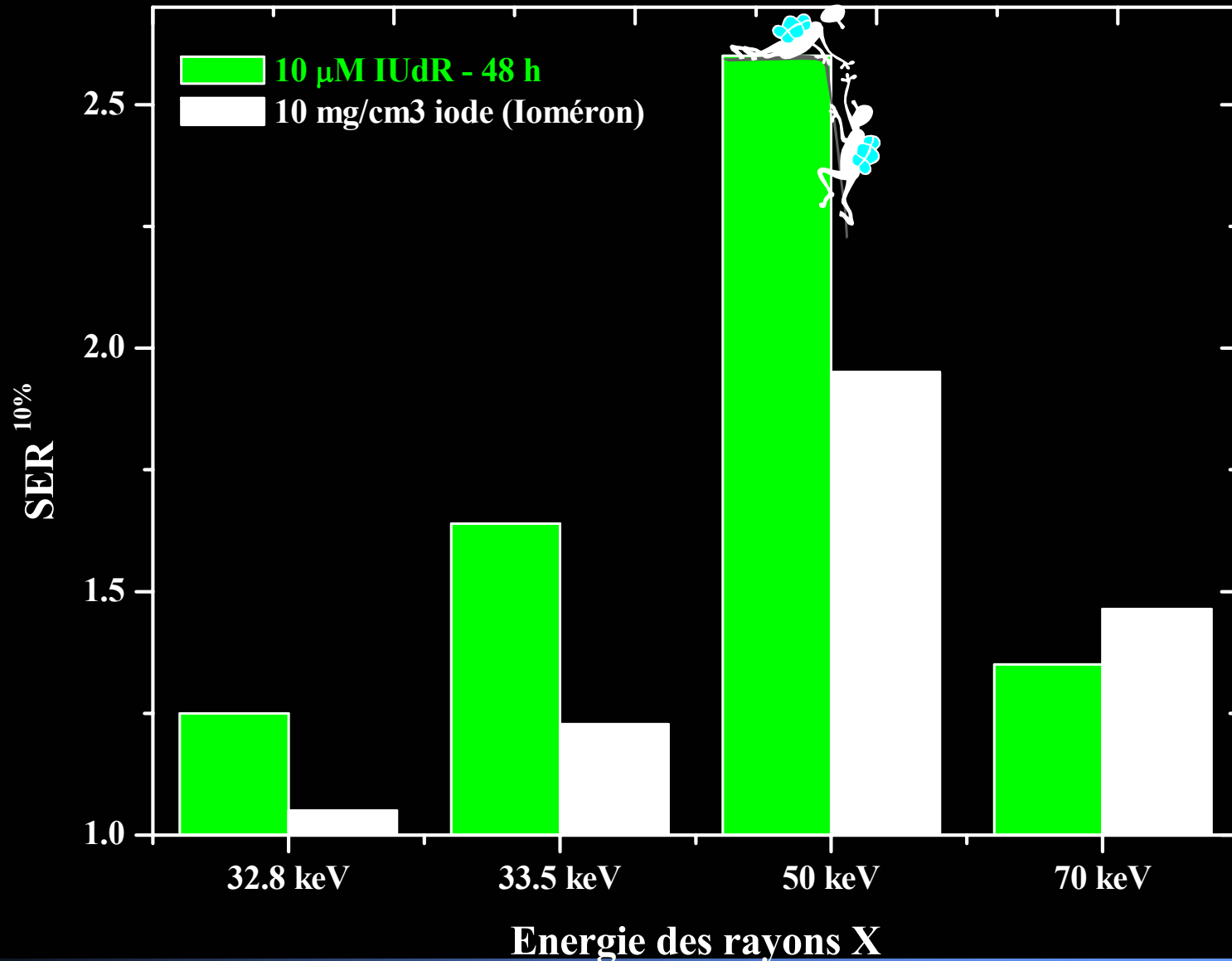
■ Cellules en cycle

I ■ Cible privilégiée des populations cellulaires à croissance rapide

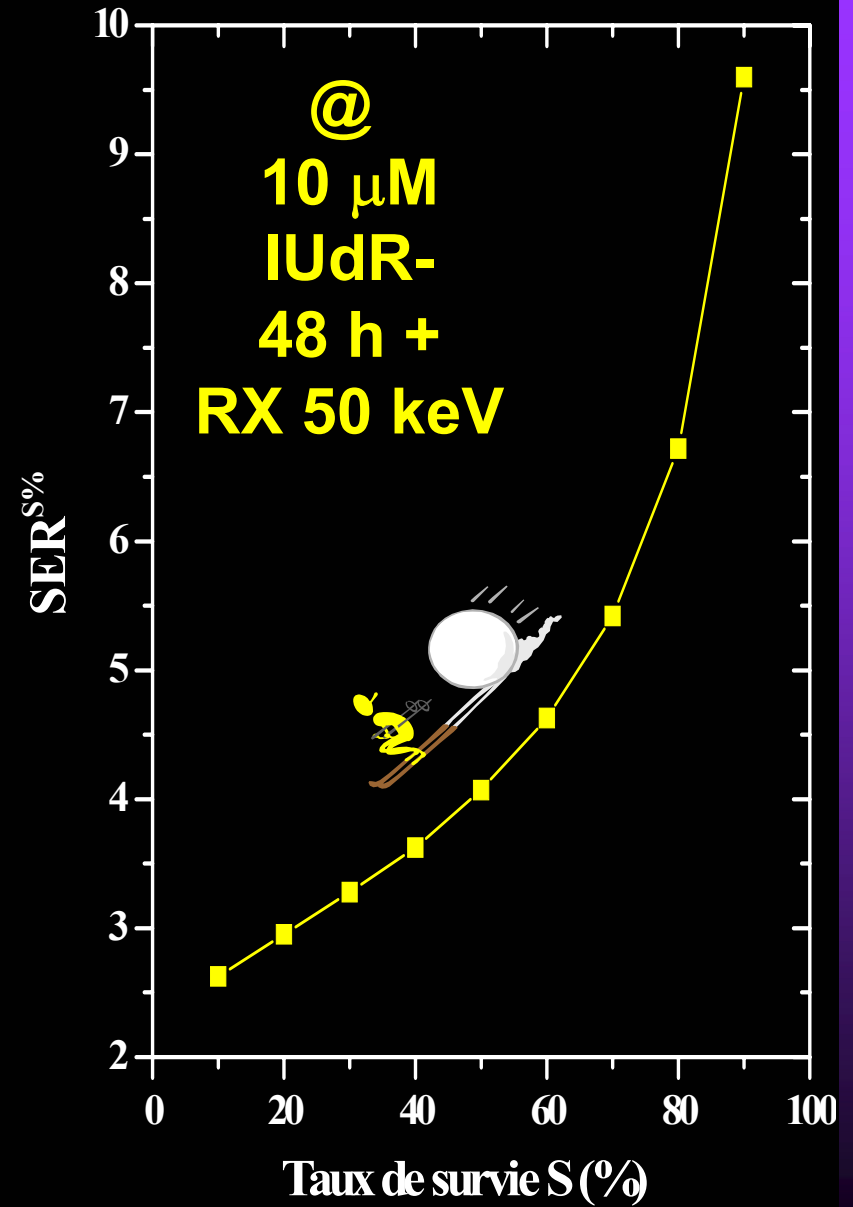
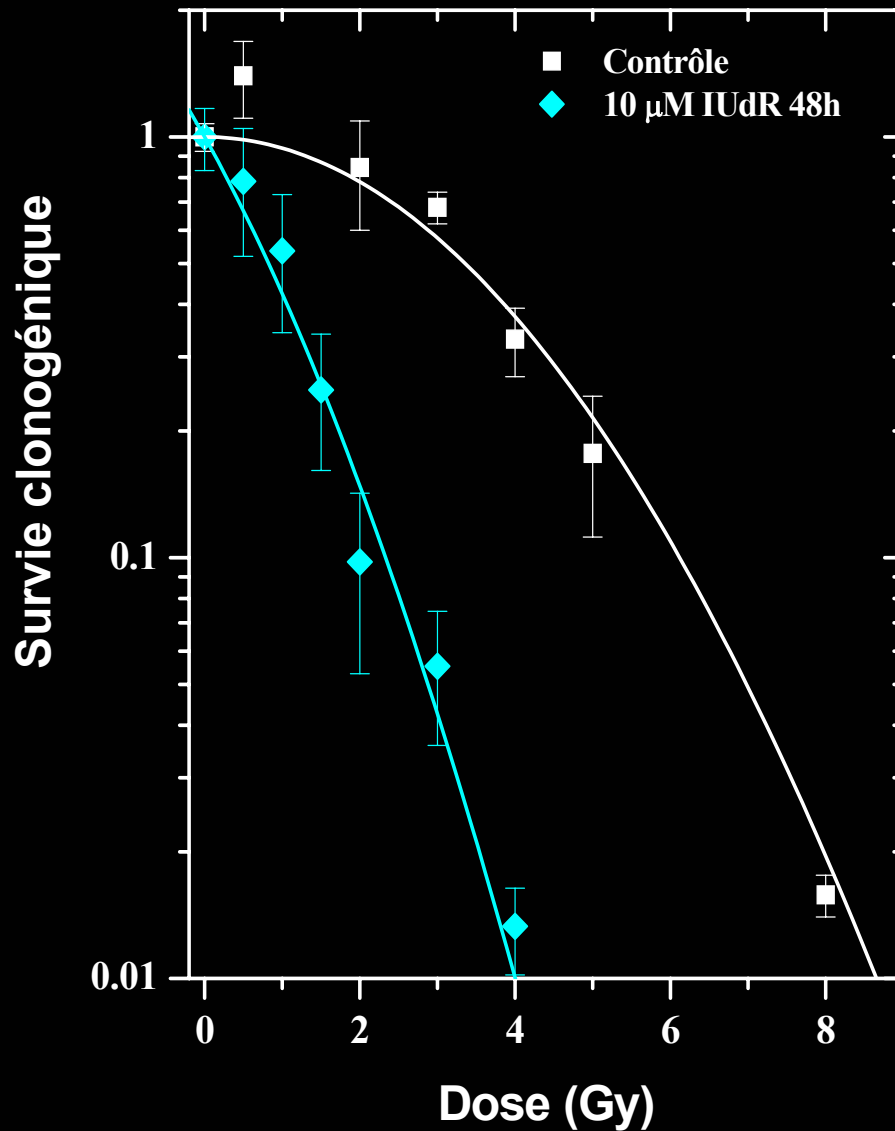
■ Emetteurs Auger radioactifs

■ Cytotoxicité limitée mais radiosensibilisant

# IUdR: radiosensibilisation en fonction RX

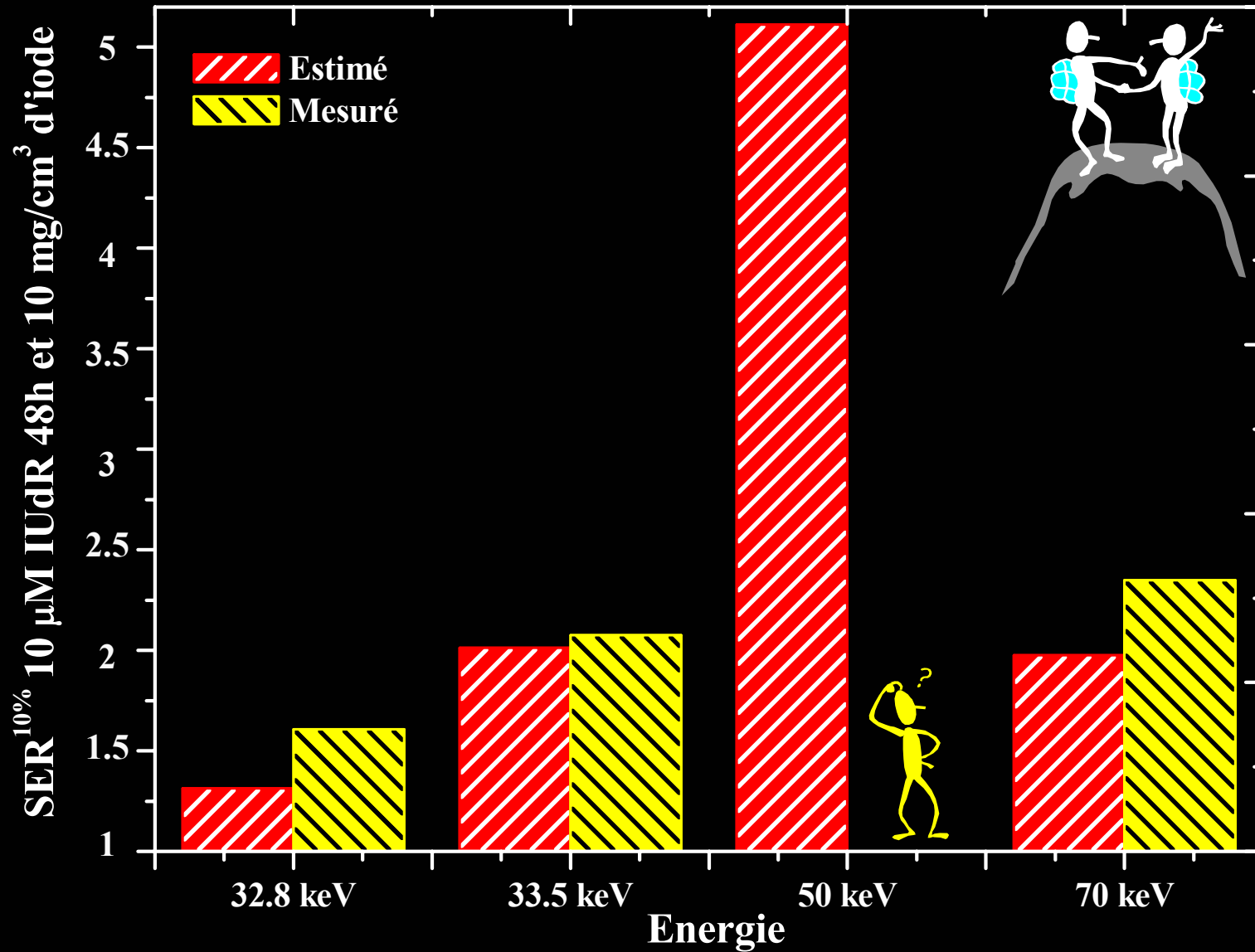


# IUdR: IUdR+RX: fort TEL?





# IuDR: *supra-additivité des effets*



## IUdR: *Conclusions*

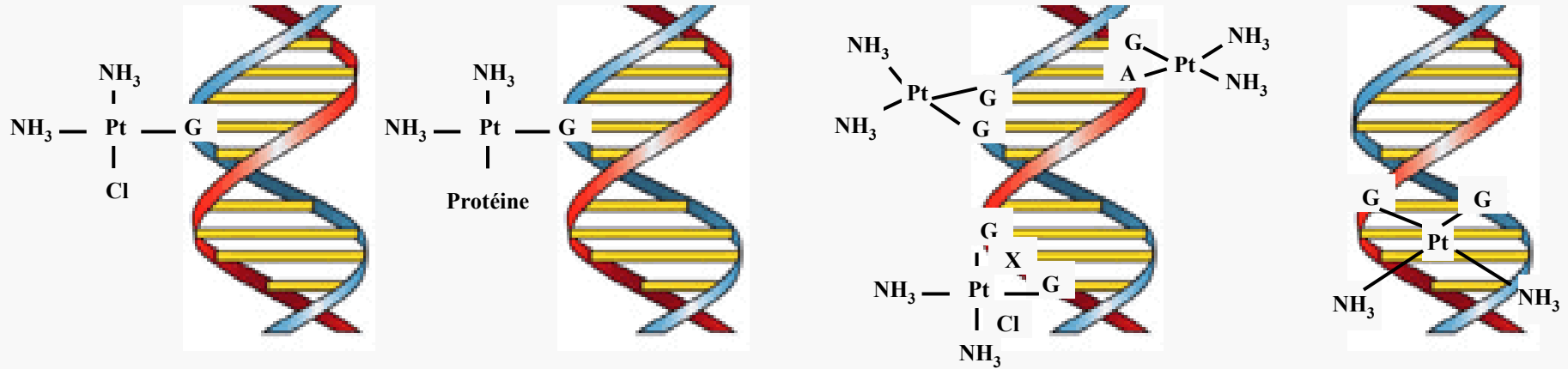
- Radiosensibilisation par l'IUdR dépend de l'énergie d'irradiation; 50 keV en est l'optimum (2.62) 😊



- Courbes caractéristiques rayonnement fort TEL 😊
- 10  $\mu\text{M}$  IUdR (48h) 30 % plus efficace que 10 mg/ml d'iode dans le milieu de culture 😊
- Supra-additivité des traitements pharmacologiques combinés 😊



# Agent à comportement alkylant: **CDDP**

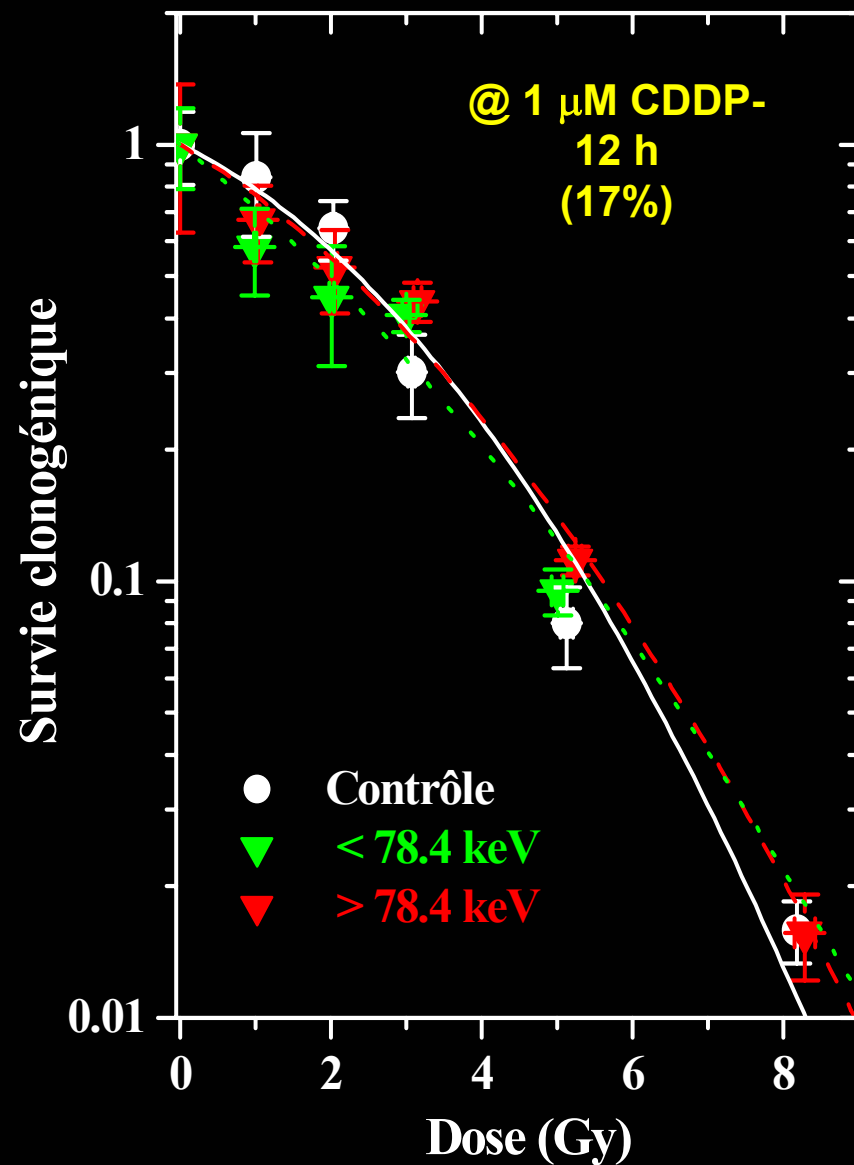
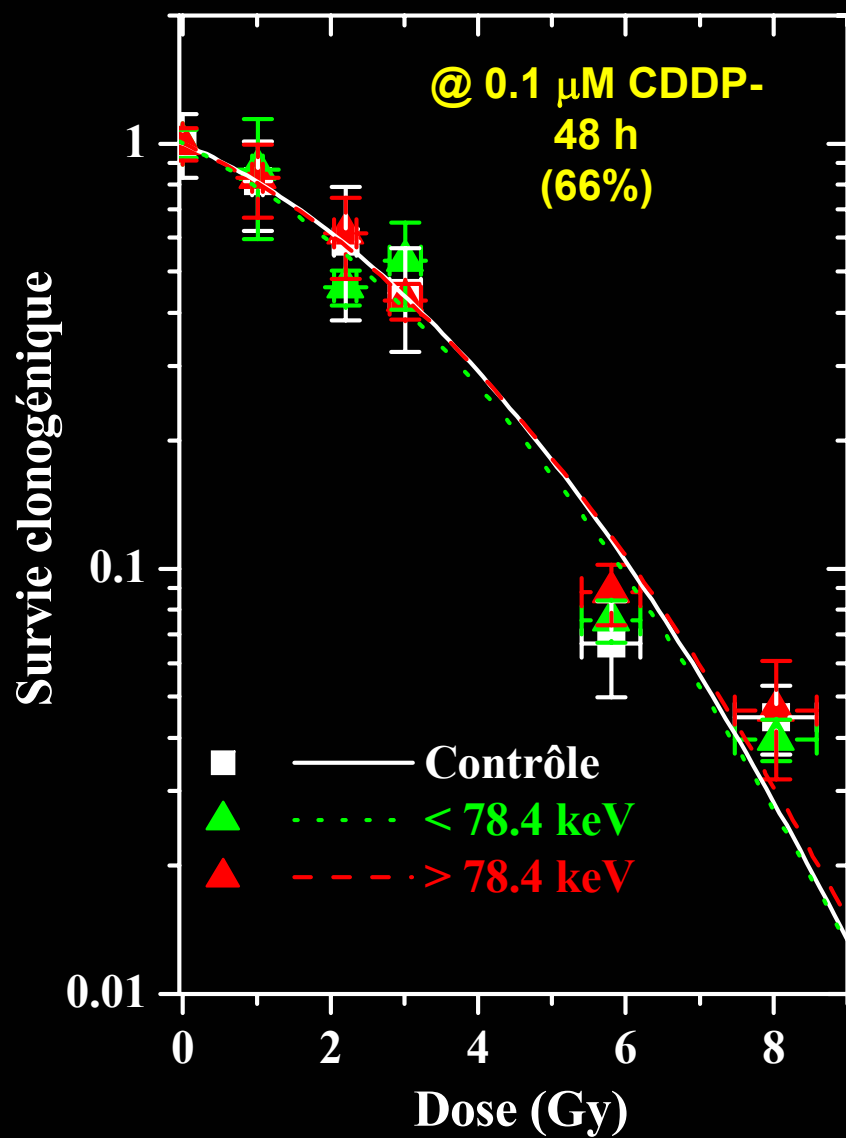


■ **Cis-diamminedichloroplatinum (II)**

■ **Diffusion ou transport actif**

■ **Adduits**

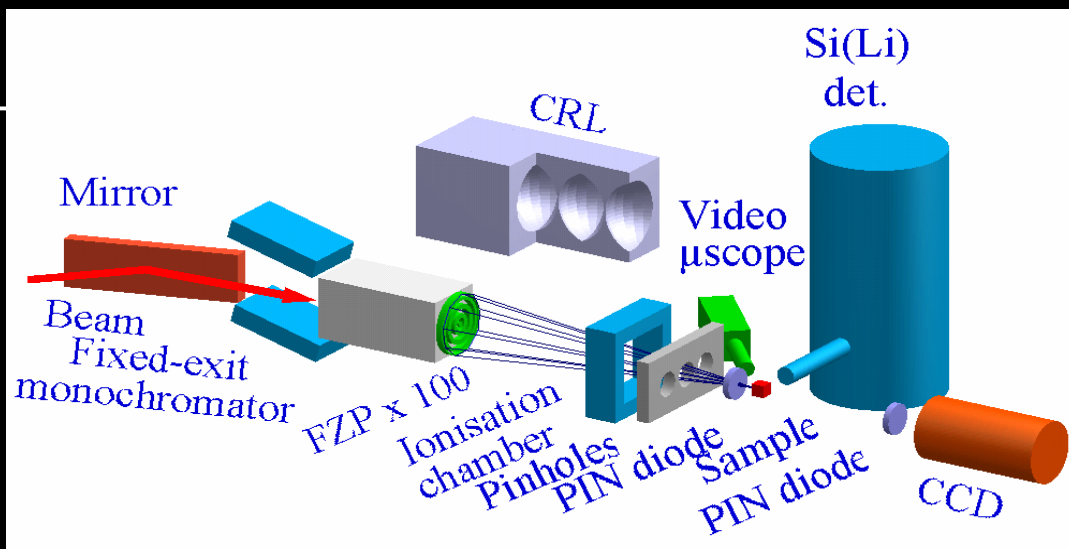
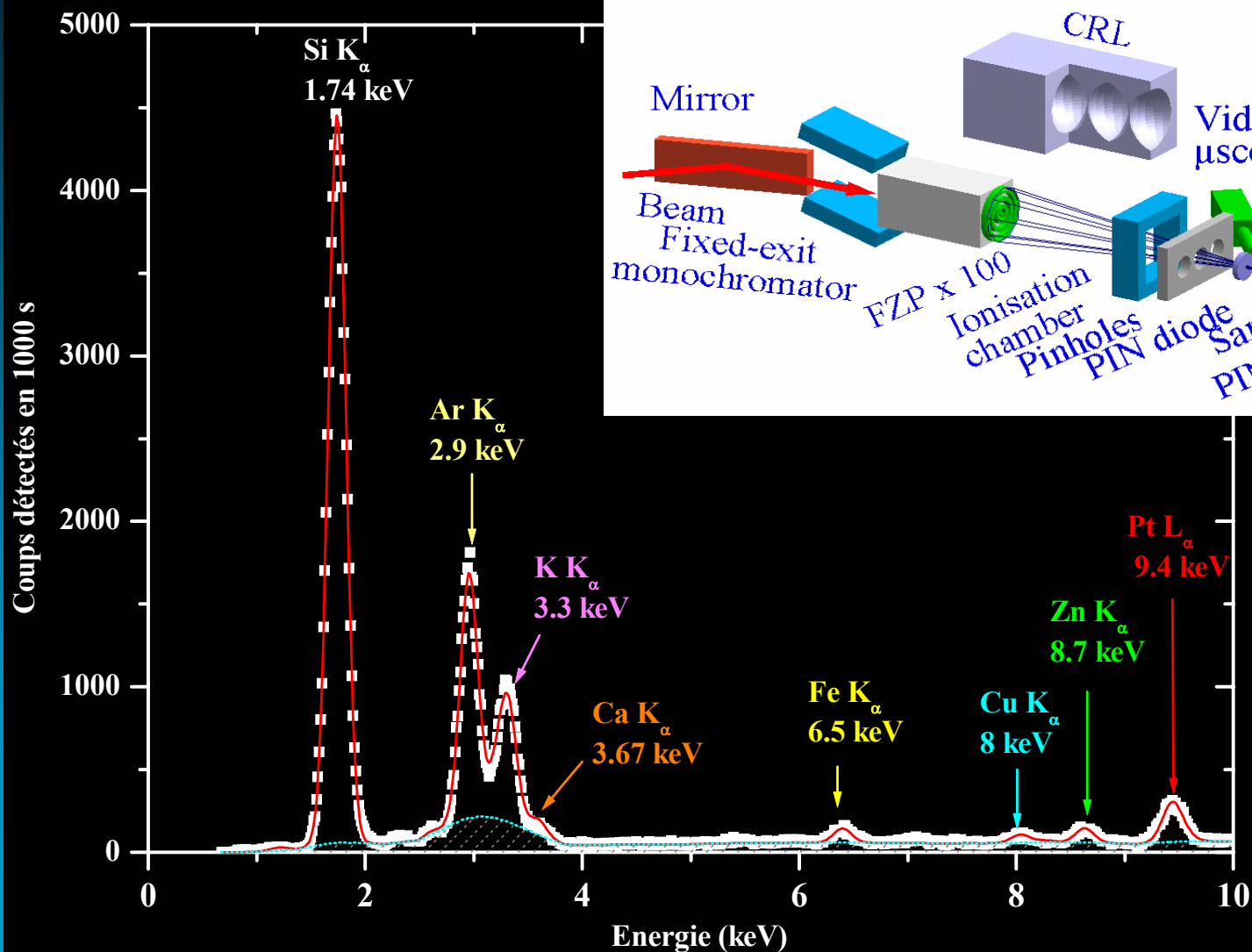
# CDDP: courbes de survies cellulaires



## **CDDP: dosage Pt par ICP-SM**

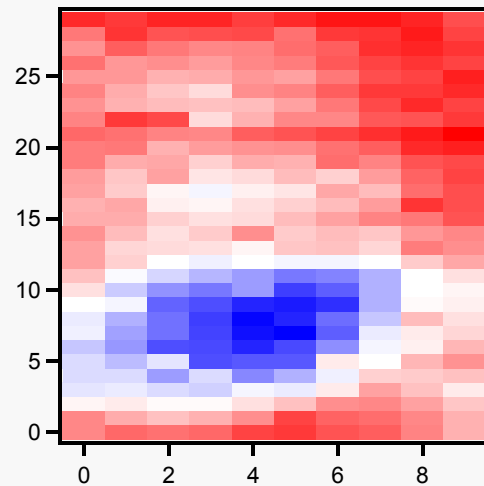
<b>Exposition SQ20B au CDDP</b>	<b>Survie spécifique (%)</b>	<b>At. Pt / cellule</b>
<b>0.1 <math>\mu</math>M – 48h</b>	<b>66</b>	<b>0.07 x 10<sup>6</sup></b>
<b>3 <math>\mu</math>M – 6h</b>	<b>25</b>	<b>4.0 x 10<sup>6</sup></b>
<b>1 <math>\mu</math>M – 12h</b>	<b>17</b>	<b>4.5 x 10<sup>6</sup></b>
<b>10 <math>\mu</math>M – 6h</b>	<b>0.8</b>	<b>7.5 x 10<sup>6</sup></b>
<b>3 <math>\mu</math>M – 12h</b>	<b>0.4</b>	<b>9.0 x 10<sup>6</sup></b>

# CDDP: dosage Pt par SR-XRF

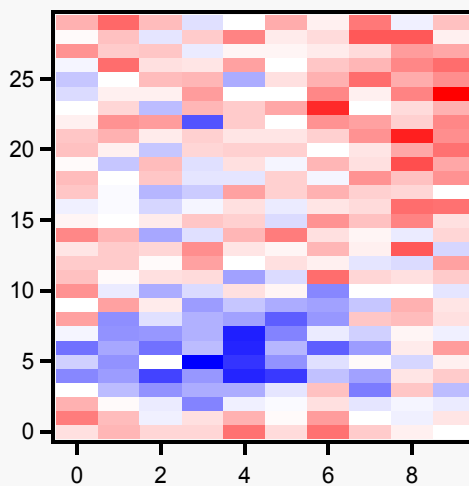


# CDDP: *cartographies subcellulaires*

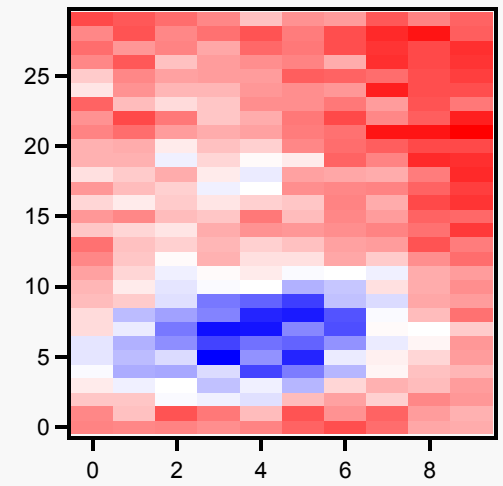
K



Zn



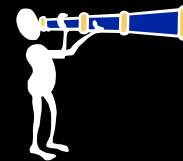
Pt



SQ20B 100  $\mu$ M CDDP- 6 h ; 100 s/ points; 30x30  $\mu$ m<sup>2</sup>; 1 (v) x 3 (h)  $\mu$ m<sup>2</sup> résolution spatiale

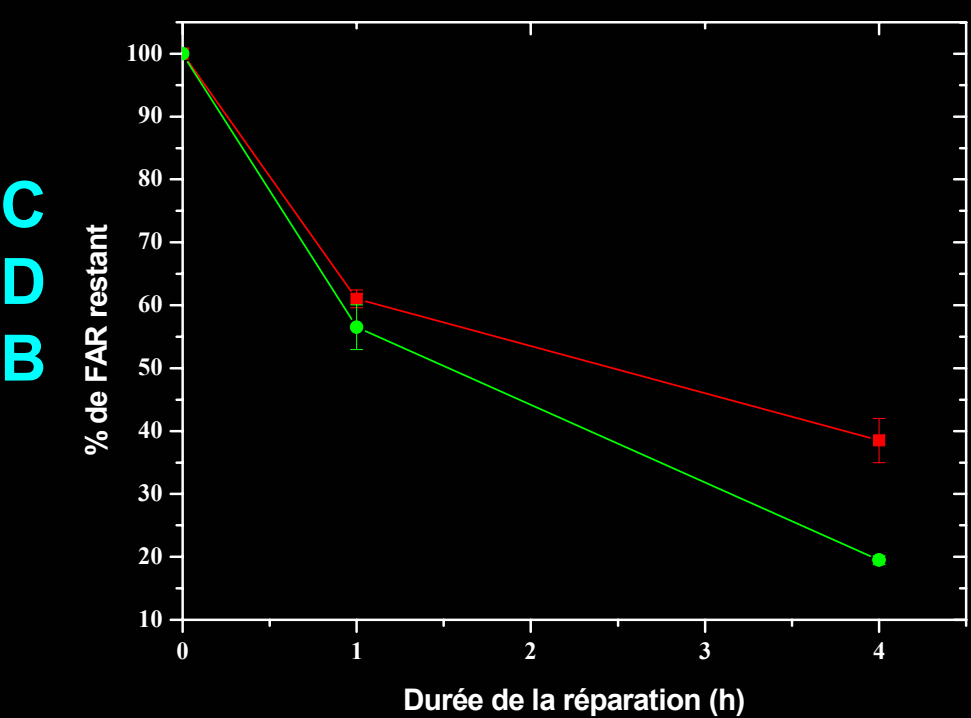
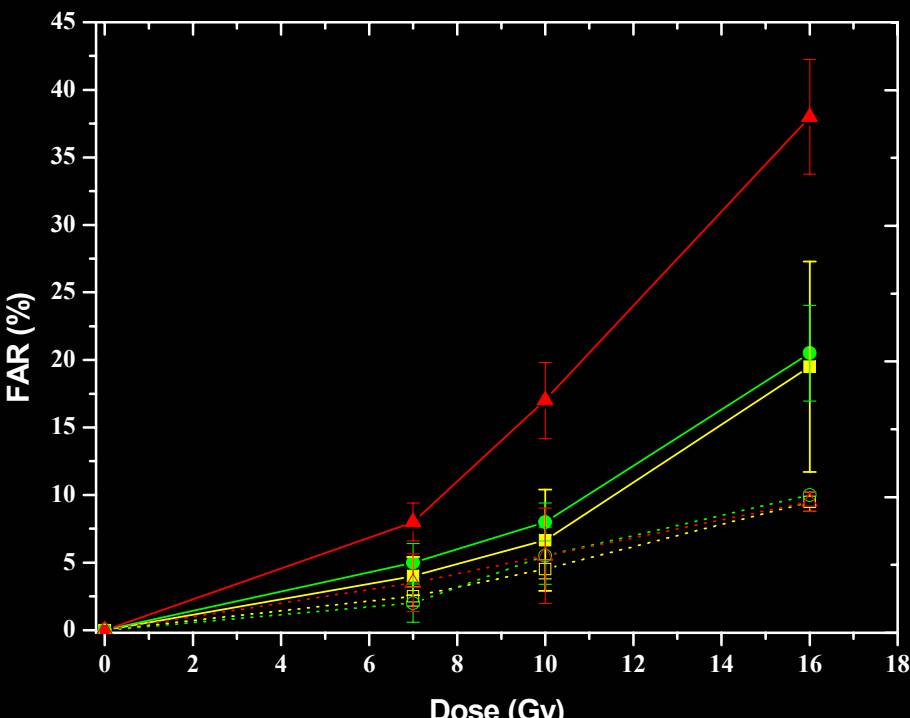
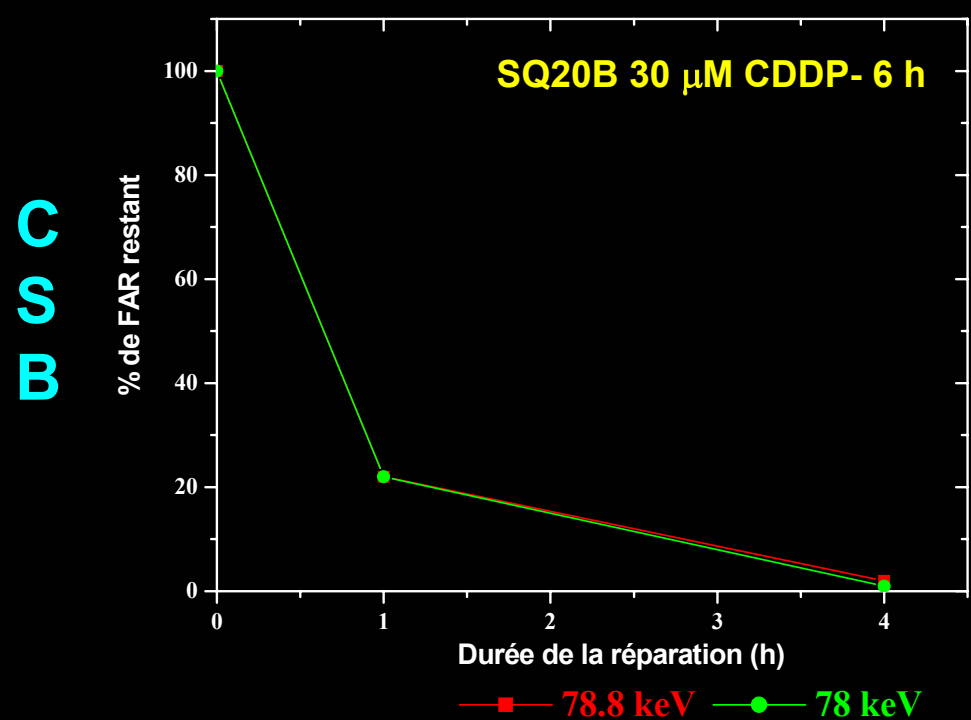
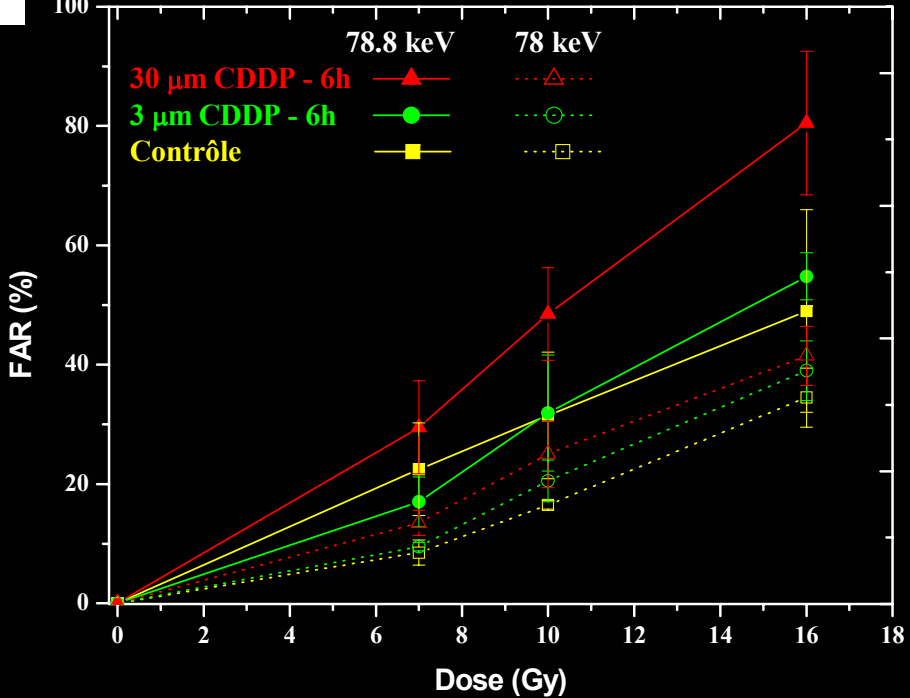
## **CDDP: *conclusions survie cellulaire***

- Pas de différence de courbes de survie
- Localisation platine intracellulaire
- Toxicité du CDDP sur SQ20B masque-t-elle radiosensibilisation liée interaction photoélectrique des RX sur drogue?

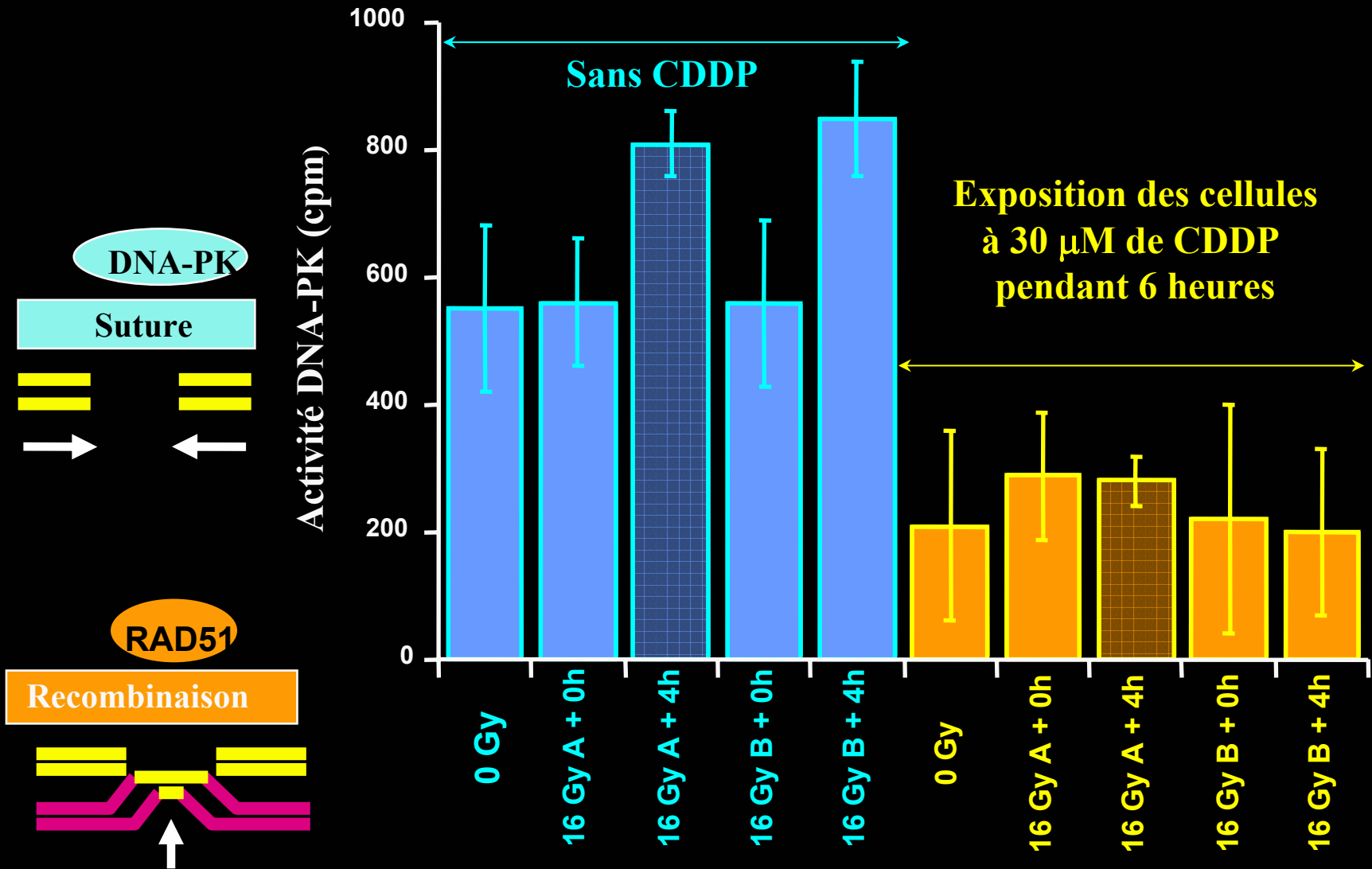


**Approche moléculaire**





# CDDP: *inhibition réparation par suture de brins*

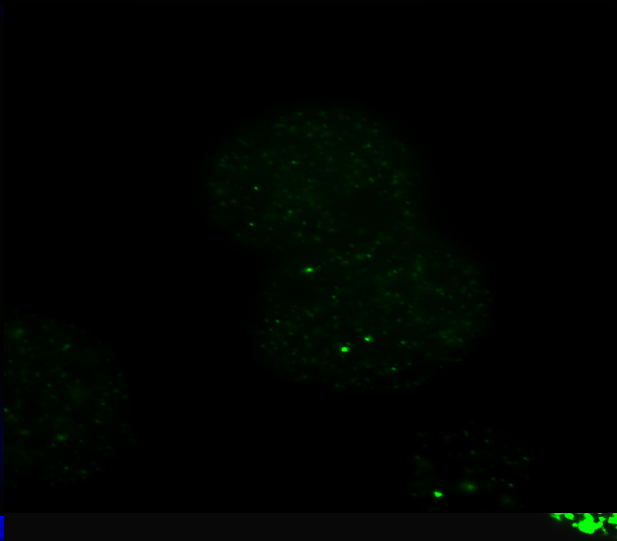
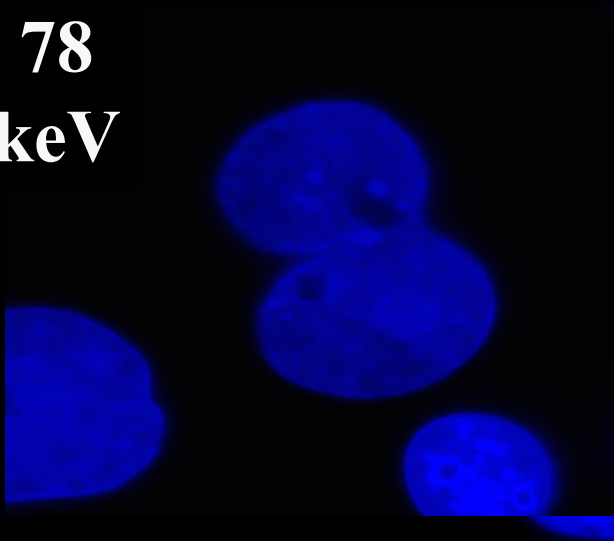


# CDDP: *recombinaison homologue favorisée*

Dapi

$\alpha$ RAD51

78  
keV



Cellules  
avec foci

*Foci*  
/cellule

40 %

25

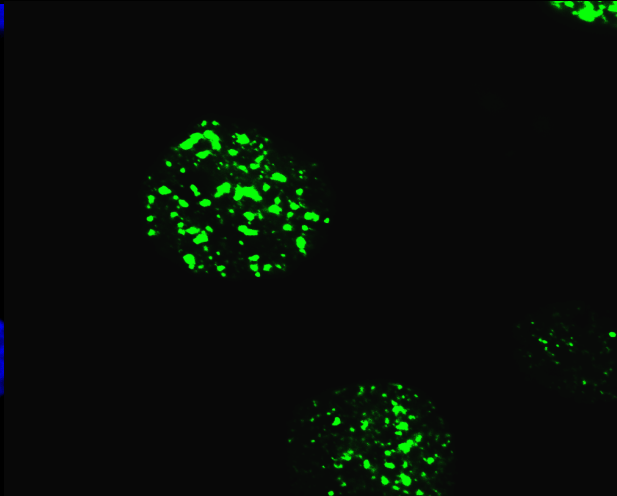
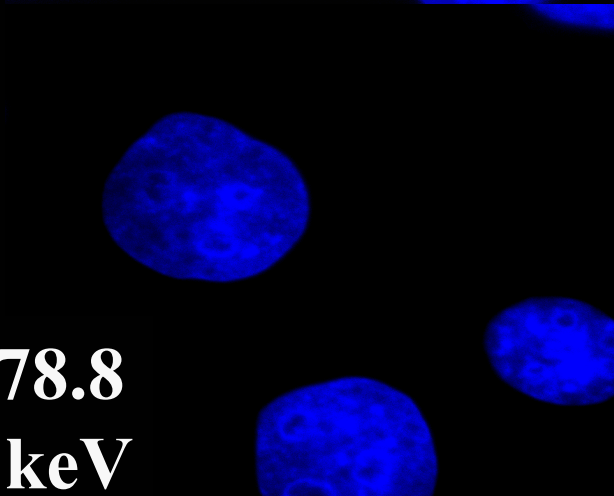
(20%)

(10)

40 %

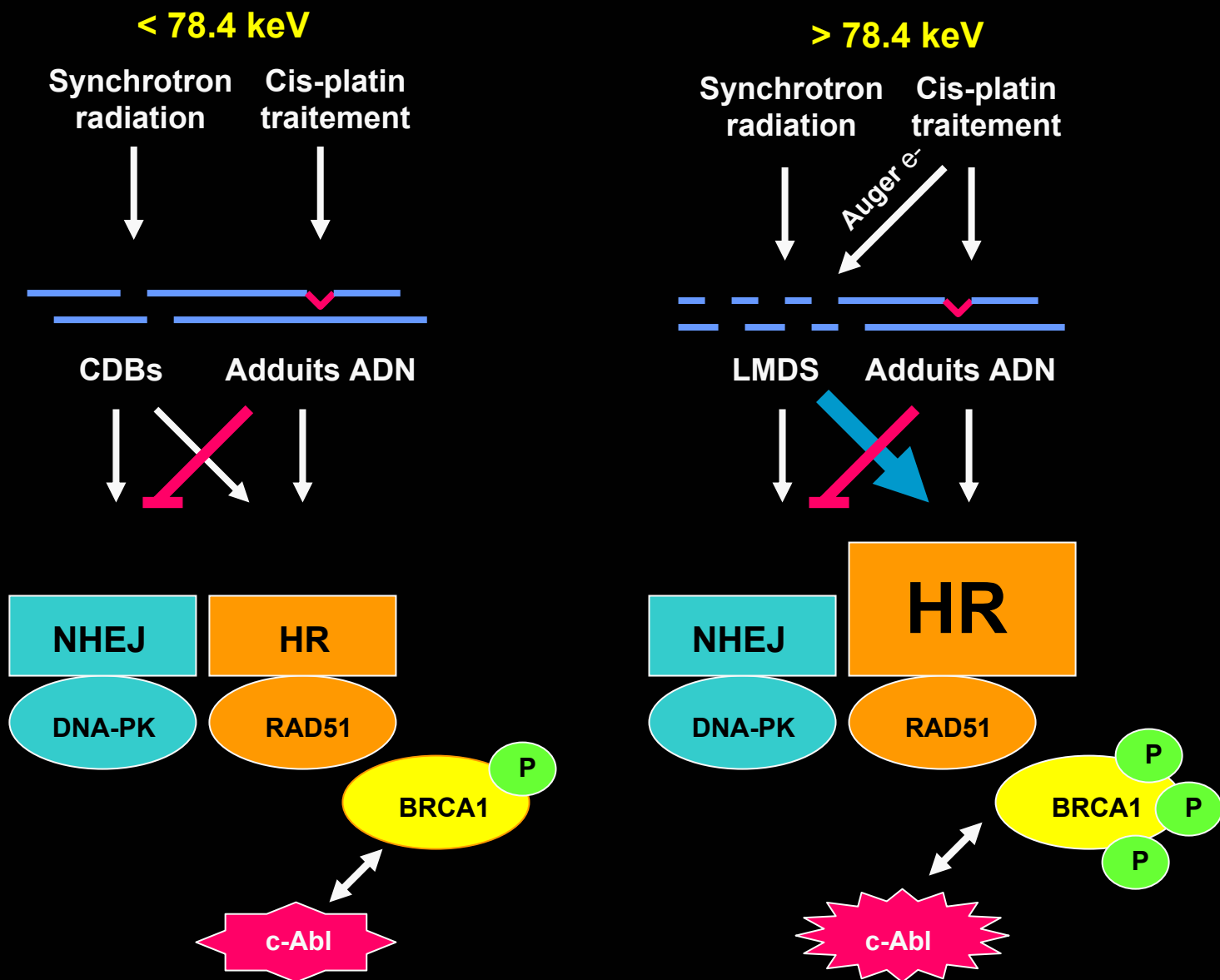
50

78.8  
keV



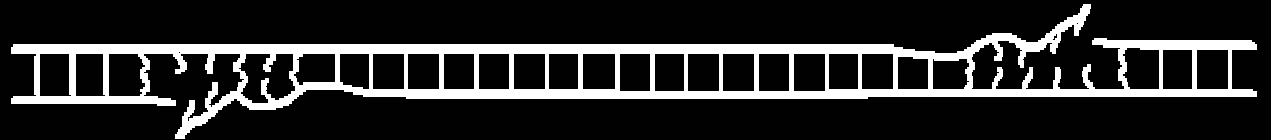
SQ20B 30  $\mu$ M CDDP- 6 h  
10 Gy  
1h réparation

# CDDP: *Modèle réparation SQ20B*



## **CDDP: *propositions et conclusions***

- **Modèle de travail plus adapté (cellules, drogue)**
- **Fenêtre de visibilité des effets : conditions idéales**



- **LMDS: formation de dommages multiples très localisés, réparés par le mode de réparation de cassures de brins le plus fidèle**



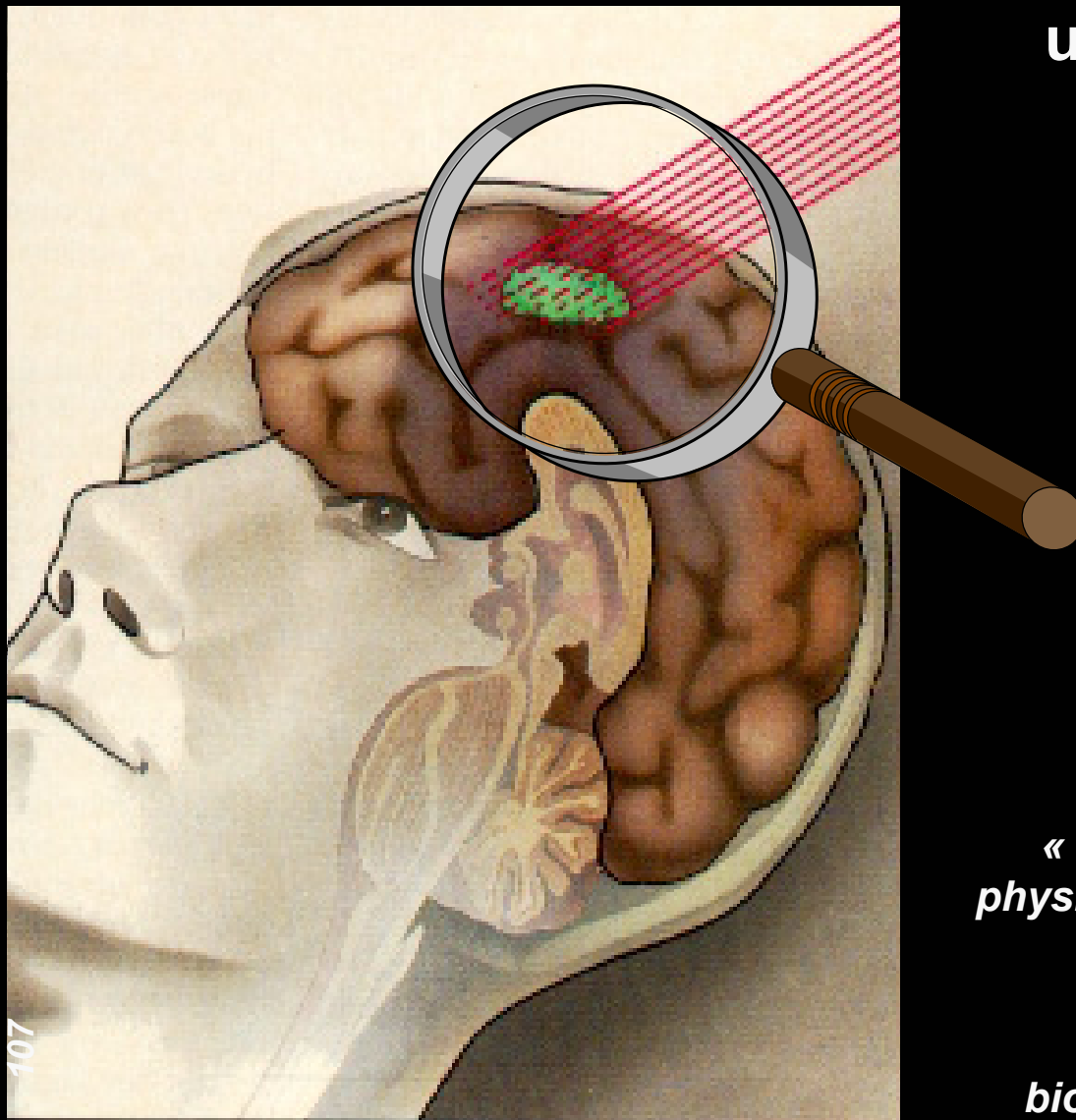
- **Voies de réparation: à l'origine de l'absence de différence sur les courbes de survie cellulaire?**



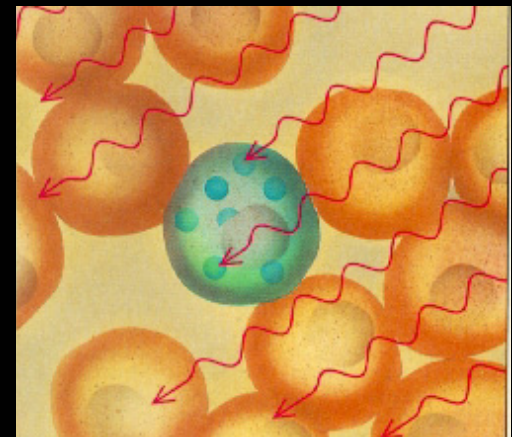
**En conclusion...**

# Conclusions

Barth R.F. et al. Scientific American (1990) 263 (4): 100-107



**un concept original  
en radiothérapie  
anticancéreuse**



*« Des capteurs d'interactions  
physiques placés dans des lieux  
stratégiques de la viabilité  
des cellules tumorales  
pour rendre l'irradiation  
biologiquement plus efficace »*

# Merci!





# Merci!



# Pour en savoir plus...

« Lack of cell death enhancement after irradiation by monochromatic synchrotron X-ray at the K-edge of platinum incorporated in living SQ20B human cells as cis-diamminedichloroplatinum (II)» Corde S., Biston MC. *et al.* (2002) *Radiation Research* 158 : sous presse

« Performance of computed tomography for contrast agent concentration measurements with monochromatic x-ray beams: comparison of K-edge versus temporal subtraction» Elleaume H., Charvet AM. *et al.* (2002) *Physics in Medicine and Biology* 47 (18): 3369-3385

« Feasibility of synchrotron radiation computed tomography on rats bearing glioma after iodine or gadolinium injection» Le Duc G., Corde S. *et al.* (2000) *European Radiology* 10 (9): 1487-1492

« Research at the European Synchrotron Radiation Facility Medical Beamline» Thomlinson W., Berkvens P. *et al.* (2000) *Cellular and Molecular Biology* 46 (6): 1053-1063

« In vivo K-edge imaging with synchrotron radiation» Elleaume H., Charvet AM. *et al.* (2000) *Cellular and Molecular Biology* 46 (6): 1065-1075

« Absolute cerebral blood volume and blood flow measurements based on synchrotron radiation quantitative computed tomography» Adam JF., Elleaume H. *et al.* (en révision favorable pour publication dans *Journal of cerebral blood flow metabolism*, Octobre 2002)

« Synchrotron photoactivation of cisplatin elicits an extra-number of DNA breaks that stimulate BRCA1-dependant repair pathways» Corde S., Balosso J. *et al.* (soumis à *Cancer Research*, Septembre 2002)

« An objective method to measure cell survival by computed-assisted image processing using numeric images of Petri dishes» Biston MC., Corde S. *et al.* (soumis à *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics*, Octobre 2002)