Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2022

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 3 octobre 2008)

présentée et soutenue publiquement
le 01 avril 2022 à TOURS
par Monsieur DETREE Jordan

Radiomarquage du PSMA I&T au Lutécium 177 dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration au CHRU de Tours

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur ARLICOT Nicolas

Membres : Monsieur le Professeur SEGUIN François
Monsieur le Docteur MAIA Serge
Monsieur le Docteur VENEL Yann

Directeur de thèse : Madame le Docteur DUPONT Anne-Claire

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2021-2022

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2021 - 2022

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en disponibilité)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive **(retraite au 01/01/2022)**
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail **(en détachement)**
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie **(en mission 1an a/c du 12/07/2021)**
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignant d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023**)**
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Radiomarquage du PSMA I&T au Lutécium 177 dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration au CHRU de Tours

Remerciements

À Anne Claire,
Merci de ton accueil au sein de la radiopharmacie, de ton investissement malgré l'arrivée de Bibou, tu as su répondre à mes interrogations et me guider pour le bon avancement de ce travail. Je te souhaite une belle réussite pour cette nouvelle vie.

À Serge, Nicolas,
Merci de votre accueil, pour vos conseils et votre aide durant cette thèse. Vous avez su répondre à mes multiples questions grâce à votre expertise.

À Fanfan et Vinvin,
Merci d'avoir été là durant ces neufs mois passés au « labo ». Merci pour ces moments qui rendent les journées plus courtes. Mes préparateurs FOREVER.

À Anaïs,
Merci de ton soutien sans faille ! Je ne suis pas sûr d'avoir pu faire tous ces efforts sans toi durant mes études. Merci de me supporter durant les moments de stress et de travail. Merci de faire de nous une famille, je t'aime.

À ma famille,
Merci à mes parents de votre éducation et de m'avoir permis de faire tout ce chemin. Merci à Killian et Sandy, une famille c'est des parents, une sœur et un frère, le travail se passe toujours mieux lorsque tout va bien personnellement. Merci à tous les autres.

À tous mes amis,
Ofélia et bien sûr José (l'un ne va pas sans l'autre), merci pour les réponses aux questions durant ce travail de thèse et merci de votre amitié durable.
A tous, malgré l'éloignement d'une majorité d'entre vous, ça fait toujours du bien de vous revoir.

Radiomarquage du PSMA I&T au Lutécium 177 dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration au CHRU de Tours

Table des matières

Liste des abréviations 9

Liste des tableaux 11

Liste des figures 11

Listes des annexes 12

Introduction 13

I. Le cancer de la prostate 14

A. La prostate 15

B. Épidémiologie 16

1. Au niveau mondial 16

2. En France 17

C. Physiopathologie 19

D. Diagnostic 20

1. Diagnostic clinique 20

2. Diagnostic biologique 22

3. Diagnostic histologique 23

4. Place de l'imagerie 23

E. Pronostic et Classification 25

1. Score de Gleason (SG) et classification ISUP 2014 25

2. Classification TNM 26

3. Classification de d'Amico 28

F. Traitement du cancer prostatique résistant à la castration (CPRC) 29

1. Acétate d'abiratérone 30

2. Enzalutamide 30

3. Chimiothérapie (CT) 30

4. Prévention des complications osseuses 31

5. Traitement par radiopharmaceutiques 32

II. Place de la médecine nucléaire dans le cancer de la prostate 33
A. Approche diagnostique 35
1. Scintigraphie osseuse (TEMP) 35
2. L'imagerie TEP 35
B. Approche thérapeutique 43
Les différents radio-isotopes utilisés dans la thérapie du cancer prostatique 44
III. Radiomarquage du ^{177}Lu-PSMA I&T au CHRU de Tours 47
A. Contexte 48
B. Objectifs 49
C. Matériel 49
1. Locaux et équipements 49
2. Réactifs pour le radiomarquage 51
3. Équipements et matériels nécessaires pour le contrôle qualité 55
D. Méthode 56
1. Paramètres influençant le radiomarquage au ^{177}Lu 56
2. Synthèse du ^{177}Lu-PSMA I&T 58
3. Contrôle qualité : 64
E. Résultats 67
1. Approvisionnement 67
2. Pré-requis au radiomarquage 68
3. 1er essai de radiomarquage et contrôle qualité 70
4. Deuxième essai de radiomarquage et contrôle qualité 79
Discussion 86
Conclusion 89
Bibliographie 90
Annexes : 96
Annexe 1: Classification TNM 2010 (AFU) 96
Annexe 2: Critères de récidive biologique en fonction du type de traitement du cancer de la prostate(1–3) 98
Résumé 102
Mots clés : 102

Radiomarquage du PSMA I&T au Lutécium 177 dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration au CHRU de Tours

Liste des abréviations

AA : Acétate d'abiratérone
AAC : Autorisation d'accès compassionnel
AFU : Association française d'urologie
AIO : AllInOne
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AS : Activité Spécifique
ATUc : Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
ATUn : Autorisation temporaire d'utilisation nominative
Bq : Becquerel
CaP : Cancer de la prostate
CCM : chromatographie sur couche mince
CE : Capture électronique
CHRU : Centre hospitalier régional universitaire
CLHP : Chromatographie liquide haute performance
CPRC : Cancer de la prostate résistant à la castration
CPRCm : Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique
CPRCnm : Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique
CT : Chimiothérapie
FACBC : Anti-1-Amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylique acide
FDG : Fluorodésoxyglucose
HAS : Haute Autorité de Santé
HIFU : Ultrasons focalisés de haute intensité
IPSS : International Prostat Score Symptom
IRM : Imagerie par résonnance magnétique
ISUP: International Society of Uro-Pathology
IV: Intraveineuse
MRP : Médicament radiopharmaceutique
PRN : Pureté radionucléidique
PSA : Prostat specific antigen
PSMA : Prostat specific membrane antigen
PUT : Protocole d'utilisation thérapeutique
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RIV: Radiothérapie Interne Vectorisée
Rf : Rapport Frontal
SA : Suppression androgénique
SFMN : Société Française de Médecine Nucléaire

SG: Score de Gleason
SUV: Standardized Uptake Value Fixation
TEMP : Tomographie par émission mono photonique
TEP : Tomographie par émission de positons
TSA : Taux standardisé à l'âge

Liste des tableaux

Tableau 1: Taux d'incidence et de mortalité en France métropolitaine de 1990 à 2015 (1) 18
Tableau 2: Groupes pronostic ISUP 2014 26
Tableau 3: Stades selon classification TNM (AJCC édition 2010) 27
Tableau 4: recommandations de la chimiothérapie dans le CPRCm(34) 31
Tableau 5: Taux d'examen positif en fonction du taux de PSA chez des patients en récidive biochimique (63) 40
Tableau 6: Radionucléides utilisés en thérapie dans le cancer prostatique 44
Tableau 7 : Récapitulatif des contrôles effectués sur en fin de production 65

Liste des figures

Figure 1 : Appareil reproducteur masculin (société canadienne du cancer) 15
Figure 2 : Anatomie structurale de la prostate en zones selon McNeal(4) 16
Figure 3 : Taux d'incidence et de mortalité des cancers chez l'homme dans le monde en 2020(8) 16
Figure 4 : Taux d'incidence et de mortalité de cancer de la prostate chez l'homme en fonction des continents en 2020 (8) 17
Figure 5 : Taux d'incidence et de mortalité en France en 2015 en fonction de l'âge (1) 18
Figure 6: Développement d'un cancer hormonodépendant(10) 19
Figure 7: Auto-questionnaire IPSS 21
Figure 8: Récepteur PSMA transmembranaire 22
Figure 9: Schéma biopsie écho-guidée (urologie-davody.fr) 23
Figure 10: Indication biopsies prostatiques selon l'AFU 24
Figure 11: Grade de Gleason (AFU) 25
Figure 12: Localisation tumorale en fonction du stade TNM (AFU) 27
Figure 13: Molécules de glucose et ^{18}FDG 36
Figure 14: ^{18}F-choline 37
Figure 15: Exploration par TEP chez un sujet atteint de cancer de la prostate 38
Figure 16: Molécule de ^{18}F-fluciclovine 38
Figure 17: Survie sans rechute biochimique selon le dosage initial de PSAen fonction du temps (tendulkarjco 2016) 39
Figure 18: filiation radioactive du Gallium 68 39
Figure 19: Site de reconnaissance des substrats du PSMA transmembranaire 40
Figure 20: TEP-choline et TEP-PSMA d'un même patient traité par radiothérapie dans le cadre d'un cancer prostatique(72) 41
Figure 21: Molécule de ^{68}Ga-PSMA11 41
Figure 22: Pénétration de la matière des rayonnements ionisants (IRSN) 43
Figure 23 : Schéma explicatif du concept de théranostique 46
Figure 24 : Hotte blindée utilisée pour le marquage de ^{177}Lu 49
Figure 25: Automate miniAIO® de chez Trasis® 50
Figure 26: Schéma de décroissance radioactive du ^{177}Lu (73) 51
Figure 27 : Méthode de production directe du ^{177}Lu 52
Figure 28: Méthode de production indirecte du ^{177}Lu 52
Figure 29: Trois types de vecteur de liaison au PSMA utilisé en médecine nucléaire 53

Figure 30 : Molécule de ^{177}Lu-PSMA I&T 54
Figure 31: Kit réactifs et cassette Trasis nécessaire pour synthèse ^{177}Lu-PSMAI&T 55
Figure 32: Dispositif de contrôle des endotoxines 56
Figure 33: Lu^{3+}chélaté au DOTA du peptide grâce aux fonctions COO^{-} 57
Figure 34: Différentes formes chimiques en fonction du pH 57
Figure 35: Résumé de synthèse du ^{177}Lu-PSMA I&T 59
Figure 36: Montage de synthèse du ^{177}Lu-PSMA I&T sur miniAIO Trasis 61
Figure 37: Photo du montage terminal sur miniAIO pour synthèse de ^{177}Lu-PSMA I&T 61
Figure 38: colonne HPLC utilisée pour le contrôle qualité du ^{177}Lu 66
Figure 39: colis du ^{177}Lu n.c.a à réception 67
Figure 40: Installation de la hotte blindée pour dilution du ^{177}Lu 68
Figure 41: RadiochromatogrammeBioscan^{177}Lu libre par CLHP 69
Figure 42: RadiochromatogrammesBioscan^{177}Lu libre CCM 69
Figure 43: Chromatogramme UV à 280nm du standard Lu-PSMA ABX 70
Figure 44: Installation matériel production ^{177}Lu-PSMA I&T sur miniAIO 70
Figure 45: Chromatogramme UV 280nm ^{177}Lu-PSMAen CLHP 71
Figure 46: RadiochromatogrammeBioscan^{177}Lu-PSMA20211006/1 CCM citrate 72
Figure 47: Radiochromatogramme Bioscan LuPSMA20211006/1 CCM acétate ammonium 73
Figure 48: Contrôle des endotoxines LuPSMA20211006/1 73
Figure 49: Message d'erreur du test d'intégrité du filtre 74
Figure 50: Tubes stérilité LuPSMA20211006/1 J14 74
Figure 51: Fiche de contrôle LuPSMA20211006/1 76
Figure 52: Différence de placement du flacon réacteur sans et avec réducteur dans le four 78
Figure 53: Réducteur 22/15mm avec flacon réacteur et sonde de température 78
Figure 54: Courbes de températures dans le flacon réacteur à v=2,5mL sans et avec réducteur 22/15mm 79
Figure 55: Chromatogramme UV 280nm LuPSMA20211011/2 CLHP 80
Figure 56: Radiochromatogramme Bioscan LuPSMA20211011/2 CCM citrate 81
Figure 57: Spectre Bioscan LuPSMA20211011/2 CCM acétate ammonium 82
Figure 58: Contrôle des endotoxines LuPSMA20211011/2 82
Figure 59: Tubes stérilité LuPSMA20211011/2 J14 83
Figure 60: Fiche de contrôle LuPSMA20211011/2 84

Listes des annexes

Annexe 1: Classification TNM 2010 (AFU) 96
Annexe 2: Critères de récidive biologique en fonction du type de traitement du cancer de la prostate(1–3) 98
Annexe 3: Tableau périodique des éléments (Mendeleïev) 99

Introduction

En France, le cancer prostatique(CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme et la 3ème cause de décès par cancer chez l'homme derrière les cancers pulmonaires et colorectaux. Diagnostiqué précocement, la prise en charge est de bon pronostic avec une survie nette à 5 ans de 90% (1). Cependant le CaP est un cancer à tropisme osseux (2). La prise en charge est multidisciplinaire faisant intervenir notamment la chirurgie (exérèse tumorale), la radiothérapie, l'hormonothérapie ou encore la chimiothérapie.
L'imagerie et notamment l'imagerie fonctionnelle avec la médecine nucléaire joue également un rôle important dans la prise en charge. En effet plusieurs médicaments radiopharmaceutiques (MRP) sont utilisés dans ce contexte. Le ^{18}F-FDG (^{18}F-Fluorodésoxyglucose), gold-standard en oncologie, est utilisé pour effectuer le bilan d'extension du CaP par tomographie par émission de positons (TEP). D'autres examens sont utilisés plus spécifiquement pour le CaP dans le cadre de bilans de récidives biochimiques : d'une part la ^{18}F-choline est utilisée dans le bilan d'extension de patient à haut risque métastatique ou dans la réascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) ; d'autre part la ^{18}F-fluciclovine peut être utilisée en cas de réascension des PSA après un traitement à visée curative de première ligne.

Le concept de théranostic, défini comme l'utilisation combinée d'un examen diagnostique identifiant un marqueur et d'une thérapeutique ciblant ce dernier, peut être appliqué à la prise en charge d'une récidive d'un CaP. En effet, le couple théranostic dans cette indication est le couple de radioisotopes^{68}Ga/^{177}Lu lié à un vecteur liant le PSMA. Le ^{68}Ga-PSMA, émetteur béta plus (β+) utilisé en imagerie TEP, permet d'identifier précocement une surexpression de cellules d'origines prostatique surexprimant le PSMA. Au CHRU de Tours cet examen est disponible depuis mai 2019. Le ^{177}Lu-PSMA, émetteur β- a quant à lui une indication en thérapie dans le but d'irradier les cellules mises en évidence initialement par la TEP-PSMA. N'étant pas disponible sous forme « prêt à l'emploi » ou encore sous forme d'un kit à reconstituer comme les préparations technétiées par exemple, le ^{177}Lu-PSMA n'est pas disponible au CHRU de Tours en 2021.
Afin de pouvoir en faire bénéficier les patients atteints d'un cancer métastatique résistant à la castration surexprimant le PSMA, l'ANSM autorise la fabrication et l'utilisation du ^{177}Lu-PSMA via une ATUn (Autorisation temporaire d'utilisation nominative). Cependant, le centre qui en fait la demande doit au préalable obtenir l'autorisation de produire le médicament par l'ANSM au moyen d'un dossier type DME (Dossier du médicament expérimental).

Après avoir décrit le CaP et la place de la médecine nucléaire dans ce dernier, la troisième partie, développera le radiomarquage du ^{177}Lu-PSMA dans le cadre de l'ATUn au CHRU de Tours qui a fait l'objet de ce travail de thèse.

I. Le cancer de la prostate

A. La prostate

La prostate est une glande exocrine de l'appareil uro-génital masculin qui se situe au carrefour des voies génitales et urinaires. Entourée par la vessie au-dessus et les muscles du périnée au-dessous, cette glande entoure les premiers centimètres de l'urètre (urètre prostatique). Elle se trouve devant le rectum et en arrière du pubis(3,4) (Figure 1). La prostate pèse en moyenne 20 grammes pour des dimensions d'environ 4 cm de largeur, 3 cm de hauteur (5).

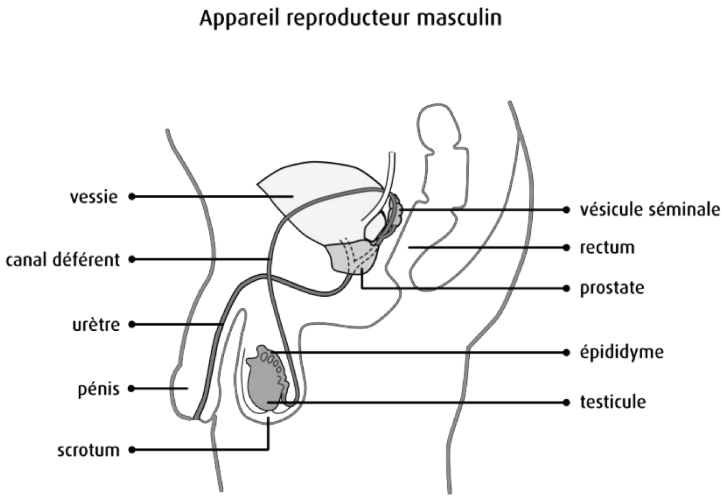


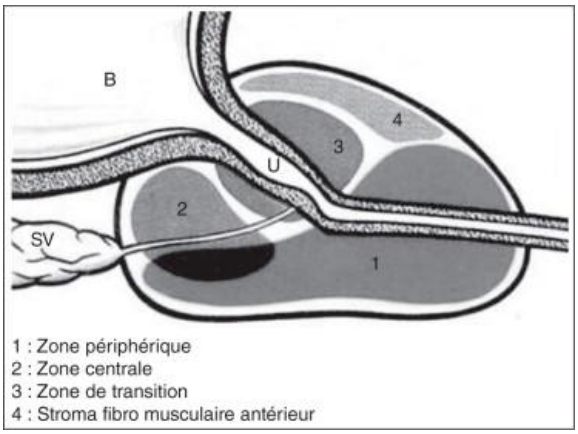
Figure 1 : Appareil reproducteur masculin (société canadienne du cancer)

Cette glande a un rôle essentiel sur la fonction sexuelle. En effet elle joue un rôle dans la fertilité par la sécrétion du liquide prostatique qui va s'ajouter aux sécrétions des glandes séminales et des spermatozoïdes pour constituer le sperme. Elle intervient également lors de l'éjaculation par sa composition en fibres musculaires lisses(4).Elle n'a pas de rôle à proprement dit dans la vidange vésicale mais, par sa position, l'augmentation de sa taille aura un impact sur la miction en comprimant l'urètre prostatique.

Selon McNeal(6,7), la prostate est divisée en 4 zones structurelles (Figure 2) :

- La zone centrale constitue 25% de la masse prostatique et borde les canaux éjaculateurs au niveau de l'urètre prostatique.
- La zone de transition, environ 5% de la masse prostatique, est souvent à l'origine de l'hypertrophie prostatique.
- La zone périphérique entoure la zone centrale et la partie distale de l'urètre prostatique. Elle forme 70% de la masse glandulaire prostatique.
- Le stroma fibro-musculaire antérieur se trouve en avant de l'urètre prostatique, il est dépourvu de tissu glandulaire.

Les zones centrale, périphérique et de transition constituées de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire sécrètent le liquide spermatique et la zone fibro-musculaire antérieure composée de tissus musculaires lisses joue un rôle dans la continence.



B=vessie, U=urètre, SV=vésicule séminale

Figure 2 : Anatomie structurale de la prostate en zones selon McNeal(4)

B. Épidémiologie

1. Au niveau mondial

En 2020, au niveau mondial, le CaP est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme avec un taux standardisé à l'âge (TSA[1]) de 30.7/100 000 habitants. Derrière le cancer du poumon (TSA = 31.5/100 000habitants). Il est cependant le sixième plus mortel chez l'homme avec un taux de mortalité à 7.7/100 000 habitants (derrière les cancers du poumon, foie, colorectal, estomac, œsophage) (Figure 3).

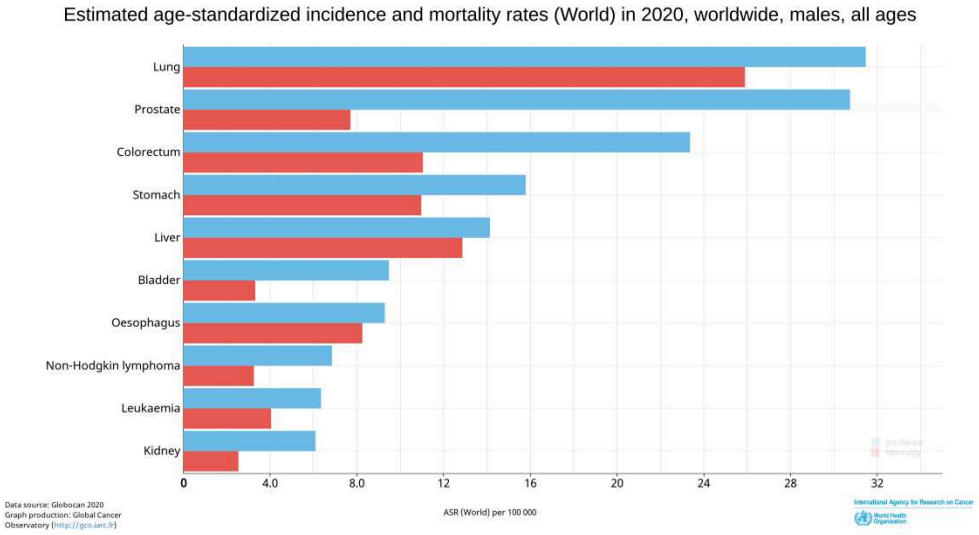


Figure 3 : Taux d'incidence et de mortalité des cancers chez l'homme dans le monde en 2020(8)

[1] Le TSA constitue une mesure du taux qu'aurait une population si elle présentait une structure standard en fonction de l'âge. Ce TSA est utilisé lorsque le taux d'incidence ou de mortalité est amené à être modifié en fonction de l'âge.

En 2020, le TSA d'incidence est très dépendant de la zone géographique. En effet par exemple l'Europe a un taux à 63.4/100 000 habitants tandis qu'en Asie le taux est à 13.6/100 000 habitants. On retrouve une tendance inversée en ce qui concerne le TSA de mortalité par rapport au TSA d'incidence. En effet, sauf pour l'Asie, plus le taux d'incidence diminue et plus le taux de mortalité augmente. Cette tendance peut être liée à la fois à l'origine ethnique (les populations d'origines africaines semblent avoir un risque élevé de CaP alors que les populations Asiatiques semblent avoir un risque faible(9)) etàla situation économique de chaque continent. En effet l'allongement de la durée de la vie, l'augmentation de facteurs de risques (ex : changement d'alimentation) et l'accès au dépistage précoce peuvent varier en fonction des ressources économiques. Le dépistage précoce augmente le taux d'incidence, mais diminue le taux de mortalité par une prise en charge précoce (Figure 4).

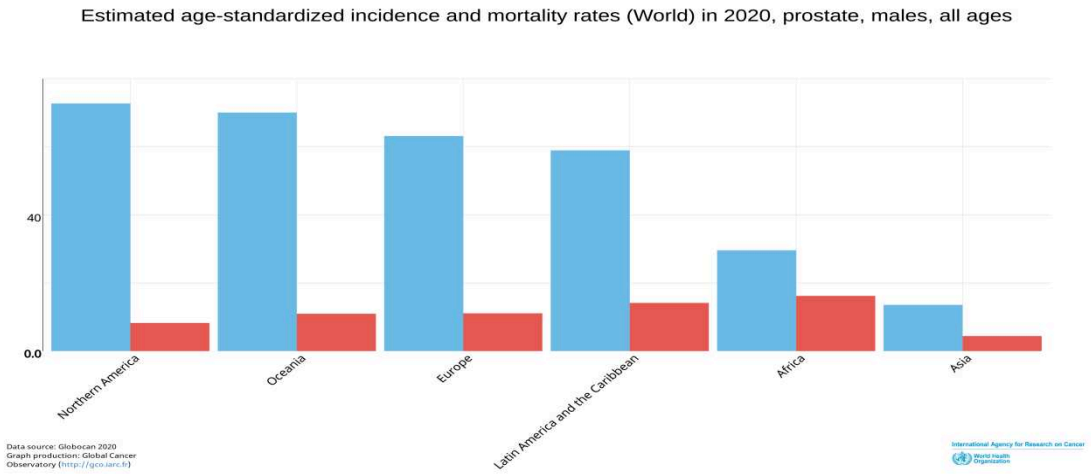


Figure 4 : Taux d'incidence et de mortalité de cancer de la prostate chez l'homme en fonction des continents en 2020 (8)

2. En France

Le CaP est le cancer le plus fréquent chez l'homme (50430 nouveau cas en 2015 en France) devant les cancers pulmonaires et colorectaux. Il est la 3ème cause de décès par un cancer chez l'homme (8512 décès en 2015 en France) derrière les cancers pulmonaires et colorectaux (1).

Le taux d'incidence pour 100 000 habitants était en augmentation jusqu'en 2005 où il culminait à environ 130 cas pour 100 000 habitants. Celui-ci tend à la diminution depuis 2005.Le développement des campagnes de dépistages a probablement contribué àaugmenter le taux d'incidence. Le taux de mortalité pour 100 000 habitants est en diminution progressive depuis 1990. Il passe d'environ 18 décès pour 100 000 habitants en 1990 à environ 9 pour 100 000 en 2015. Cette diminution peut s'expliquer à la fois par l'augmentation des diagnostics plus précoces et également par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique pour les cas de CaP depuis 1990 (Tableau 1).

	Année					
	1990	1995	2000	2005	2010	2015
INCIDENCE						
Homme	47,2	58,2	81,8	130,7	97,3	81,5
MORTALITÉ						
Homme	18,1	16,7	15,1	13,2	10,8	8,9

Tableau 1: Taux d'incidence et de mortalité en France métropolitaine de 1990 à 2015 (1)

Le CaP est très peu présent chez le sujet jeune. On observe une augmentation des cas à partir de la tranche d'âge de 50 à 54 ans avec un pic entre 70 et 74 ans (taux d'environ 800 par 100 000 habitants) puis une décroissance progressive pour les âges supérieurs. L'âge médian de découverte du CaP était de 68 ans en 2015.Le taux de mortalité est également faible chez le sujet jeune. Le risque de décès augmente en fonction de l'âge. On note une augmentation importante du taux de mortalité à partir de la tranche d'âge 80-84 ans. L'âge médian de décès par CaP en 2015 était de 83 ans (Figure 5).

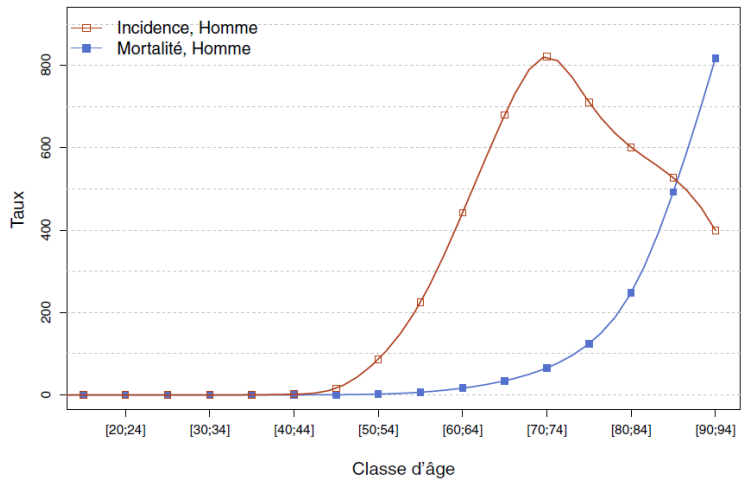


Figure 5 : Taux d'incidence et de mortalité en France en 2015 en fonction de l'âge (1)

C. Physiopathologie

Le terme « Cancer » est appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases (OMS).

Le CaP est un cancer hormonodépendant. Les tumeurs hormonodépendantes se situent initialement sur des tissus régulés normalement par des hormones. Ici, lorsque des cellules cancéreuses vont se développer dans le tissu prostatique, la testostérone (hormone secrétée par les testicules) va stimuler leur croissance. En effet, les cellules cancéreuses expriment sur leur membrane une quantité anormale de récepteurs à la testostérone (partie 1 de la Figure 6). Une fois la testostérone fixée, elle va stimuler la croissance et la multiplication de ces cellules (partie 2 de la Figure 6) (10).

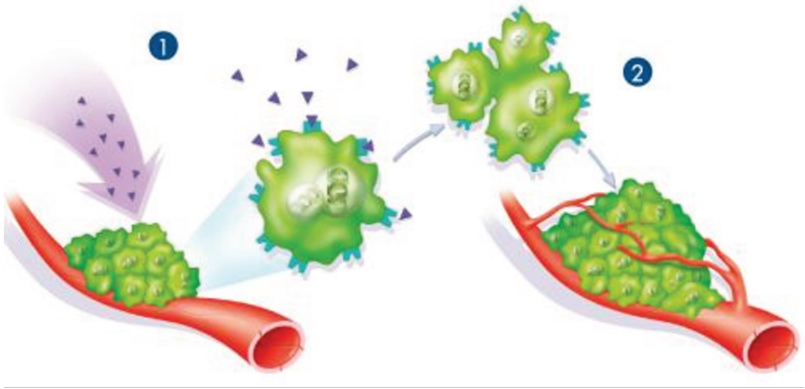


Figure 6: Développement d'un cancer hormonodépendant(10)

Les zones les plus fréquemment touchées par ce développement anormal sont les zones périphériques et de transition. Les cancers de la zone périphérique sont plus fréquemment associés à des caractéristiques de progression par invasion des vésicules séminales ou extension extra-capsulaire (extension au-delà du tissu prostatique) (11).

D. Diagnostic

Aujourd'hui, le dépistage précoce du CaP n'est pas recommandé par les agences de santé. En effet plusieurs études ont été menées et ont donné des résultats contradictoires(12–15).Certaines sociétés savantes comme l'association française d'urologie (AFU) souhaitent que « la stratégie de détection précoce soit évaluée conjointement par l'AFU et les agences de santé » (16).

1. Diagnostic clinique

Le CaP est le plus souvent asymptomatique ou pauci symptomatique. Les symptômes, à un stade évolué, pouvant faire suspecter une tumeur prostatique sont les mêmes que ceux faisant suite à un adénome prostatique:

- Troubles urinaires : rétentions d'urine, impériosité urinaire, sensation de vessie mal vidée lors de la miction, autres dysuries
- Infections de l'appareil urinaire
- Hématuries
- Douleurs dans le bas du dos, douleurs osseuses
- Troubles érectiles

En cas de symptômes, un interrogatoire clinique sera effectué par un médecin. Lors de cet entretien, un auto-questionnaire fourni au patient permet d'obtenir le score IPSS (International Prostat Score Symptom). Ce dernier reprend les symptômes urinaires pouvant être causés par un défaut prostatique ; le patient évaluera à quelle fréquence ces symptômes apparaissent : de jamais (note de 0) à presque toujours (note de 5). S'il est compris entre 0 et 7 les symptômes sont considérés comme légers ; s'il est compris entre 8 et 19 les symptômes sont considérés comme modérés ; s'il est compris entre 20 et 35 les symptômes sont considérés comme sévères (Figure 7).

Nom : ..... Prénom : ..... Date : .....

IPSS : International Prostate Score Symptom							
	Jamais	Environ 1 fois sur 5	Environ 1 fois sur 3	Environ 1 fois sur 2	Environ 2 fois sur 3	Presque toujours	
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?	0	1	2	3	4	5	☐
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu besoin d'uriner moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	☐
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une interruption du jet d'urine c'est à dire démarrage de la miction puis arrêt puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5	☐
Au cours du dernier mois, après avoir ressenti le besoin d'uriner, avec quelle fréquence avez vous eu des difficultés à vous retenir d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	☐
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?	0	1	2	3	4	5	☐
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5	☐
	Jamais	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois	
Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin ?	0	1	2	3	4	5	☐

- 0 – 7 = léger
- 8 – 19 = modéré
- 20 – 35 = sévère

Total = IPSS : ☐

Évaluation de la qualité de vie liée aux symptômes urinaires								
	Très satisfait	Satisfait	Plutôt satisfait	Partagé (ni satisfait, ni ennuyé)	Plutôt ennuyé	Ennuyé	Très ennuyé	
Si vous deviez vivre le restant de votre vie avec cette manière d'uriner, diriez-vous que vous en seriez :	0	1	2	3	4	5	6	☐

Figure 7: Auto-questionnaire IPSS

Un toucher rectal (TR) est également nécessaire pour se rendre compte de la taille, de la forme et de la consistance de la prostate. Il est recommandé d'effectuer un TR avant de faire d'autres examens comme le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) (17).Si après le TR un doute persiste (par la présence par exemple d'un nodule dur et irrégulier), le dosage du PSA total pourra être effectué.

2. Diagnostic biologique

Le PSA est une protéine de la famille des kallikréines qui sert à liquéfier le sperme. Produit par l'épithélium prostatique, il n'est donc pas spécifique du CaP. En effet, il peut être augmenté également dans l'hypertrophie bénigne de la prostate ou lors d'une prostatite par exemple. Celui-ci va se fixer sur le PSMA (« Prostat Specific Membrane Antigen ») qui est un récepteur transmembranaire possédant plusieurs parties sur sa région extracellulaire dont le site de fixation au PSA (Figure 8). L'expression de cette protéine est corrélée à l'agressivité tumorale et augmente dans les tumeurs dédifférenciées et dans les métastases de cancers hormono-résistants.

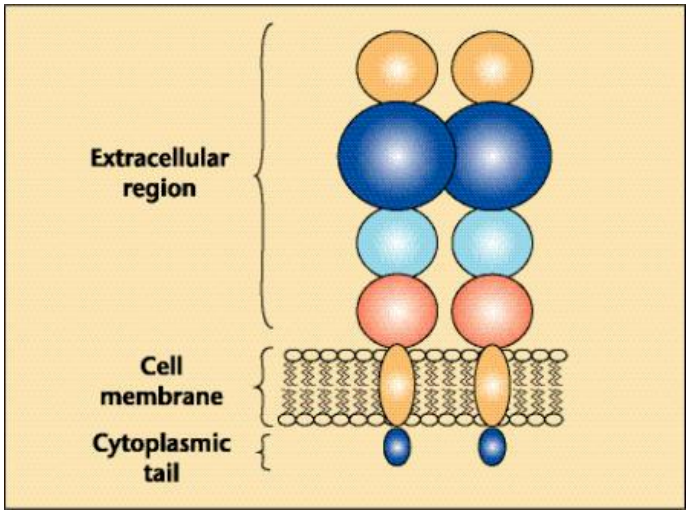


Figure 8: Récepteur PSMA transmembranaire

Le PSA sérique est présent sous deux formes : la forme libre ou la forme conjuguée. La valeur normale attendue du taux sérique de PSA total doit être inférieure à 4ng/mL. En effet, le seuil de 4ng/mL présente une sensibilité et spécificité maximale chez les patients de moins de 70 ans (18).De plus, le suivi de la cinétique par la vélocité (augmentation linéaire du PSA dans le temps en ng/mL/an) ou le temps de doublement (augmentation exponentielle du PSA par mois) du PSA total sérique permet un suivi de l'efficacité thérapeutique ou d'éventuelles rechutes.

D'autres bio marqueurs tissulaires, sanguins et urinaires ont été développés afin de pallier à la non spécificité du dosage de PSA (Phi, Oncotype DX, 4Kscore, Decipher, MiPS, Prolaris) (19).

3. Diagnostic histologique

Un TR suspect est une indication à la biopsie écho-guidée prostatique par voie transrectale car à risque de tumeur indifférenciée (16) (Figure 9). Dans le protocole classique, 12 fragments de biopsies sont prélevés au milieu et à la base de chacune des zones prostatiques(16). Cet examen permettra de poser avec certitude le diagnostic de CaP, mais il permet également d'évaluer l'agressivité de cette tumeur (Score de Gleason).

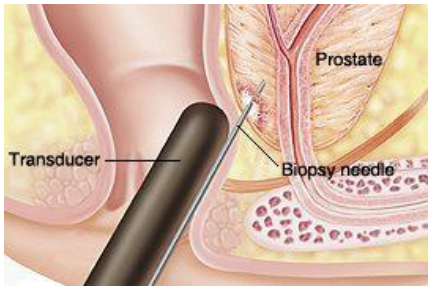


Figure 9: Schéma biopsie écho-guidée (urologie-davody.fr)

4. Place de l'imagerie

Plusieurs types d'imagerie peuvent être utilisés lors du diagnostic de CaP : l'échographie, la TDM (tomodensitométrie), l'IRM (Imagerie à résonnance magnétique), la scintigraphie, la TEP.

- L'échographie est peu spécifique et peu sensible. Elle n'est donc pas recommandée dans la détection du CaP et dans son bilan d'extension (20).Elle peut éventuellement être utilisée pour l'estimation du volume prostatique.

- La TDM ou scanner est une modalité d'imagerie anatomique. Moins utilisée que l'IRM dans le cadre d'un cancer localisé, la TDM est tout de même utilisée en cas de cancer avancé ou métastatique et en cas de contre-indication à l'IRM (ex : pacemaker, valve cardiaque mécanique).Cette technique permet une bonne détection des métastases viscérales (16).

- L'IRM est également un type d'imagerie anatomique. L'IRM peut être effectuée avant la première biopsie et permettra (en plus de la biopsie systématisée) de cibler plus précisément les tissus lors des prélèvements (=biopsie ciblée) (21,22). Si l'IRM est normale (score PI-RADS<3) une biopsie systématisée sera suffisante. Si l'IRM et suspecte (PI-RADS>3) une biopsie ciblée en supplément sera recommandée (Figure 10). La performance de l'IRM dépend à la fois du volume tumoral et du score de Gleason. En effet, les cancers de volume inférieur à 1cm^{3}et ayant un score de Gleason≤6 sont plus difficiles à détecter(23–25). L'IRM va permettre d'obtenir une cartographie tumorale et pourra donc aider à la planification du traitement.

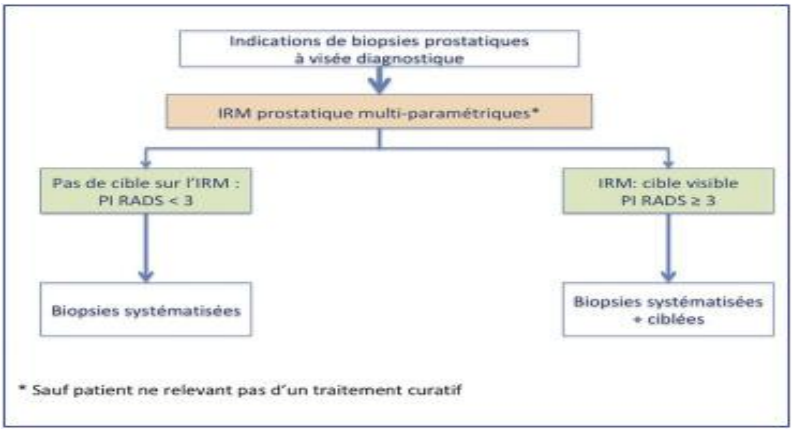


Figure 10: Indication biopsies prostatiques selon l'AFU

- En plus de l'imagerie anatomique décrite ci-dessus, il existe également de l'imagerie fonctionnelle (TEMP et TEP) qui sera détaillée dans une prochaine partie.

E. Pronostic et Classification

1. Score de Gleason (SG) et classification ISUP 2014

Ce score histo-pronostic est le plus utilisé pour mesurer le pronostic du CaP. Plus le chiffre est élevé et moins le pronostic est bon. En 1966, Donald Gleason décrit le CaP au niveau architectural (26). Gleason décrit 5 grades architecturaux allant de 1 à 5. Le grade 1 correspond quasiment à une glande normale et ne se distingue que des modifications cellulaires, dans le grade 3 il y a apparition de petites glandes presque jointives et le grade 5 présente une destruction complète des glandes et la présence seule d'amas cellulaire tumoral (Figure 11).

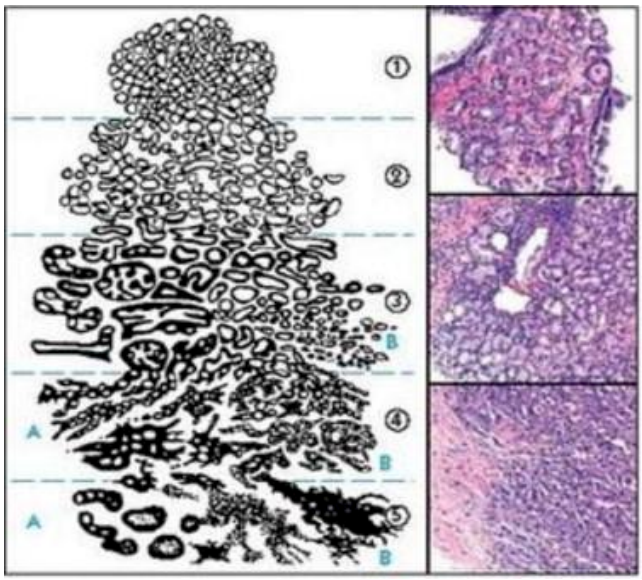


Figure 11: Grade de Gleason (AFU)

Si on retrouve plusieurs populations tumorales au sein de la prostate, le score sera la somme des grades des deux populations tumorales les plus fréquentes. Il pourra donc aller de 2 (grade 1 + grade 1) à 10 (grade 5 + grade 5).

En 2005, l'ISUP (« International Society of Uro-Pathology ») redéfini ce score afin de permettre une meilleure gradation. A la suite de ces améliorations il n'existe plus que les grades 3 à 5. Dès lors (par consensus avec l'OMS entre autre), le score de Gleason permet d'obtenir un score allant de 6(décrit 3+3) à 10 (décrit 5+5) (27).Le score 6 correspond à un CaP bien différencié de bon pronostic, le score 7 un CaP moyennement différencié. Le score 7 ne permet pas de différencier les scores 4+3 et 3+4 (le 3+4 étant moins agressif que le 4+3). Les scores de 8 à 10 correspondent à un CaP peu différencié de mauvais pronostic.

Depuis 2014, c'est la classification ISUP qui permet de différencier les SG 7 et les SG 8 (meilleur pronostic que les 9 et 10) des 9 et 10 (Tableau 2). Plus le groupe est élevé et plus le pronostic est mauvais.

Groupe ISUP	Correspondance à l'ancien SG	Interprétation
Groupe 1	3+3 (SG 6)	Tumeur bien différenciée
Groupe 2	3+4 (SG 7 moins agressif)	Tumeur bien à moyennement différentiée
Groupe 3	4+3 (SG 7 plus agressif)	Tumeur moyennement différentiée
Groupe 4	4+4 (SG 8)	Tumeur peu différentiée
Groupe 5	SG 9 ou 10 (comprenant des cellules de grade 5)	Les cellules et la glandes sont tellement altérées qu'il n'y a plus de ressemblance avec la prostate normale

Tableau 2: Groupes pronostic ISUP 2014

2. Classification TNM

L'annexe n°1 correspond à la classification TNM (« Tumor, Node, Metastasis ») développée à la fois par l'AJCC (« American Joint Committee on Cancer ») et l'IUCC (« Union for International Cancer Control »)(28–30). Elle est fréquemment utilisée pour classer les types de cancer par leur localisation.

La classification se divise en trois catégories (Figure 12):

- Stade T : La tumeur est primitive. Elle comprend T0, T1a/b/c, T2a/b/c, T3a/b et T4. Les différents types sont triés selon le score de Gleason, le dosage du PSA et la quantité de tissu réséquée.
- Stade N : La tumeur a atteint des ganglions lymphatiques régionaux (=nodes). Elle comprend 4 types de stade N. Ils sont classés en fonction du type de ganglions atteints et de la taille des métastases ganglionnaires.
- Stade M : La tumeur présente des métastases à distance. Elle comprend M0 (aucune métastase) et M1a/b/c. Ils sont classés en fonction de la localisation des métastases.

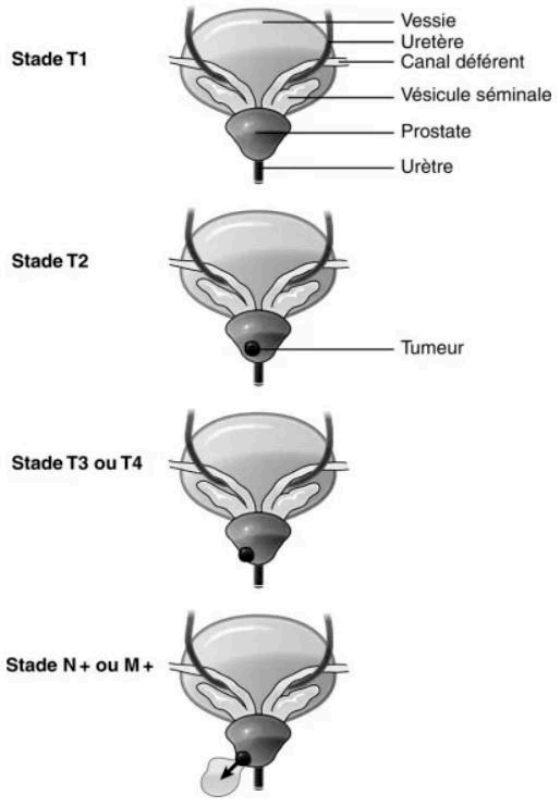


Figure 12: Localisation tumorale en fonction du stade TNM (AFU)

Cette classification permet au final de classer les types de CaP selon 4 stades d'après l'AJCC édition 2010 (31). Cette Classification repose sur le dosage de PSA (valeur seuil 10 ou 20ng/mL), le score de Gleason et la classification TNM. En résumé et de manière simplifiée, la classification correspond au Tableau 3 ci-dessous.

Stade AJCC	Stades TNM concernés	Interprétation
Stade I	T1, N0, M0, T2a	La tumeur reste localisée (elle peut être visualisée ou non à l'imagerie) et PSA<10ng/mL
Stade II (a/b/c)	T2b, T2c, N0, M0	La tumeur reste localisée (elle peutêtre visualisée ou non à l'imagerie) et PSA compris entre 10 et 20 ng/mL
Stade III (a/b/c)	T3a, T3b, N0, M0	La tumeur peut s'être étendue au niveau de tissus proches (glandes séminales, sphincter urétral, rectum, vessie), pas de valeur seuil de PSA
Stade IV (a/b)	T1/2/3/4 ; N et/ou M différent de 0	La tumeur s'est étendue au niveau des ganglions lymphatiques (IVa) ou s'est étendue sur d'autres parties du corps (ganglions lymphatiques, os ou organes éloignés)

Tableau 3: Stades selon classification TNM (AJCC édition 2010)

3. Classification de d'Amico

La classification dite de d'Amico permet d'évaluer au moment du diagnostic le risque de progression des tumeurs après traitement (risque de rechute à 10 ans). Elle tient compte du dosage de PSA total, du score de Gleason et du stade selon la classification TNM.

Cette classification se divise en trois catégories :

- Risque faible : PSA<10ng/mL et SG≤6 **ET** stade TNM T1c ou T2a
- Risque intermédiaire : PSA compris entre 10 et 20ng/mL **OU** SG7 **OU** stade TNM T2b
- Risque élevé : PSA>20ng/mL **OU** SG≥8 **OU** stade TNM T2c

Le bilan d'extension dépendra des catégories de risque de la classification de d'Amico. Si le risque est faible, il n'y aura pas d'examen complémentaire, l'IRM pelvienne est optionnelle mais souvent réalisée. Si le risque est intermédiaire ou élevé, une IRM pelvienne, une scintigraphie osseuse et un scanner abdomino-pelvien sont effectués.

F. Traitement du cancer prostatique résistant à la castration (CPRC)

Le cancer prostatique résistant à la castration (CPRC) se définit par une testostéronémie basse(< 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L) avec soit :

- Progression biochimique : trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50% au-dessus du Nadir (valeur la plus basse atteinte par le PSA après le traitement par radiothérapie/curiethérapie)avec un PSA > 2 ng/mL.
- Progression radiologique : définie par progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST (« Response Evaluation Criteria in Solid Tumours » (32)) pour les tissus mous OU définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse.

→ Une progression symptomatique seule n'est pas suffisante.

On différencie plusieurs groupes de patients en fonction des traitements reçus avant que celui-ci soit au stade de CPRC (traitement local puis récidive, docétaxel ou abiratérone dans le CaP hormonosensible) :

- Patients évoluant après traitement local :
  - Récidive biologique isolée (Critères de récidive biologique en Annexe 2) et traitée par hormonothérapie seule.
    - ➔ Peut évoluer en CPRC non métastatique (CPRCnm) après exposition à la suppression androgénique (SA).
  - Récidive sous forme de métastase
    - ➔ Peut évoluer en CPRCnm après exposition à la SA.

- Patient DE NOVO métastatique au stade hormonosensible, seront traités soit par SA seule, soit avec une combinaison SA et docétaxel, soit par combinaison SA et abiratérone si critère LATITUDE (33)défavorable.

La prise en charge du CRPC s'est nettement améliorée depuis quelques années. Elle a permis l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie et du pronostic des patients atteints de CPRC. Elle est, entre-autre, due à l'apport de nouvelles hormonothérapies. La survie globale d'un CPRC est évaluée à 36 mois, soit une survie doublée depuis les années 2000 (34). Les récepteurs aux androgènes restent une cible clé et le maintien de la suppression androgénique est donc nécessaire dans le cadre d'un CPRC.
Le CaP répond à l'inhibition de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Celle-ci continue de favoriser la progression de la maladie même si les taux d'androgènes sont bas voire indétectables Pour stimuler la croissance des cellules tumorales, le récepteur aux androgènes doit se fixer à l'ADN.

1. Acétate d'abiratérone

L'acétate d'abiratérone(AA) est une molécule inhibitrice sélective du CYP17. Cette enzyme est exprimée lors de la biosynthèse des androgènes au niveau des tissus tumoraux prostatiques, des testicules et des glandes surrénales. Elle est utilisée à une posologie de 1000mg par jour associée à 10mg par jour de prednisone.
L'AA à plusieurs indications dans le CaP(35). En effet, il peut être utilisé dans le cadre de CPRCnm à haut risque chez le sujet adulte. Il est également utilisé dans le cadre d'un CPRCm :

- Chez l'homme adulte asymptomatique ou pauci symptomatique après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels le patient est naïf de chimiothérapie (CT)(36).
- Chez l'homme adulte dont la maladie a progressé pendant ou après une CT à base de docétaxel(37).

2. Enzalutamide

L'enzalutamide est un inhibiteur des récepteurs aux androgènes. Cette molécule inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs. Elle permet donc d'empêcher leur fixation à l'ADN même en cas de surexpression ou dans les cellules résistantes aux anti-androgènes.
En diminuant la croissance des cellules prostatiques cancéreuses, cette molécule peut induire leur apoptose et la régression de la tumeur. Il n'y a pas d'activité agoniste sur les récepteurs aux androgènes.
L'enzalutamide est utilisée à la posologie standard de 160 mg par jour.

Il peut être utilisé dans le cadre de CPRCnm à haut risque chez le sujet adulte et dans le cadre d'un CPRCm :

- Chez l'homme adulte asymptomatique ou pauci symptomatique après échec d'un traitement par SA et pour lesquels le patient est naïf de CT(38).
- Chez l'homme adulte dont la maladie a progressé pendant ou après CT à base de docétaxel(39).

3. Chimiothérapie (CT)

La CT par docétaxel ou cabazitaxel a une place très importante dans la prise en charge du CPRCm. Cependant elle n'a aucune indication dans le traitement du CPRCnm en dehors d'un essai thérapeutique.
Ces deux molécules sont des agents antinéoplasiques de la famille des taxanes qui agissent en perturbant le réseau de microtubules dans les cellules. Elles favorisent l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et, en inhibant leur dépolymérisation, entraînent la diminution de tubuline libre et l'inhibition de la mitose cellulaire.

Le docétaxel est utilisé dans le CPRCm en association à la prednisone. Il représente le traitement standard du CPRCm. Le docétaxel, à une dose de 75mg/m² toutes les 3 semaines

associé à 10mg/j de prednisone, a montré l'amélioration de la survie par rapport au mitoxantrone dans le CPRCm(40) .

Cependant, comme les cellules tumorales deviennent résistantes à la thérapie à base de docétaxel, la progression de la maladie est inévitable, le cabazitaxel à une dose de 25mg/m² toutes les 3 semaines est le traitement de CT de deuxième ligne dans le CPRCm. Il a démontré une amélioration de la survie globale en comparaison à la mitoxantrone(41). Dans plusieurs études il a été démontré qu'une dose à 20mg/m² donne un résultat comparable au niveau de la survie globale et une meilleure tolérance. Ce qui permet, en fonction du rapport bénéfice/risque (fonction du patient, de son âge et de ses comorbidités potentielles), d'adapter la posologie des cures de cabazitaxel(42,43).

Le Tableau 4 ci-dessous, résume les recommandations de la CT dans les CRPm.

	Grade
La prise en charge du patient doit s'inscrire dans une approche multidisciplinaire.	
Chez les patients non métastatiques, la chimiothérapie n'est pas indiquée en dehors d'un essai thérapeutique.	
Chez les patients candidats à une chimiothérapie, le docetaxel à la dose de 75 mg/m² tous les 21 jours a montré un bénéfice significatif en survie globale.	
Le docetaxel améliore la qualité de vie, et le contrôle des douleurs chez les patients avec métastases osseuses symptomatiques.	
Chez les patients en progression après docetaxel, le cabazitaxel à la dose de 25 mg/m2 tous les 21 jours est le standard de chimiothérapie de deuxième ligne.	
Le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m2 tous les 21 jours est une option.	

Tableau 4: recommandations de la chimiothérapie dans le CPRCm(34)

4. Prévention des complications osseuses

Les complications osseuses dans le cadre d'un CPRCm surviennent dans les 2 à 24 mois suivant le diagnostic. Elles sont responsables d'une dégradation de la qualité de vie(34). Le but est donc de prévenir/retarder cette dégradation. Les traitements utilisés dans ce cadre sont les bisphosphonates et le dénosumab.

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse engendrée par une activité ostéoclastique. Ils ont un effet clinique sur les complications osseuses et les douleurs. L'acide zolédronique a montré une diminution de la durée médiane de survenue des complications osseuses du CPRCm. Il a également montré la diminution significative des marqueurs urinaires de l'activité de résorption osseuses avec bisphophonates vs placebo (44,45). La posologie standard recommandée est de 4 mg en injection IV toutes les 4 semaines. En raison de sa toxicité rénale, la dose peut être adaptée à l'âge et à la fonction rénale du patient.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui se lie fortement et spécifiquement au RANKL ce qui empêche l'activation du récepteur RANK (au niveau des ostéoclastes). Cette inhibition empêche la survie et la fonction des ostéoclastes. Cette molécule a montré une meilleure efficacité vis-à-vis de la prévention d'évènement osseux par rapport à l'acide zolédronique(46).

Ces deux molécules peuvent entraîner une ostéonécrose de la mâchoire. Ce risque est d'environ 1% pour une prise en charge d'environ deux ans tandis qu'il augmente à 4% pour 40 mois d'utilisation. C'est pour cela que dans cette indication, un bilan dentaire initial doit être effectué à l'instauration du traitement et la durée de prescription conseillée d'une de ces deux thérapies est de 24 mois (34). Il n'existe pas de données fiables pour une utilisation plus longue, il faudra donc évaluer le rapport bénéfice/risque pour prolonger la thérapie.

5. Traitement par radiopharmaceutiques

La radiothérapie interne sera détaillée dans la partie suivante de ce manuscrit : « Place de la médecine nucléaire dans le cancer de la prostate ».

II. Place de la médecine nucléaire dans le cancer de la prostate

La médecine nucléaire est une spécialité médicale impliquée dans le diagnostic, le suivi thérapeutique et le traitement du CaP.

On retrouve deux types d'outils diagnostic et de suivi thérapeutique :

- La TEMP (Tomographie émission monophotonique) : technique d'imagerie utilisant une source mono photonique
- La TEP (Tomographie émission positons) : technique d'imagerie utilisant une source bi photonique

Les images sont obtenues après l'injection d'un médicament radiopharmaceutique (MRP). Celui-ci est composé d'un précurseur d'intérêt (molécule, peptide, hormone) marqué à l'aide d'un radionucléide. La spécificité de ces différents vecteurs permet d'étudier le fonctionnement d'un organe ou une fonction métabolique particulière, on parle d'imagerie fonctionnelle. Un radionucléide seul peut également avoir une affinité pour un organe particulier et selon les radionucléides utilisés, un traitement curatif est possible, on parle alors de radiothérapie métabolique.

La définition de MRP est donnée dans l'article L.51121-1 du CSP : « Médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fin médicales ».

Cet article permet également de définir d'autres termes utilisés en radiopharmacie :

- Générateur : « tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ».
- Trousse : « toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ». Cette trousse est constituée de molécules avec un rôle de vecteur et d'excipient. Une fois conjuguée à un radionucléide, il devient MRP.
- Précurseur : « tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ».

Les MRP utilisés dans le cadre du CaP sont ^{18}F-choline, ^{18}F-fluciclovine,^{68}Ga-PSMA, ^{18}F-PSMA, ^{223}Radium, ^{177}Lu-PSMA.

A. Approche diagnostique

1. Scintigraphie osseuse (TEMP)

La tomographie par émission mono-photonique (TEMP) est une technique d'imagerie basée sur la détection de rayons gamma (γ) à l'aide d'une Gamma-caméra. Celle-ci, couplée à un scanner permet de superposer les images scintigraphiques et anatomiques.

Dans le cadre d'un bilan d'extension initial des cancers ostéophiles (dont fait partie le CaP), la scintigraphie osseuse après injection d'un dérivé de bisphosphonates couplé au ^{99m}Tc (Technetium 99 métastable) semble avoir une meilleure sensibilité que l'imagerie anatomique seule (47). Les phosphonates (^{99m}Tc-medronate (MDP) ou ^{99m}Tc-oxidronate (HDP)) liés au ^{99m}Tc sont capturés par les ostéoblastes et sont ensuite intégrés à la matrice osseuse. Cependant cet examen présente une mauvaise spécificité car l'absorption du radiotraceur n'est pas spécifique de la tumeur (ex : chirurgies, infections… peuvent entraîner des faux positifs).

2. L'imagerie TEP

La tomographie par émission de positons (TEP) utilise les propriétés des émetteurs β+, également appelés émetteurs de positons. Ces positons vont produire lors d'une réaction d'annihilation avec un électron, deux photons Gamma de 511 keV émis en coïncidence (émission de deux photons dans des sens strictement opposés).Cette technique est donc en général plus sensible que la TEMP et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses, du fait de l'émission de deux photons.

L'utilisation de la TEP permet une quantification absolue par obtention d'un volume d'intérêt (image en 3D) qui permet le calcul du SUV (« Standardized Uptake Value »).

$$SUV = \frac{Conc.radioactive\ dans\ le\ pixel\ en\ kBq/mL}{\frac{Activit\acute{e}\ inject\acute{e}e\ en\ kBq}{Poids\ patient\ \ en\ g}}$$

Les principaux émetteurs de positons utilisés dans l'imagerie TEP sont le ^{18}F (période radioactive environ 1,8 heures (48) et le ^{68}Ga (période radioactive environ 1 heure).

a) *Le ^{18}F-Fluorodésoxyglucose*

Le 2-désoxy-2-(^{18}F) fluoro-D-glucose ou ^{18}FDGest une molécule de glucose sur lequel est greffé un atome de fluor 18 en position 2 (Figure 13). Il met en évidence le métabolisme glucidique cellulaire. La cellule cancéreuse est fortement consommatrice en glucose via la glycolyse (effet Warburg). Le ^{18}FDG se retrouve internalisé dans la cellule par passage membranaire, il subit ensuite une phosphorylation par l'héxokinase et devient le ^{18}F-fluoro-

désoxyglucose-6-phosphate qui est piégé dans cette cellule. Cette molécule est éliminée après désintégration du ^{18}F en ^{18}O par passage au glucose-6-phosphate (échange de protons).

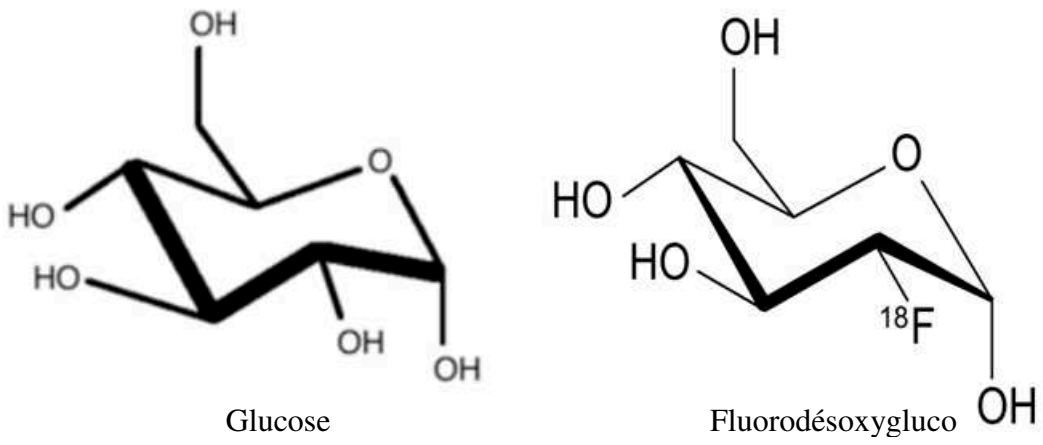


Figure 13: Molécules de glucose et ^{18}FDG

Le ^{18}FDG n'est que peu utilisé dans le CaP. En effet il existe une faible activité glycolytique car c'est un cancer à différenciation lente.

Cet examen entraine des :

- Faux positifs : par lésions inflammatoires ou infectieuses par exemple
- Faux négatifs : par une localisation proche des fixations physiologiques (hyperactivité à proximité de la prostate car excrétion par voie rénale donc le rapport signal/bruit est moins important) ; en cas d'hyperglycémie (diabète)

Cependant le ^{18}FDG peut avoir un intérêt dans le CaP métastatique peu différencié ou dans le suivi de différenciation des métastases osseuses dans le CaP hormonorésistant(49).

b) *Le ^{18}Fluorure de sodium*

La TEP au fluorure de sodium (^{18}FNa) permet d'observer l'activité de remodelage et de vascularisation osseuse (activité ostéoblastique). Le ^{18}FNa a une meilleure efficacité que la TEMP au ^{99m}Tc-Bisphosphonates(50).

Cependant, les inconvénients de ce MRP sont :

- le manque de performance dans les lésions osseuses lytiques
- la non utilité dans l'évaluation thérapeutique puisqu'une cellule ayant marquée au ^{18}FNa pourra continuer à marquer à celui-ci (51)
- la non détection d'atteinte tumorale non osseuse

c) *La^{18}F-choline*

La choline, substrat précurseur des phospholipides membranaires, marquée au ^{18}F (Figure 14) est incorporée aux phospholipides par phosphorylation via une choline kinase. La TEP-^{18}F choline permet de mettre en évidence l'hypermétabolisme lipidique des cellules tumorales. Dans ces dernières il ya augmentation du transport cellulaire et augmentation de l'expression de la choline kinase ce qui entraine donc une augmentation de la phosphorylation de la choline. Le ^{18}F-choline a une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le CaP pour la détection des lésions métastatiques osseuses chez les patients à haut risque (52).

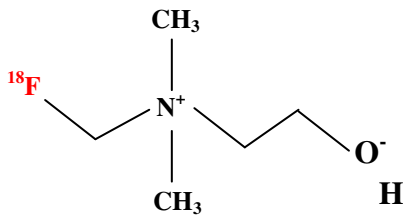


Figure 14: ^{18}F-choline

La TEP-^{18}F choline n'est pas un examen spécifique du CaP et peut être fixée par d'autres cellules (cancéreuses ou non). Elle est par exemple détectée dans la parathyroïde lors de certaines hyperparathyroïdies(53).

Cet examen, beaucoup moins onéreux que la TEP-^{18}FNa, ne montre pas de différence significative de sensibilité de détection des métastases osseuses en comparaison au ^{18}FNa(51). Puisque que la TEP-^{18}F choline permet en plus un bilan d'extension extra-osseux, cet examen est plus utilisé que le précédent.

La ^{18}F-choline n'est pas utilisée dans toutes les indications diagnostiques du CaP. Il y a bonne corrélation entre le signal et la taille du foyer tumoral si celui-ci est >5mm(54). Pour chaque indication, il est décrit si oui ou non elle a un intérêt :

- <u>Bilan d'extension initial</u> : elle peut être utilisée chez les patients à haut risque métastatique (Classification d'Amico) et en intention d'un traitement curatif (55).
- <u>Recherche d'une lésion intra prostatique primitive</u>: la société française de médecine nucléaire (SFMN) ne recommande pas son utilisation dans ce cadre (55) car elle peut mettre en évidence un adénome ou une inflammation prostatique(56). L'IRM est plus utilisée pour cela.
- <u>Rechute biochimique</u> : elle représente un intérêt majeur. La ^{18}F-choline est surtout utilisée pour l'exploration de récidives avec un PSA≥2ng/mL, mais un taux de doublement ≤6mois rend probable sa contribution chez les patients en récidive avec un PSA<2ng/mL(55). Elle est utile dans le choix des traitements pour les patients en rechute biochimique (57).
- <u>Évaluation de l'efficacité thérapeutique</u> : elle n'est pas indiquée dans le suivi de traitement des CaP résistants à la castration (55).

La Figure 15 représente deux images obtenues par TEP, effectuées chez le même patient atteint d'un CaP. La ^{18}F-Choline (image de droite) met en évidence une fixation physiologique au niveau du foie, des reins et de la vessie, mais on observe également une hyperfixation ganglionnaire et osseuse que ne met pas en évidence le ^{18}F-FDG (image de gauche).

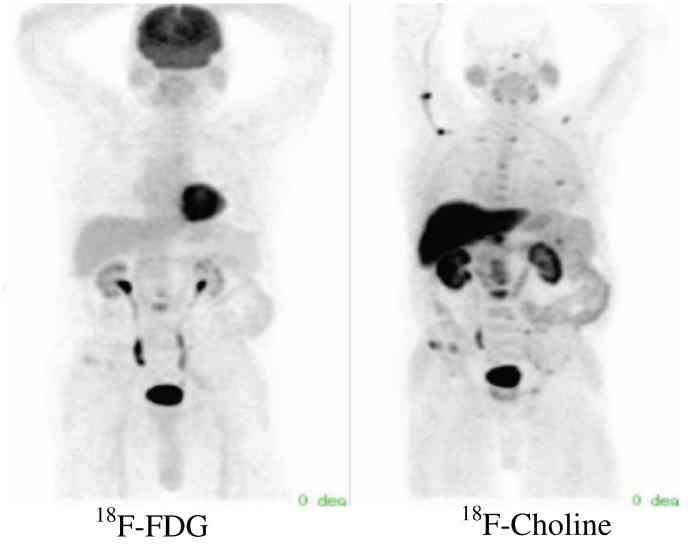


Figure 15: Exploration par TEP chez un sujet atteint de cancer de la prostate

d) *Le ^{18}F-fluciclovine (AXUMIN®)*

Le Anti-1-Amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylique acide (FACBC) ou ^{18}F-fluciclovine est un analogue de synthèse d'acide aminé (Figure 16). Il met en évidence l'hypermétabolisme des acides aminés dans les cancers via l'augmentation de la synthèse protéique et l'import d'acides aminés(58).

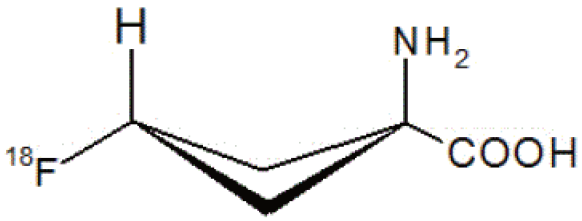


Figure 16: Molécule de ^{18}F-fluciclovine

La ^{18}F-fluciclovine (commercialisé en France depuis 2016) peut être proposée en alternative à la TEP-^{18}F-Choline(59) dans le diagnostic de la récidive du CaP (réascension biochimique)(60).Celui-ci est faiblement éliminé par voie urinaire ce qui lui permet de ne pas interférer lors du marquage prostatique comme cela peut arriver avec la ^{18}F-Choline. Il présente une bonne sensibilité dans les récidives biologiques mais a comme principal inconvénient d'entrainer des faux positifs lors d'hyperplasie bénigne de la prostate ce qui diminue sa spécificité (61,62).

e) *Le ^{68}Ga-PSMA et le ^{18}F-PSMA*

Dans le cadre de récidive du CaP, un traitement local agressif peut-être entrepris. Un défi majeur consiste à détecter la maladie à une valeur de PSA aussi faible que possible, pour que ce type de traitement présente de meilleurs résultats. Comme présenté dans la Figure 17, le taux de survie sans rechute biochimique dans le temps dépend de la valeur initiale du PSA avant même un traitement local agressif. Plus la valeur initiale de PSA est élevée, plus la survie diminue. Ceci nécessite des techniques d'imagerie plus spécifique/sensible que la TEP-^{18}F-choline ou la TEP-^{18}F-fluciclovine comme l'utilisation du ^{68}Ga-PSMA ou ^{18}F-PSMA.

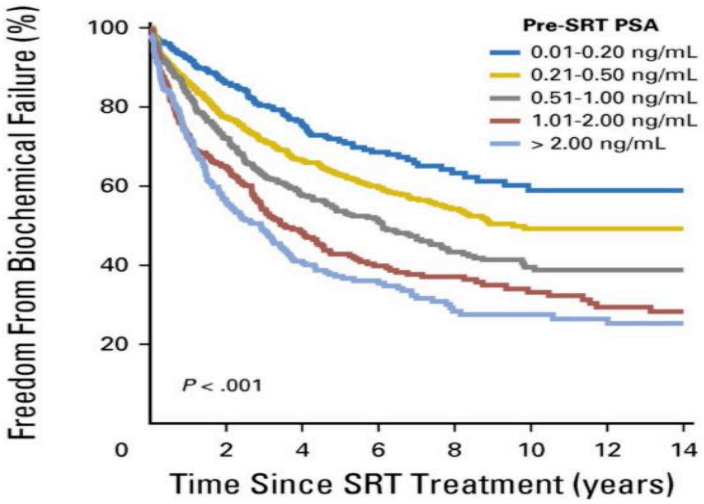


Figure 17: Survie sans rechute biochimique selon le dosage initial de PSA en fonction du temps (tendulkarjco 2016)

Le ^{68}Ga-PSMA sera détaillé ci-dessous car utilisé au CHRU de Tours.

Le Gallium (Ga) est un élément chimique de la famille des métaux (cf Annexe n°3). Le ^{68}Gaest un isotope radioactif qui émet des rayonnements β+ et entraine l'émission de deux photons γ de 511keV, utilisé en TEP. Sa période radioactive est d'environ68 minutes(48).Le ^{68}Ga est obtenu par filiation radioactive à l'aide d'un générateur dont l'élément père est le ^{68}Ge (Germanium) obtenu par cyclotron(Figure 18). Celui-ci est élué avec de l'acide chlorhydrique(HCl) pour former du chlorure de gallium ($^{68}Ga^{3+}$-$3Cl^{-}$).

$$^{68}\mathrm{Ge} \xrightarrow[\text{270,8 jours}]{\text{CE}} {}^{68}\mathrm{Ga} \xrightarrow[\text{68 minutes}]{\text{CE, }\beta+} {}^{68}\mathrm{Zn\ stable}$$

Figure 18: filiation radioactive du Gallium 68

Le chlorure de gallium ainsi élué peut être complexé à un agent de chélation, lui-même relié à une molécule vectrice. De nombreux agents chélateurs peuvent être utilisés pour le radiomarquage de métaux radioactifs comme : HBED ; NOTA ; DOTA ; NODAGA ; CDTA ; DTPA ; DFO…

Le PSMA est une enzyme transmembranaire (Figure 19) exprimée physiologiquement dans les glandes salivaires, lacrymales, l'intestin proximal, les reins, le foie, la rate, la vessie, dans les ganglions cœliaque. Cependant cette enzyme est largement surexprimée sur les membranes des adénocarcinomes prostatiques.

Plusieurs ligands du PSMA membranaires ont été décrits, PSMA-11, PSMA-1007, PSMA617 ou PSMAI&T qui se lient à différents sites de fixation au PSMA. Ils permettent de cibler spécifiquement les cellules surexprimant le PSMA. On utilise un peptide « linker » afin d'assembler le site de fixation au produit radioactif (ici le ^{68}Ga) qui a été chélaté.

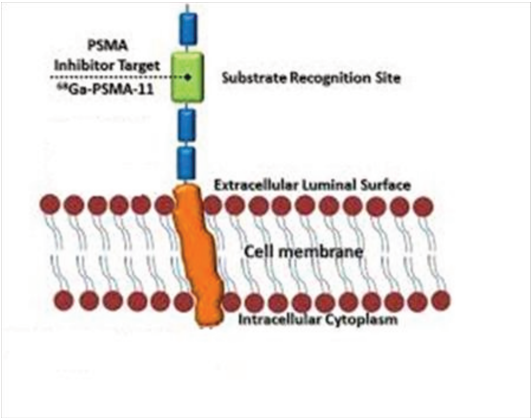


Figure 19: Site de reconnaissance des substrats du PSMA transmembranaire

Des études ont montré la supériorité de la TEP-PSMA par rapport à la TEP-^{18}F-choline dans le but de localiser les sites de récidives (63). Dans le Tableau 5 est présenté le taux d'examens positifs du ^{18}F-choline et du ^{68}Ga-PSMA en fonction de la concentration en PSA chez des patients en rechute biochimique. En résumé ce tableau montre la supériorité statistique de la TEP-PSMA par rapport à la TEP-choline pour des valeurs de PSA <2ng/mL (considérés comme des faibles taux).

PSA (ng/mL)	^{18}F-Choline	^{68}Ga-PSMA	*p*
<0,5	12,5%	50%	0,03
[0,5 ; 2]	36%	71%	0,02
>2	63%	88%	0,18
total	32%	66%	<0,001

Tableau 5: Taux d'examen positif en fonction du taux de PSA chez des patients en récidive biochimique (63)

Sur la Figure 20, un homme de 70 ans atteint d'un cancer de la prostate (Gleason 7), a été traité par radiothérapie et a présenté une augmentation des PSA jusqu'à 8,9ng/mL et un temps de doublement de 9,5 mois. L'examen TEP à la ^{18}F-Choline (image de droite) s'est révélé négatif, alors que le celui au ^{68}Ga-PSMA a montré une hyperfixation au niveau prostatique. Une biopsie ultérieure a confirmé une récidive locale.

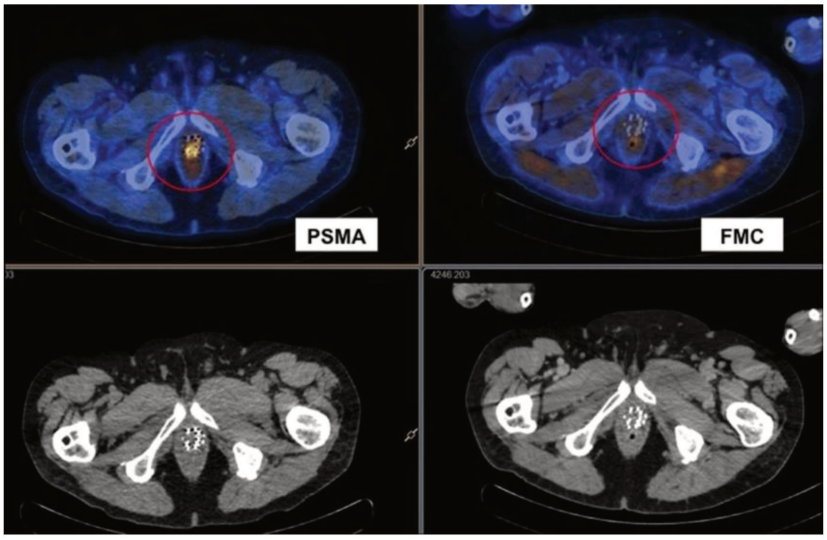


Figure 20: TEP-choline et TEP-PSMA d'un même patient traité par radiothérapie dans le cadre d'un cancer prostatique(72)

A ce jour en France le ^{68}Ga-PSMA n'est pas commercialisé sous forme de spécialité prête à l'emploi.

Ce MRP se compose :

- d'un chélateur appelé HBED sur lequel est greffé le ^{68}Ga ;
- d'un site de fixation au PSMA : le PSMA-11 (Figure 21) ;
- et d'un peptide linker pour joindre les deux extrémités.

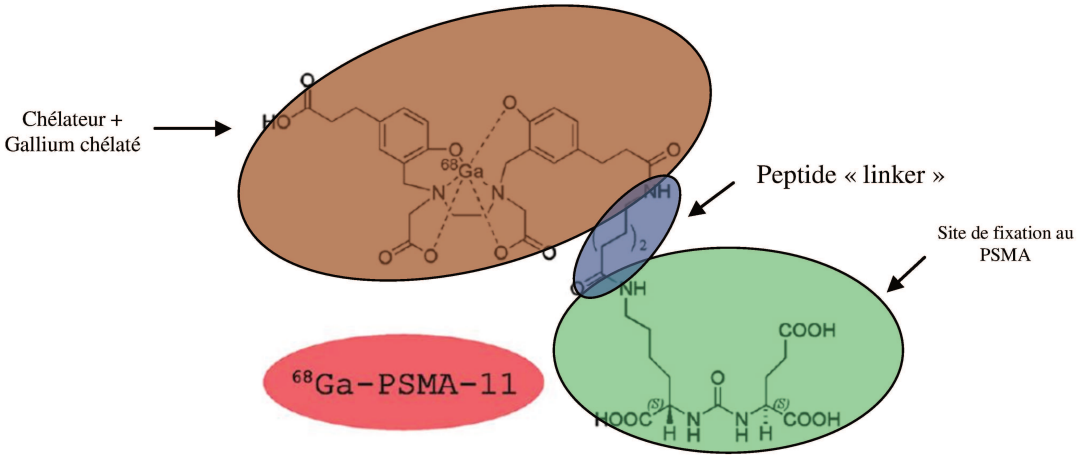


Figure 21: Molécule de ^{68}Ga-PSMA11

Le ^{68}Ga-PSMA n'a pas d'AMM mais est administré au patient après obtention d'une ATU nominative (ATUn) ayant pour critères d'octroi : « Examen de tomographie par émission de positons (TEP), après radiomarquage au ^{68}Ga et reconstitution pour la recherche de récidive locorégionale ou métastatique en cas de réascension de la concentration sérique du PSA ET si la TEP réalisée avec la fluorocholine (^{18}F) ou avec la fluciclovine(^{18}F) est négative chez l'adulte » (64).

Actuellement le ^{68}Ga-PSMA n'est effectué que sur quelques sites en France disposant à minima des locaux et équipements adéquats (enceinte blindée en ZAC, Zone à atmosphère contrôlée), d'un générateur de ^{68}Ga, d'un automate de synthèse et du matériel pour le contrôle qualité. Afin d'avoir l'autorisation de fabrication et de dispensation de ce dernier, le service de radiopharmacie a dû faire au préalable une demande d'autorisation auprès de l'ANSM (Dossier de Médicament Expérimental (DME)). Une fois le dossier accepté, le MRP est préparé extemporanément sur place.

B. Approche thérapeutique

La thérapie interne vectorisée, qui est une approche thérapeutique en médecine nucléaire, a pour but de provoquer une irradiation localisée des tissus à détruire en amenant au plus près la radioactivité de ces tissus.

Pour obtenir l'irradiation souhaitée à savoir une action ciblée sur les tumeurs et une toxicité limitée sur les tissus sains, il est nécessaire d'utiliser(65) :

- Une molécule vectrice spécifique de la zone à irradier
- Un rayonnement à faible rayon d'action afin de ne pas léser les tissus avoisinants l'ordre de quelques millimètres au maximum
- Une durée de contact entre le tissu et la radioactivité suffisamment longue

Les rayonnements utilisés en thérapie ne sont pas les mêmes que ceux utilisés en imagerie. Deux types de rayonnements ayant de plus faibles pouvoir de pénétration (comparés au rayonnement γ ou analogues comme les photons d'annihilation dérivant des β+) peuvent être utilisés en médecine nucléaire thérapeutique (Figure 22) :

- Rayonnement α : Faible pénétration, ne parcourt que quelques centimètres dans l'air et est arrêté par la barrière cutanée ou une feuille de papier
- Rayonnement β- : Pénétration limitée, ne parcourt que quelques mètres dans l'air et est arrêté par une feuille d'aluminium ou par des matériaux de faible poids atomique (plexiglas, …) ne pénètre pas en profondeur dans l'organisme (si la source n'est pas en contact direct).

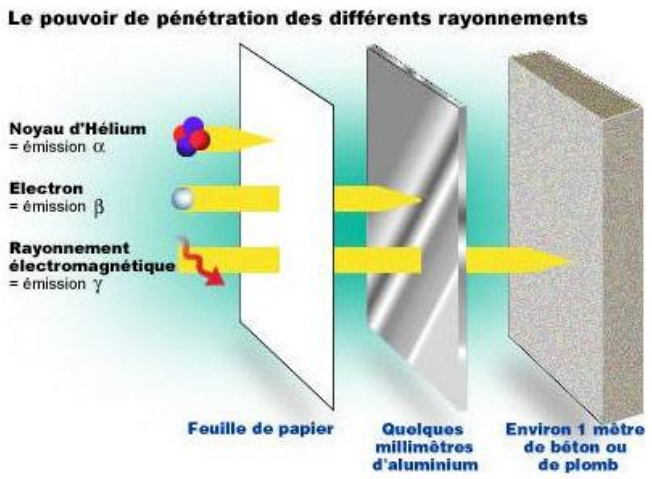


Figure 22: Pénétration de la matière des rayonnements ionisants (IRSN)

Les différents radio-isotopes utilisés dans la thérapie du cancer prostatique

En France dans le CaP, les différents radioisotopes utilisés en thérapie ayant une AMM ou étant disponible sous forme d'ATUn sont décrits dans le
Tableau 6ci-dessous :

Radionucléides utilisés en thérapie	Période radioactive	Types de rayonnements
^{153}Samarium	1,95 jour	β^-, γ
^{89}Strontium	50,7 jours	β^-
^{223}Radium	11,4 jours	α
^{177}Lutetium	6,71 jours	β^-, γ

Tableau 6: Radionucléides utilisés en thérapie dans le cancer prostatique

a) *Le ^{153}Samarium*

Le Samarium (Sm) est un élément chimique de la famille des métaux (cf Annexe n°3).Le ^{153}Sm est un radioisotope émettant des rayonnements β^-(béta moins) avec un parcours moyen de 0,5mm (65) et des rayonnements γ. Sa période radioactive est d'environ 2 jours(48).

Le ^{153}Sm-lexidronam-pentasodium (commercialisé sous le nom de spécialité Quadramet®) est indiqué dans le « traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les bisphosphonates marqués au ^{99m}Tc à la scintigraphie osseuse » avec présence de métastases ostéoblastiques ayant été prouvée préalablement par ^{99m}Tc marqué aux bisphosphonates. Cette indication n'est pas restreinte au seul CaP, il peut être utilisé dans le cancer du sein ou du poumon(66).

b) *Le ^{89}Strontium*

Le Strontium (Sr) est un élément chimique de la famille des métaux (cf Annexe n°3).Le ^{89}Sr est un radioisotope émettant des rayonnements β^-avec un parcours moyen de 2mm (65). Sa période radioactive est d'environ 50 jours (48).

Le chlorure de ^{89}Sr (Métastron®) est « utilisé comme adjuvant ou comme alternative à la radiothérapie externe dans le traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate chez les patients en échec de l'hormonothérapie » avec présence de métastases ostéoblastiques ayant été prouvée préalablement par ^{99m}Tc marqué aux bisphosphonates(67).

Avec une ASMR inexistante dans la prise en charge des douleurs métastasiques osseuses liées au CaP en échec de l'hormonothérapie, le ^{89}Sr conserve un intérêt chez les patients atteints d'un CaP métastatique hyperalgique en échec de l'hormonothérapie et dont les douleurs ne sont pas contrôlées par les opioïdes(68).

Une étude a montré une efficacité antalgique comparable entre le ^{153}Sm et le ^{89}Sr chez des patients atteints d'un CaP(69). Ces deux MRP induisent une diminution des douleurs d'environ 60% chez les patients atteints de métastases osseuses douloureuses. L'amélioration est retardée (de une à trois semaines de délai après la cure) et se prolonge jusqu'à 24 semaines puis diminue pour voir la réapparaitre les douleurs(65).

c) *Le ^{223}Radium*

Le Radium (Ra) est un élément chimique de la famille des métaux (cf Annexe n°3).Le ^{223}Ra est un radioisotope émettant des rayonnements α (alpha) avec un parcours moyen de 50µm (65). Sa période radioactive est d'environ 11 jours (70).

Le dichlorure de ^{223}Ra (Xofigo®) a une structure proche du calcium qui va se fixer préférentiellement au niveau de l'os. Il est utilisé en « monothérapie ou en association avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) ». Il est indiqué chez les patients dans le traitement du CPRCm symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPRCm ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPRCm disponibles (70).

Une étude de phase III (71) a montré une amélioration de la survie et de la tolérance à long terme dans le traitement du CPRCm au niveau osseux en comparaison à un placebo.

d) *Le ^{177}Lutecium*

Le Lutécium (Lu) est un élément chimique de la famille des métaux de transition (cf Annexe n°3).Le^{177}Lu est un radioisotope émettant des rayonnements β- et γ. Sa période radioactive est d'environ 6,7 jours (48).

Au cours des dernières années, l'approche théranostique dont le but principal est d'assurer une thérapie personnalisée, a connu un essor important en médecine nucléaire. La théranostique (Figure 23) est définie comme l'utilisation combinée :

- d'un examen diagnostique identifiant une cible à l'aide d'un vecteur (ligand) marqué à un isotope émetteur de rayons gamma soit directement soit après émissions de positons ;
- et d'une radiothérapie interne vectorisée (RIV) utilisant le même vecteur mais couplé à un radioisotope à visée thérapeutique (β- ou α).

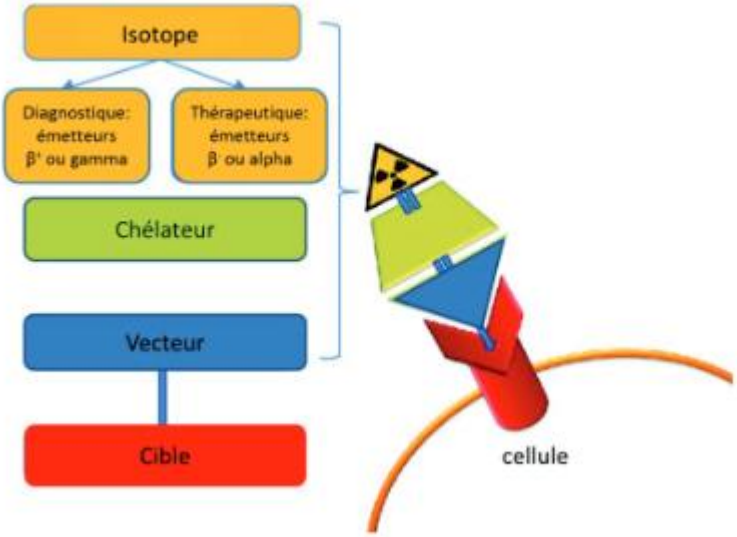


Figure 23 : Schéma explicatif du concept de théranostique

<u>Le PSMA répond à cette définition : à visée diagnostique couplé au ^{68}Ga puis à visée thérapeutique couplé au ^{177}Lu.</u>

La RIV utilisant le PSMA marqué au ^{177}Lu est une nouvelle approche thérapeutique prometteuse pour traiter le cancer de la prostate métastatique. Ce traitement spécifique aux tumeurs est dirigé contre l'antigène membranaire spécifique de la prostate, qui est surexprimé dans les cellules cancéreuses de la prostate. L'étude VISION, étude de phase III (internationale, prospective, ouverte, multicentrique, randomisé) achevée en mai 2021 a portant sur le ^{177}Lu-PSMA-617, a été menée auprès de patients atteints d'un CPRCm. L'ajout de ^{177}Lu-PSMA-617 au traitement de référence chez ces patients, après une inhibition de la voie du récepteur des androgènes et une chimiothérapie, a prolongé la survie globale (15,3 mois vs 11,3) et la survie sans progression radiographique tardive (8,7 mois vs 3,4).

Le ^{177}Lu-PSMA est indiqué en 3ème ligne de traitement d'un CPRCm après :

- Anti-androgènes de 2^{ème}génération (enzalutamide ou abiratérone)
- **Et** au moins 1 ligne de CT par taxane (au moins 2 cycles)
- **Ou** si 2^{ème}ligne de taxane contre-indiquée ou refusée par le patient
- **Même si** traitement par radium-223 auparavant

Le ^{177}Lu-PSMA qui fait l'objet de ce travail de thèse sera décrit en 3^{ème}partie de ce manuscrit.

III. Radiomarquage du ^{177}Lu-PSMA I&T au CHRU de Tours

A. Contexte

La TEP au^{68}Ga-PSMA étant disponible depuis mai 2019 et dans le cadre du développement de l'offre de soin en Radiothérapie interne vectorisée au CHRU de Tours, oncologues, urologues, radiothérapeutes et médecins nucléaires ont été demandeurs de la mise à disposition du -PSMA afin de pouvoir disposer du couple théranostique dans le « Cancer de la prostate résistant à la castration avec inefficacité ou intolérance de la chimiothérapie et/ou de l'hormonothérapie de dernière génération »(72).

Or en France, au début de ce travail (début 2021), le ^{177}Lu-PSMA n'est pas commercialisé sous forme de spécialité mais est uniquement disponible via une ATUn. Il s'agit d'une procédure française permettant à certaines catégories de malades d'utiliser des médicaments n'ayant pas encore été mis sur le marché. Elle concerne un seul malade nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur. Par conséquent, ce médicament n'est pas disponible prêt à l'emploi, il faut donc procéder à un radiomarquage in situ.

Une autorisation préalable par l'ANSM est nécessaire pour avoir le droit de produire ce radiopharmaceutique au sein de la radiopharmacie. Après évaluation d'un document type « DME »(dossier du médicament expérimental)incluant notamment le résultat de trois lots de validation dans des conditions standards de production.

Cependant le 30 novembre 2021, avec une mise en application le 01 décembre 2021, est publiée une ATUc (ATU de cohorte) permettant ainsi de disposer de ^{177}Lu-PSMA en commande prêt à l'emploi chez le fournisseur AAA. Ce travail ayant été effectué avant cette publication, la description du travail s'appuie sur les données de l'ATUn et non de l'ATUc.

B. Objectifs

L'objectif premier de ce travail a été d'évaluer la faisabilité de la mise en place du radiomarquage du PSMA au ^{177}Lu au sein de la radiopharmacie du CHRU de Tours :

- Recherche bibliographique d'une méthode de marquage et de contrôle qualité, si possible avec les moyens et équipements déjà disponibles au CHRU de Tours.
- Recherche des différents fournisseurs de réactifs et matières premières.
- Gestion et mise en place d'un marquage chimique avec un radionucléide à émission β- à longue demi-vie (radioprotection, gestion des déchets radioactifs…).

Dans un deuxième temps l'objectif a été de faire des essais de radiomarquage associés au contrôle qualité du produit fini afin d'envisager de produire par la suite 3 lots pour le dossier type DME pour validation du process par l'ANSM.

C. Matériel

1. Locaux et équipements

Les locaux doivent assurer la radioprotection du personnel et la stérilité de la préparation. Pour ce faire, ils doivent répondre à différentes normes décrites dans les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), à des décisions établis par l'Autorité de Sureté Nucléaire (ASN), et à des décrets et arrêtés ministériels relatif à l'emploi des radionucléides (Article 9 de l'arrêté ministériel du 16 janvier 2015).

Le radiomarquage a été effectué dans une enceinte dite « haute énergie » (verre au plomb de 130mmd'épaisseur) MEDI 5000 (Medisystem®) classe B en dépression (environ 200 pascals) placée dans une salle dépressurisée (-1 Pascal) de classe C (ZAC).

Figure 24 : Hotte blindée utilisée pour le marquage de ^{177}Lu

A l'intérieur de l'enceinte, le radiomarquage du ^{177}Lu-PSMA I&T est effectué à l'aide de l'automate mini AllInOne® (mini AIO) (Figure 24, Figure 25) du laboratoire Trasis. Celui-ci est relié informatiquement au logiciel de synthèse Supervision Trasis permettant de piloter la séquence de production du ^{177}Lu-PSMA I&T. Chaque synthèse nécessite l'emploi d'une cassette à usage unique qui se fixe sur l'automate ainsi que des consommables à usages uniques. De même, un kit de réactifs comprenant notamment la solution tampon ainsi un flacon de précurseur de PSMA I&T doivent être utilisés.
Le flacon terminal recueillant le produit fini est placé sous une mini hotte à flux laminaire (qui est elle-même placée dans le l'enceinte blindée MEDI5000®) afin que la filtration stérilisante finale se fasse en classe A.

Figure 25: Automate miniAIO® de chez Trasis®

2. Réactifs pour le radiomarquage

a) *^{177}Lutecium*

Le ^{177}Lu est un radionucléide ayant comme propriétés physiques :

- L'émission de 3 Particules β- : E βmax = 176keV, 384 keV, 498 keV(48)
  - De moyenne énergie permettant le traitement des métastases, cancer primaire.
  - De pénétration tissulaire faible < 2 mm : diminue les effets négatifs sur tissus.
- L'émission de 2 particules γ: E γ= 113 keV, 208 keV(48)
  - De faible énergie permettant de diminuer l'irradiation externe (isolement limité) mais détectable avec la TEMP.

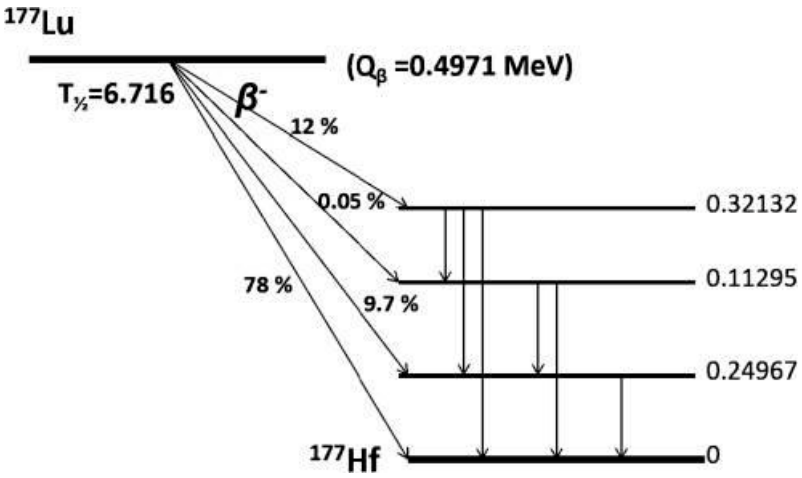


Figure 26: Schéma de décroissance radioactive du ^{177}Lu (73)

Il existe deux méthodes de production du ^{177}Lu :

- <u>La méthode directe (</u>Figure 27 : Méthode de production directe du ^{177Lu}):
  - Méthode : irradiation d'une cible enrichie de ^{176}Lu dans un flux de neutrons thermique conduisant à l'émission de photons et la formation de ^{177}Lu mais aussi de ^{177}Lu métastable (^{177m}Lu) à hauteur de 0.1% (73).
  - Rendements de production relativement bons ce qui est dû à une bonne section efficace[2] (2090 Barns) du ^{176}Lu.
  - L'inconvénient de cette méthode est la formation du ^{177m}Lu ayant pour période radioactive environ 160 jours imposant une gestion des déchets radioactifs très contraignante.

[2]La section efficace est la probabilité d'interaction d'une particule. Elle est exprimée en unité de surface (Barn = 10^{-28}m²).

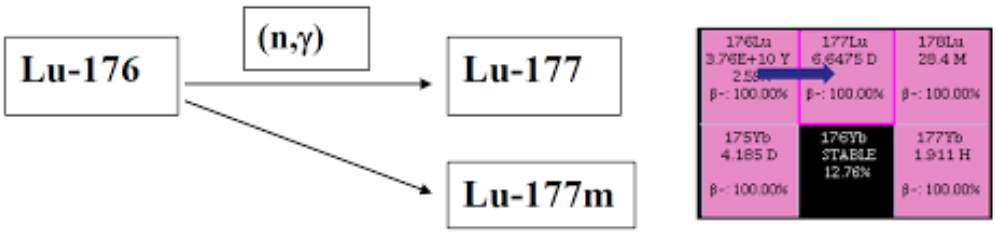


Figure 27 : Méthode de production directe du ^{177}Lu

- <u>La méthode indirecte</u> (Figure 28):

  - Méthode : irradiation d'une cible enrichie de ^{176}Yb (Ytterbium) dans un flux de neutrons thermique conduisant à l'émission de photons et la formation de ^{177}Yb puis par désintégration β- on obtention du ^{177}Lu (n.c.a)[3] aussi appelée EndolucinBeta®. Une séparation du ^{177}Yb et du ^{177}Lu est effectuée par chromatographie d'extraction (74).
  - Les avantages et inconvénients de cette méthode sont les suivants :
    - Mauvais rendement de production : qui est du à la section efficace qui est beaucoup plus faible pour le ^{176}Yb (2,5 Barns) que pour le ^{176}Lu (2090 Barns)(73).
    - La méthode de séparation et de purification afin d'obtenir le ^{177}Lu sans le ^{177}Yb est un process complexe.
    - Cette méthode de production est donc plus couteuse en comparaison à la méthode directe.
    - Mais permet une gestion des déchets plus facile en laboratoire car il n'y a production de ^{177m}Lu qu'à hauteur de 10^{-5}%(73).

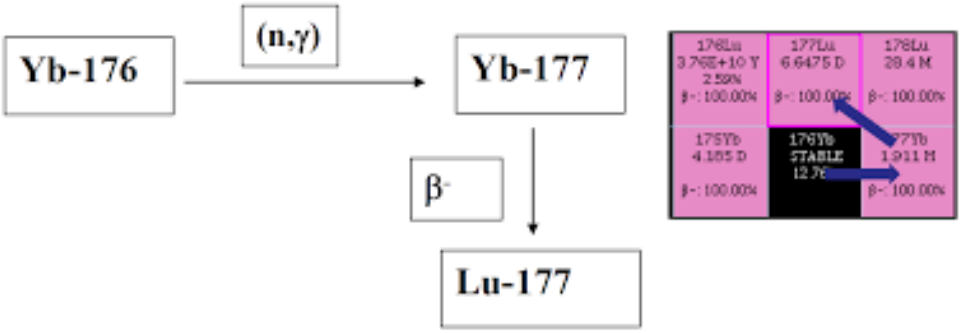


Figure 28: Méthode de production indirecte du ^{177}Lu

Ces méthodes de production nécessitent des infrastructures possédant un réacteur à flux de neutrons thermiques. Le ^{177}Lu est donc fabriqué hors site et est livré à la radiopharmacie sous forme de chlorure de lutécium ($^{177}LuCl_3$).

[3]N.c.a = non carrier added (sans entraineur ajouté)

Le Fournisseur qui permet d'obtenir le $^{177}LuCl_3$sans ^{177m}Lu est le laboratoire IASON sous le nom commercial d'EndolucinBeta®. Celui-ci propose une livraison jusqu'à 7 jours après la date de fabrication avec une péremption maximale à 9 jours suivant la date de fabrication.1mL de solution correspond à 40GBq de $^{177}LuCl_3$ (soit 10µg de $^{177}LuCl_3$) ce qui correspond à une activité spécifique (AS) de 4110GBq/mg.

b) *Peptide/Vecteur :*

Plusieurs vecteurs ont été développés (Figure 29):

- Le PSMA 11 : peptide utilisé en France dans le cadre de l'Autorisation d'Accès Compassionnelle [4] (AAC) du TEP au ^{68}Ga-PSMA avec protocole d'utilisation thérapeutique (PUT). Il présente un pont Glu-CO-Lys permettant la jonction entre le chélateur HBED et le motif de liaison au PSMA.

- Les PSMA I&T (également appelé PSMA-1) et PSMA 617 : deux vecteurs développés avec un pont Lys-Urea-Glu permettant la jonction entre le chélateur DOTA et le motif de liaison au PSMA. Les deux peptides ont une affinité pour le PSMA, et une biodistribution (absorption important dans les reins, glandes lacrymales, salivaire et intestin) comparable (75). Le MRP développé ci-après est du ^{177}Lu-PSMA I&T (Figure 30) car c'est celui autorisé par l'ANSM dans le cadre de l'ATUn.

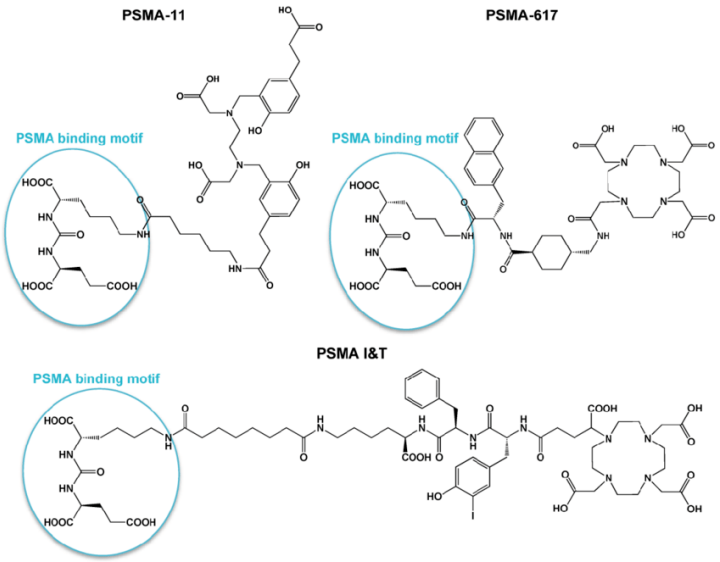


Figure 29: Trois types de vecteur de liaison au PSMA utilisé en médecine nucléaire

[4] Anciennement ATUn

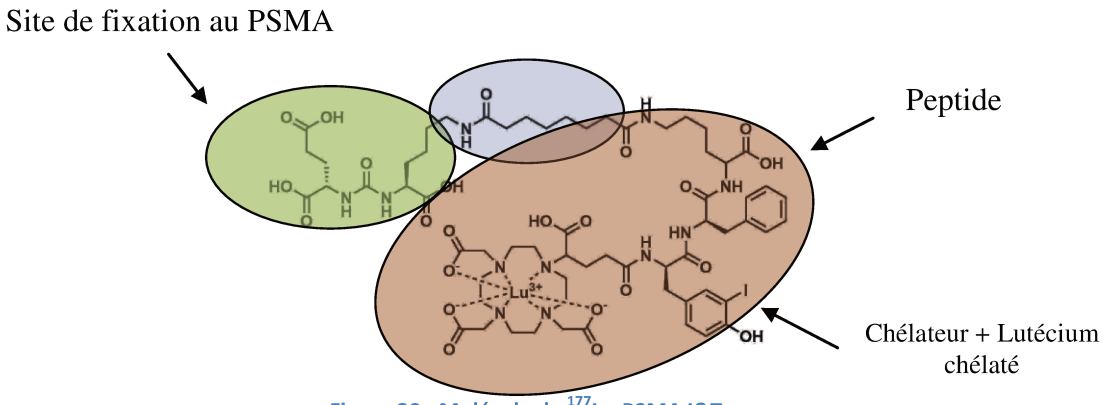
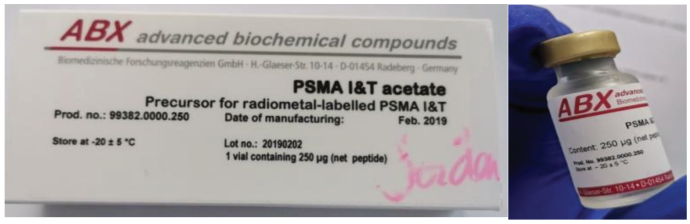


Figure 30 : Molécule de ^{177}Lu-PSMA I&T

Dans le cadre de l'ATUn autorisé par l'ANSM, le précurseur avant marquage au ^{177}Lu est fourni par le laboratoire ABX.



c) *Consommables*

Les consommables nécessaire à la production du ^{177}Lu-PSMA I&T sont :

- Kit Trasis® de consommables (Figure 31, image de gauche) contenant :
  - Un ensemble de matériels nécessaire à la collecte du produit final : flacon de produit final stérile étiqueté ; filtre stérilisant 0.22µm hydrophile; évent stérile ; aiguille sans métaux.
  - Un composant de déchets : flacon de déchet étiqueté ; évent stérile.
  - Un ensemble de réactifs : tampon ascorbate, eau ultrapure, seringue de 2mL, aiguille 20G, poche de sérum physiologique 50mL.

- Cassette de synthèse adaptable sur le miniAIO (Figure 31, image de droite) contenant l'ensemble du matériel nécessaire à la séquence de production du ^{177}Lu-PSMA I&T pré-enregistrée.

Figure 31: Kit réactifs et cassette Trasis nécessaire pour synthèse ^{177}Lu-PSMAI&T

3. Équipements et matériels nécessaires pour le contrôle qualité

Afin de garantir la conformité du MRP marqué au ^{177}Lu, différents contrôles qualité sont nécessaires.

a) *CLHP*

Le matériel utilisé pour le contrôle en CLHP (chromatographie liquide haute performance) est :

- Une CLHP« Dionex Ultimate 3000® »avec un détecteur UV associé à un radiochromatographe Bioscan® pour la détection du signal radioactif. Une colonne en phase inverse (thermoscientific synchronis aQ® 250mmx4,6 avec un diamètre interne de 5µm)a été utilisée conformément à la littérature(76).
- Une seringue de 50µL en verre pour rincer la boucle d'injection et injecter le produit final
- Une interface informatique (Chromeleon®) permettant l'analyse des signaux

b) *CCM*

Le matériel utilisé pour le contrôle en CCM (chromatographie sur couche mince) est un radiochromatographe Dionex, la même interface informatique (Chromeleon) utilisée pour la CLHP, une cuve pour chromatographie ainsi que des bandelettes en silice iTLC-SG.

c) *pH*

Le pH est analysé sur des bandelettes (Supelco MQuant®) avec un range de [4 ; 7].

d) *Spectro-gamma*

Un certificat de lot garantissant une pureté radio nucléidique (PRN) [5]>99% est fourni lors de la livraison du ^{177}Lu. C'est pourquoi le contrôle du spectre gamma n'est pas effectué au CHRU.

e) *Endotoxines*

La recherche d'endotoxines se fait grâce à un spectrophotomètre, l'Endosafe nexgen-PTS™ (Figure 32). L'ensemble des consommables « endotoxines free » sont fournis :

- Cartouches PTS et LAL Reagent Water ;
- Tubes de dilution type « endotoxin free » ;
- 2 Cônes stériles dédiés de 200µL et 1 cône stérile 1000µL.

Figure 32: Dispositif de contrôle des endotoxines

f) *Contrôle bactériologique (stérilité)*

Afin de vérifier la stérilité du produit final, 3mL de ce dernier sont incubés dans 2 milieux de culture, trypcase soja (TSB-T) et un milieu thioglycolate (THIO-T) à température ambiante à dans une étuve à 37°C.

D. Méthode

1. Paramètres influençant le radiomarquage au ^{177}Lu

Le^{177}Lu étant un métal, le radiomarquage repose sur une chimie de complexation (ou de coordination). Cette complexation s'effectue grâce à une forme chimique du ^{177}Lu favorable au radiomarquage : le chlorure de lutécium ($^{177}Lu^{3+}$, $3Cl^{-}$). Le ^{177}Lu est greffé au peptide par des liaisons de coordinations aux amines et/ou carboxylates.

[5] Pureté radionucléidique : correspond à la radioactivité du radionucléide recherché par rapport à la radioactivité totale (exprimé en pourcentage).

Le radiomarquage présente quelques difficultés :

1) **Impuretés métalliques** : Tous les métaux potentiellement présents lors du marquage peuvent entrer en compétition avec le ^{177}Lu pouvant entrainer une diminution du rendement de marquage. Pour contourner cette difficulté des aiguilles sans métaux sont utilisées sur l'ensemble du process de production.

2) **Le pH** : pour que la réaction se produise entre le chélateur (DOTA) et le ^{177}Lu (métal), le pH du milieu réactionnel doit se situer entre 4 et 8.

En effet, un pH trop acide favorise la formation de « acide carboxylique » (-COOH) alors que c'est la forme carboxylate (COO^-) qui est favorable au marquage (Figure 33) :

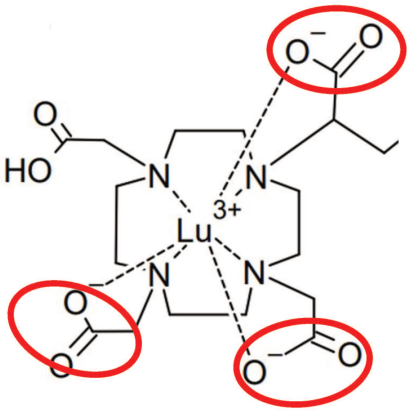


Figure 33: Lu^{3+}chélaté au DOTA du peptide grâce aux fonctions COO^-

De plus, un pH trop basique entraîne l'oxydation du$^{177}Lu^{3+}$sous forme Lu(OH) ou $Lu(OH)_2$ non favorables au marquage(Figure 34).

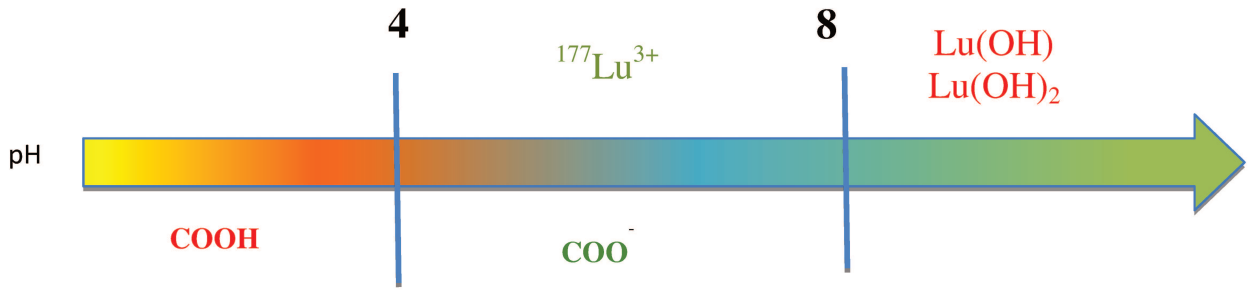


Figure 34: Différentes formes chimiques en fonction du pH

2. Synthèse du ^{177}Lu-PSMA I&T

La méthode de marquage qui a été utilisée a été décrite par A Sørensen et al. “Automated synthesis of ^{68}Ga/ ^{177}Lu-PSMA on the TrasisminiAllinOne”(76).Le schéma global de synthèse est représenté Figure 35. Le flacon de précurseur (peptide) reconstitué est connecté au flacon de $^{177}LuCl_3$ qui est lui connecté au réacteur. Le réacteur est relié au flacon terminal par un filtre 0,22µm.

La synthèse se passe en plusieurs étapes :

- 1ere étape : le ^{177}Lu est transféré dans le réacteur
- 2eme étape : le flacon contenant initialement le ^{177}Lu est rincé avec la totalité du peptide préalablement reconstitué.
- 3eme étape : cette solution (peptide + ^{177}Lu restant dans le flacon) est transférée jusqu’au réacteur.
- 4eme étape : phase de radiomarquage par chauffage
- 5eme étape : phase de formulation par transfert du produit vers le flacon terminal, rinçage du réacteur puis ajout dans le flacon terminal de sérum physiologique stérile.

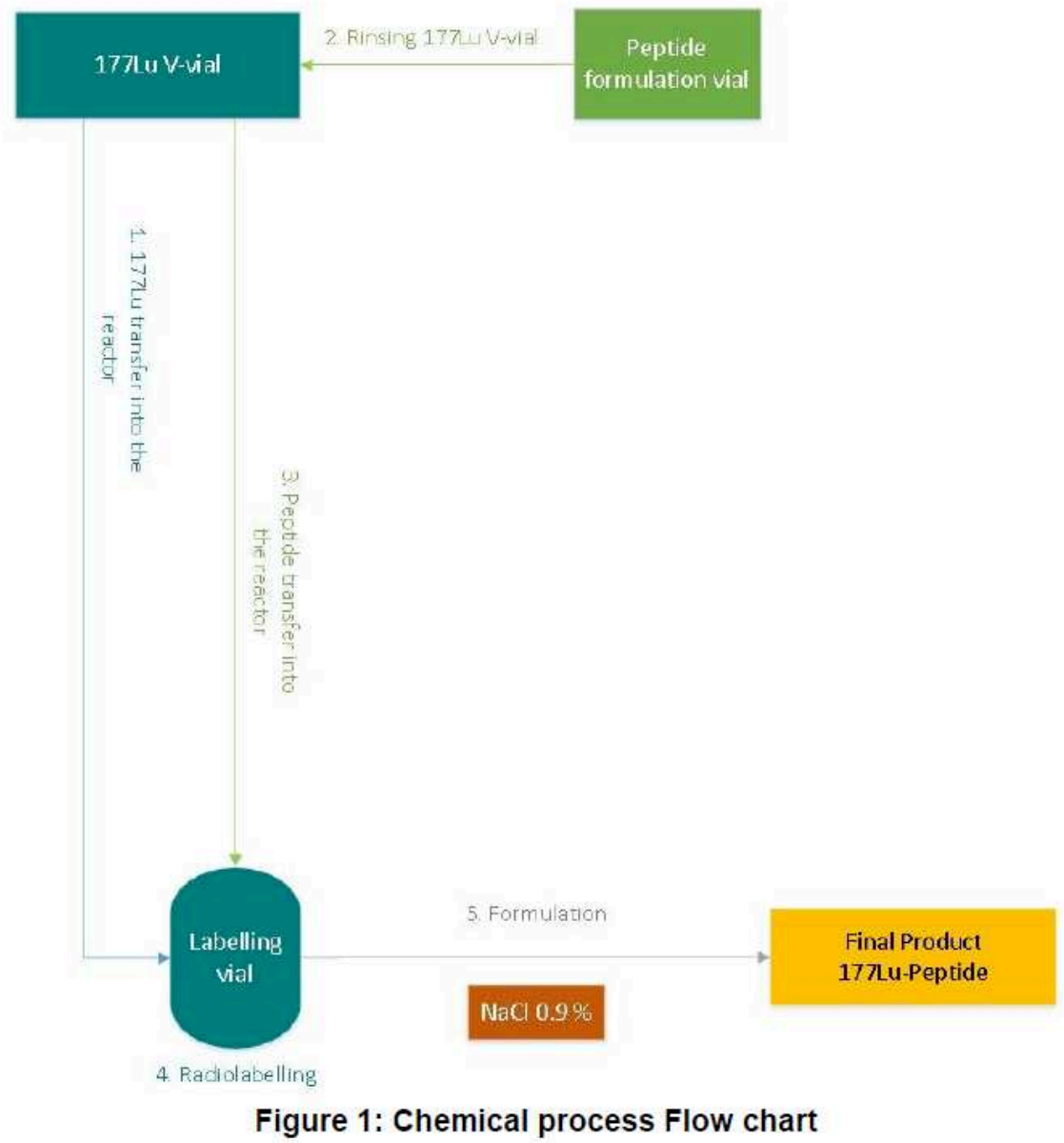
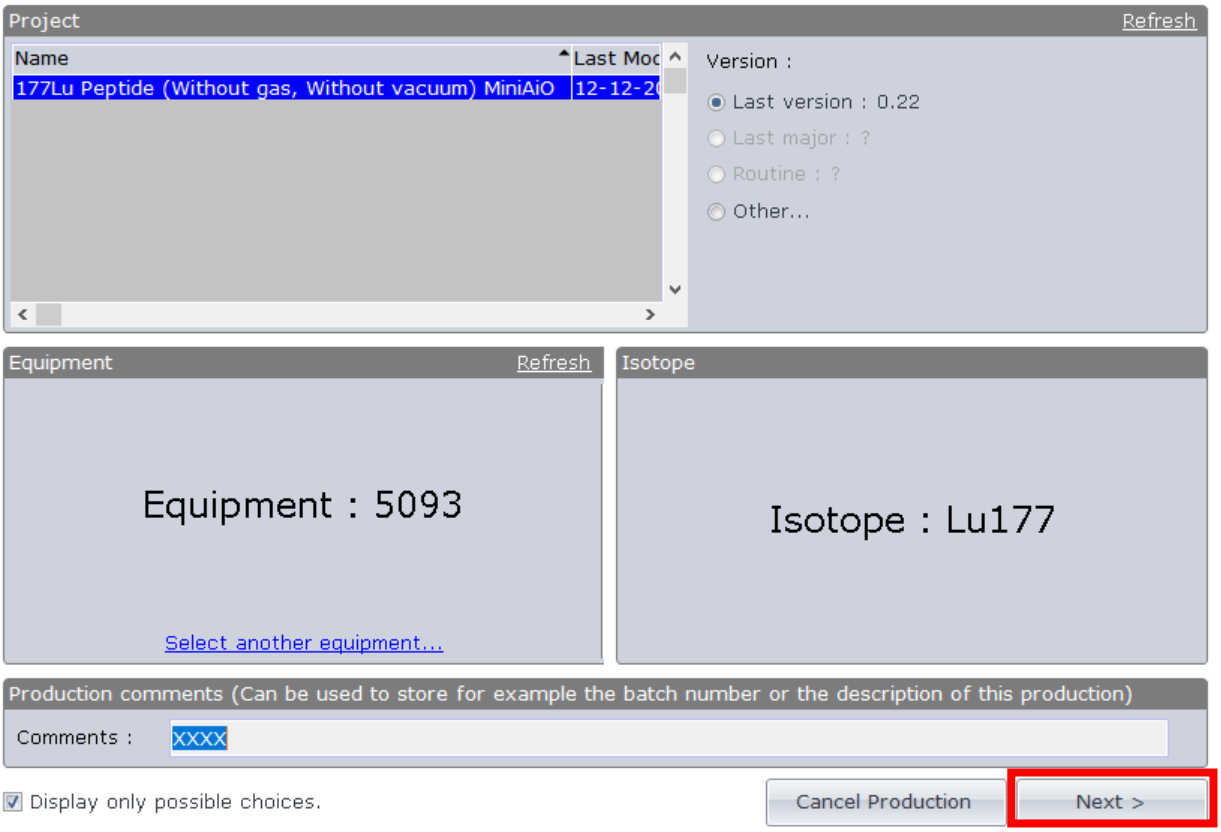


Figure 35: Résumé de synthèse du ^{177}Lu-PSMA I&T

La séquence informatique de fabrication du ^{177}Lu-PSMA a été obtenue grâce au laboratoire Trasis.

Lancement de la séquence :

- Après nettoyage de l'enceinte blindée, la séquence de fabrication « ^{177}Lu peptide MiniAIO »reliée au miniAIO est sélectionnée.
- On procède à l'enregistrement du numéro de lot de notre essai
    - Exemple : Lu-PSMA20210812/01



Placement de la cassette à usage unique :

- La cassette est placée en s'aidant du schéma de montage de l'onglet « Visualisation » : chaque robinet de la rampe a un N° (de 1 à 12).

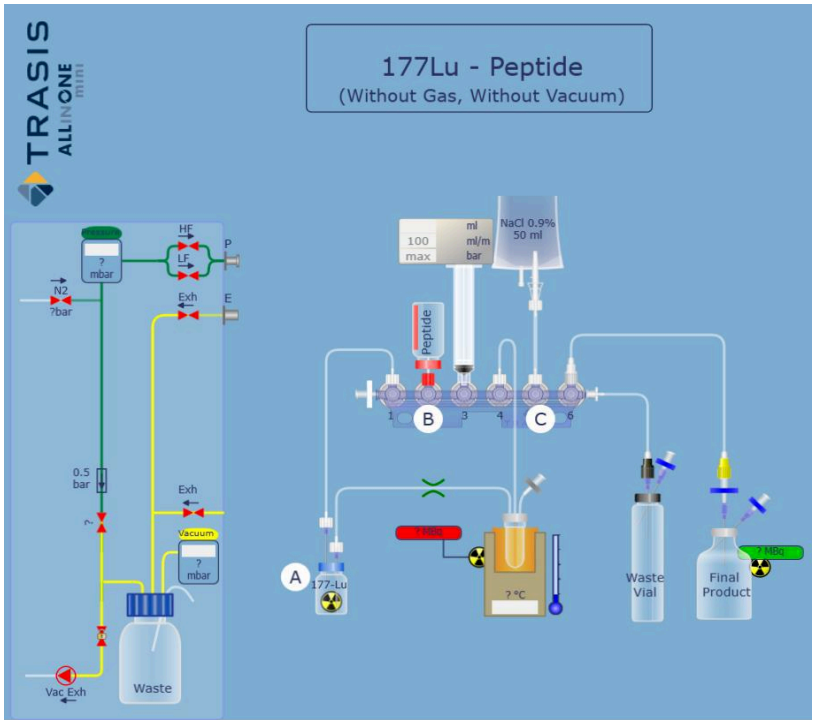
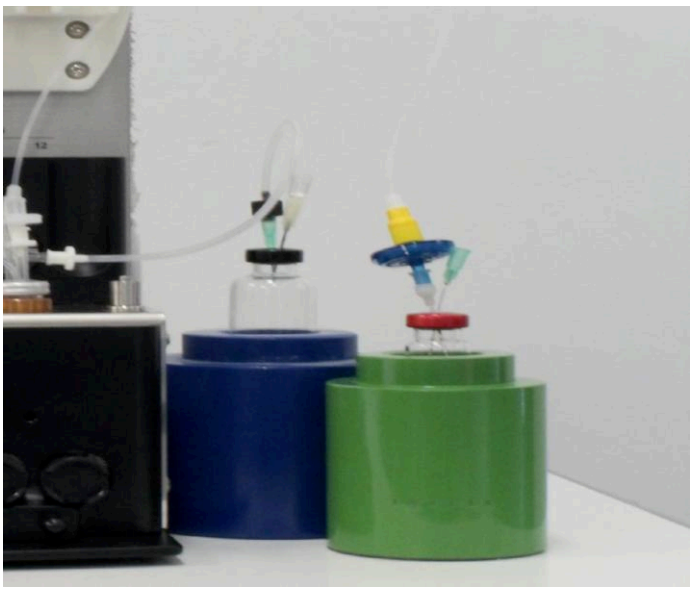


Figure 36: Montage de synthèse du ^{177}Lu-PSMA I&T sur miniAIO Trasis

Figure 37: Photo du montage terminal sur miniAIO pour synthèse de ^{177}Lu-PSMA I&T

- Le produit final et les flacons de déchets sont protégés par des contenants en plombs afin de minimiser l'exposition aux rayonnements.



(Gauche : flacon déchet (30mL), Droite : flacon produit final (flacon serti >20mL)

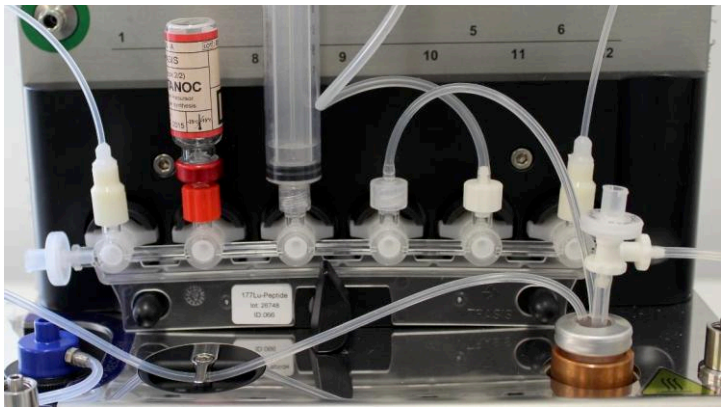
L'ensemble des données de traçabilité est renseigné :

Traceability Data	
Which 177Lu tracer will be synthesized ?	177Lu-DOTATOC
Internal Batch N° :	20171212b
177Lu Batch N°:	12345
177Lu Starting activity:	20

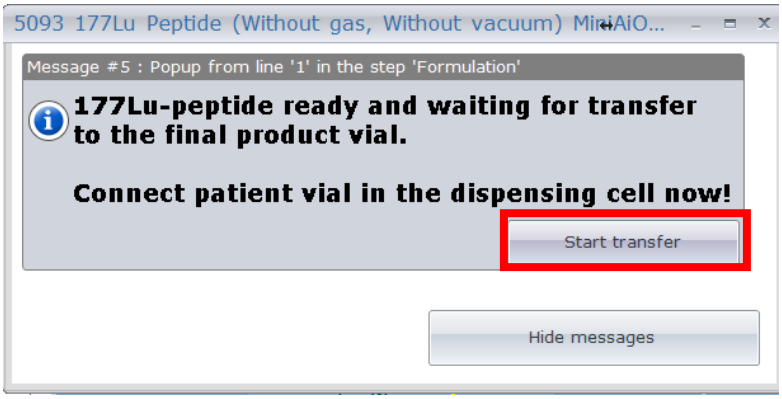
Production du radiopharmaceutique :

Le peptide est reconstitué sous la mini-HFL dans l'enceinte : à l'aide d'une seringue de 3mL et d'une aiguille STERICAN sans métal, 2mL d'eau du flacon bleu « Water » fourni dans le kit sont prélevés et insérés dans le flacon vert « Ascorbic Acid » pour former la solution A. Avec la même seringue, la totalité de la solution tampon dissoute (solution A) est ajoutée au flacon peptide lyophilisé. Après homogénéisation, la solution B est obtenue.

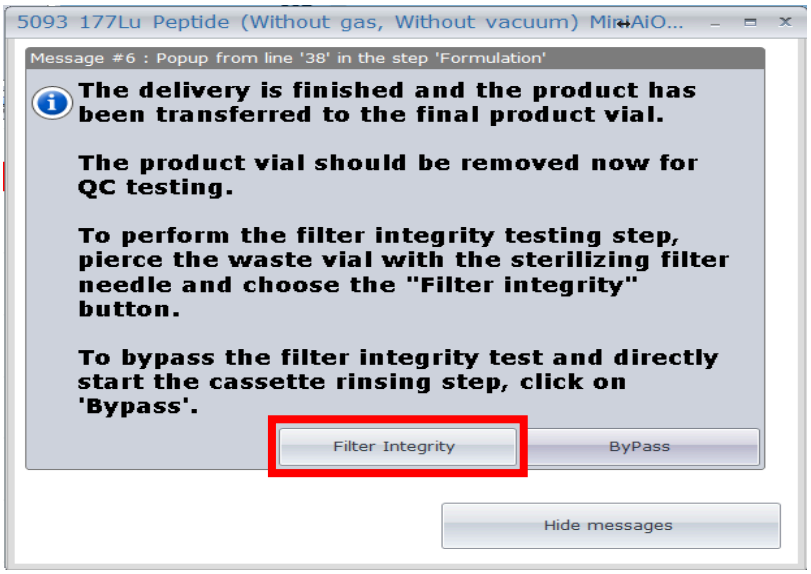
Le flacon de $^{177}LuCl_3$est relié à la ligne en position 1.

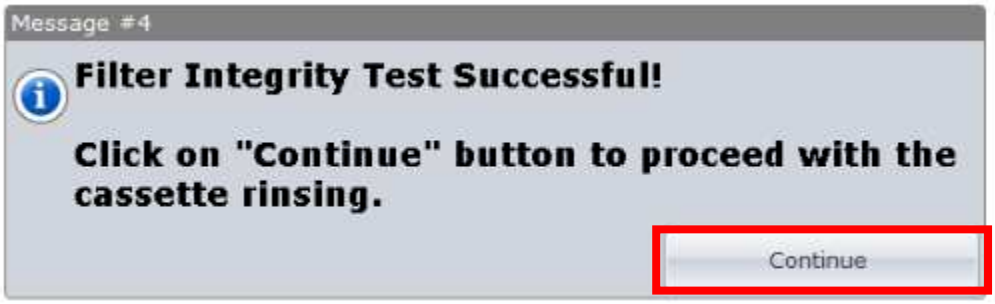


La synthèse commence immédiatement après le placement des réactifs. Les **portes de l'enceinte blindées doivent être fermées** (pression>150Pa). Dès lors, l'automate ne nécessite plus aucune intervention extérieure jusqu'à la fin de la synthèse.
La synthèse terminée, le transfert du produit final vers le flacon produit peut être lancé.



Une fois le transfert terminé, le test d'intégrité du filtre 0.22µm est lancé.





3. Contrôle qualité :

a) *Lutécium*

La PRN du ^{177}Lu est un contrôle effectué lors de la libération de lot par le fournisseur IASON de $^{177}LuCl_3$ (exemple en Annexe 5).

b) *Réactifs*

L'ensemble des réactifs provenant du « kit de réactifs » Trasis et le PSMA I&T sont GMP (« Good Manufacturing practice »), c'est-à-dire conforme aux bonnes pratiques de fabrication.

La pureté chimique du précurseur PSMA I&T figure dans le certificat de libération de lot fournit lors de la réception.

c) *Contrôle du produit fini*

Les spécifications sont basées sur la monographie de la Pharmacopée européenne en vigueur sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Test	Méthode	Spécification
Apparence de la solution	Inspection visuelle	Limpide et incolore
Identité radionucléidique	Demi-vie (chambre à ionisation) Ph. Eur. 2.2.66	145 – 177 heures
Temps de rétention (CLHP)	CLHP (Ph. Eur. 2.2.29)	Tr solution standard
pH	Bandelettes (Ph. Eur. 1178900)	4 - 8
Pureté radio chimique	CCM (Ph. Eur. 2.2.27) CLHP (Ph. Eur. 2.2.29)	>95%
Endotoxines (LAL test) (10*)	LAL-test (Ph. Eur. 2.6.15)	<17.5 UI/mL
Test d'intégrité du filtre	Automatisé miniAIO	Conforme
Stérilité	Culture (Ph. Eur. 2.6.1 ET 0125)	Stérile

Tableau 7 : Récapitulatif des contrôles effectués sur en fin de production

1. Caractères organoleptiques

Aspect de la solution : par inspection visuelle de la solution au moment du prélèvement pour une analyse CLHP.

2. Identification

(a) *Contrôle de la pureté radionucléidique*

<u>Méthode de détermination de la période physique ou demi-vie par décroissance radioactive</u>: le calcul de la demi-vie est une indication de la pureté radionucléidique. La radioactivité est mesurée à l'aide d'un activimètre à deux temps différents t1 et t2 et permet de connaître l'activité A1 et A2. La formule suivante permet de calculer la période T :

$$T=[\ln 2x(t2-t1)]/[\ln(A2/A1)]$$

L'impureté recherchée est le ^{177m}Lu métastable (demi-vie radioactive de 160,9 jours). Une période physique du ^{177}Lu entre 145 et 177 heures sera considérée comme correcte. (t1/2 ^{177}Lu = 6.7j±10%).

(b) *Temps de rétention en CLHP*

L'identification du MRP se fait par CLHP. Le temps de rétention du pic principal du radio chromatogramme obtenu avec la solution test doit être identique à celui obtenu avec la solution de référence appelé aussi le standard « froid ». Le standard est du ^{176}Lu-PSMA I&T non radioactif qui est détecté en UV à 280nm. Les propriétés de migration de ces deux molécules sont équivalentes, cela permet de comparer les temps de rétention grâce aux chromatogrammes UV en CLHP pour le contrôle des futures synthèses radioactives.
Le ^{177}Lu ayant une demi-vie radioactive d'environ 6,7 jours, toute contamination nécessiterait une mise en quarantaine du matériel jusqu'à décroissance (environ 10 demi-

vies) pour au moins 67 jours. Pour cette raison de radioprotection, nous avons décidé d'utiliser une colonne d'HPLC dédié au ^{177}Lu. La colonne utilisée est une colonne Synchronis aQ® (L=250mm, diamètre interne=4,6m, taille des particules=5µm) Figure 38.

L'analyse CLHP est effectuée en mode isocratique[6]. A un débit constant de 0,8mL/min à l'aide de TFA 0,1%/Acétonitrile (v/v 80/20)) avec un détecteur UV et un détecteur scintillateur NaI pour la détection de la radioactivité.

Figure 38: colonne HPLC utilisée pour le contrôle qualité du ^{177}Lu

3. Contrôle du pH

Le range de pH attendu est compris entre 4 et 8 (Figure 34). Ce contrôle est effectué à l'aide de bandelettes pH de gamme adaptée.

4. Pureté radiochimique

Le contrôle de la pureté radiochimique (PRC) [7]est effectué via deux méthodes :

- L'analyse CCM est effectuée sur une phase stationnaire ITLC-SG avec une phase mobile constituée d'un mélange méthanol/ammonium acétate 1M 1/1 d'une part et d'un en phase mobile citrate d'autre part. La pureté du ^{177}Lu-PSMA est déterminée en calculant le rapport de l'aire du pic correspondant au ^{177}Lu-PSMA sur la somme des aires de l'ensemble des pics en détection gamma.
- L'analyse CLHP est effectuée avec une méthode identique à celle développée dans la partie « Temps de rétention en CLHP ».

5. Contrôle des endotoxines

Le MRP destiné à être injecté par voie intra veineuse(IV), se doit d'être exempt d'endotoxine. Un échantillon du produit final est dilué au 1/30^{ème}avec l'eau endotoxine free, et 25µL de cette solution sont déposés dans quatre puits (2 témoins et 2 contrôles) de la cartouche de l'Endosafe (test LAL).

[6] Système isocratique : même débit et même taux de solvants tout au long de la migration
[7] Pureté radiochimique : correspond à la radioactivité du radionucléide sous sa forme chimique recherchée par rapport à la radioactivité totale du même radionucléide (exprimé en pourcentage).

6. Test d'intégrité du filtre

Une stérilisation terminale du produit fini n'est pas possible pour les MRP ce qui implique l'utilisation d'une méthode de filtration stérilisante grâce à un filtre 0,22µm sous HFL afin de garantir la stérilité du produit terminal. L'intégrité du filtre doit donc être contrôlée en fin de production.
Ce test est effectué par l'automate de synthèse miniAIO grâce à la méthode du point de bulle.

7. Contrôle bactériologique (stérilité)

Le produit final est prélevé et déposé dans les 3 bouillons de cultures décrits précédemment (1mL dans chacun des tubes). Un tube est conservé à température ambiante et les deux autres sont conservés en étuve à 37°C durant 14 jours.

E. Résultats

1. Approvisionnement

- Le laboratoire Trasis a fourni à titre gratuit 3 cassettes à usage unique pour l'automate miniAIO ainsi que 3 kits de réactifs GMP nécessaires au radiomarquage.
- Le précurseur (peptide PSMA I&T GMP du laboratoire ABX) a été commandé par le service de radiopharmacie.
- Afin de minimiser les coûts, il a été décidé de commander la plus petite activité de $^{177}LuCl_3$proposée par le laboratoire Iason soit 3GBq (2400€). Deux productions tests ont été effectuées à partir de cette activité initiale de 3GBq. Le $^{177}LuCl_3$a été livré avec une activité de 3,3GBq dans 90µL de volume total (Figure 39). Le radionucléide a été livré dans un flacon de 2mL en « V » protégé par un pot plombé.

Figure 39: colis du ^{177}Lu n.c.a à réception

2. Pré-requis au radiomarquage

Dès réception du ^{177}Lu, l'activité totale (3,3GBq dans 90µL) a été répartie dans trois flacons afin de procéder aux deux productions tests et aux contrôles sur le ^{177}Lu libre. La solution mère est diluée avec 1mL d'eau UltraPure(76)afin de permettre une répartition plus aisée des différentes activités (Figure 40).

L'activité a donc été répartie dans:

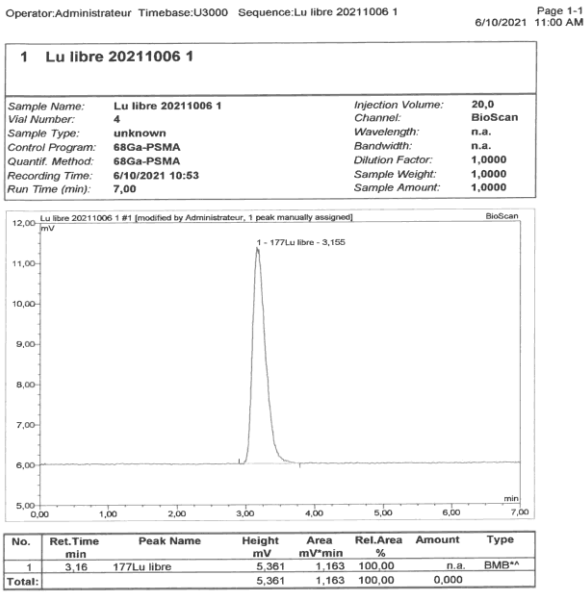
- Deux flacons stériles isobares de 15 mL à fond plat avec environ 0,5 mL de solution de $^{177}LuCl_3$ par flacon. Ces deux flacons sont ensuite utilisés pour procéder aux deux radiosynthèses.
- Un flacon Supelco de 2mL avec le restant du volume de $^{177}LuCl_3$.

Figure 40: Installation de la hotte blindée pour dilution du ^{177}Lu

- **Analyse chromatographique du ^{177}Lu libre :**

Le flacon Supelco contenant le ^{177}Lu libre est utilisé pour déterminer son temps de rétention en CLHP et en CCM :

- <u>En CLHP</u> (isocratique à un débit de 0,8mL/min avec TFA 0,1%/Acétonitrile v/v 80/20) : 20µL de ^{177}Lu sont injectés dans la boucle de la CLHP. Le radiochromatogramme obtenu permet d'identifier un temps de rétention du ^{177}Lu libre de 3,155 minutes (Figure 41).



Operator:Administrateur Timebase:U3000 Sequence:Lu libre 20211006 1 — Page 1-1 — 6/10/2021 11:00 AM

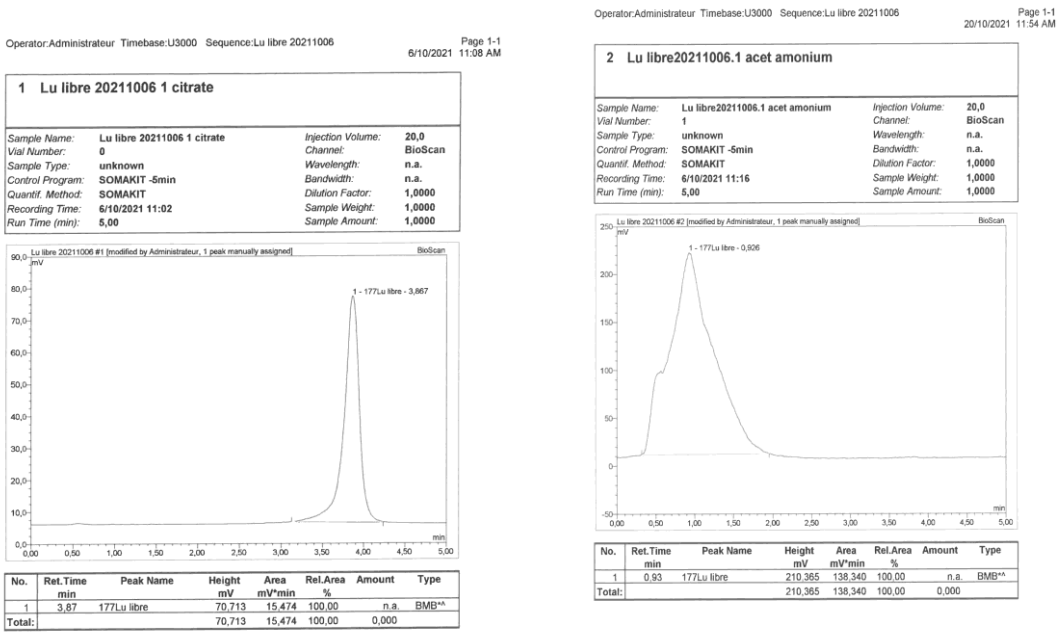
1 Lu libre 20211006 1

Sample Name:	Lu libre 20211006 1	Injection Volume:	20,0
Vial Number:	4	Channel:	BioScan
Sample Type:	unknown	Wavelength:	n.a.
Control Program:	68Ga-PSMA	Bandwidth:	n.a.
Quantif. Method:	68Ga-PSMA	Dilution Factor:	1,0000
Recording Time:	6/10/2021 10:53	Sample Weight:	1,0000
Run Time (min):	7,00	Sample Amount:	1,0000

No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mV	Area mV*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	3,16	177Lu libre	5,361	1,163	100,00	n.a.	BMB*^
Total:			5,361	1,163	100,00	0,000	

Figure 41: RadiochromatogrammeBioscan^{177}Lu libre par CLHP

- <u>En CCM</u> deux migrations dans deux solvants différents sont effectuées. Le rapport frontal (R_f) ou facteur de rétention du ^{177}Lu est le rapport de la distance ligne de dépôt de ce dernier après migration sur la distance ligne de dépôt-front de solvant.
  Les radiochromatogrammes obtenus permettent d'identifier le ^{177}Lu libre avec un temps de rétention dans le tampon citrate de 3,87min (Rf=0.77) (Figure 42, gauche) et de 0,926min (Rf=0.19) dans le mélange MeOH/AcONH4 (Figure 42, droite).



Operator:Administrateur Timebase:U3000 Sequence:Lu libre 20211006 — Page 1-1 — 6/10/2021 11:08 AM

1 Lu libre 20211006 1 citrate

Sample Name:	Lu libre 20211006 1 citrate	Injection Volume:	20,0
Vial Number:	0	Channel:	BioScan
Sample Type:	unknown	Wavelength:	n.a.
Control Program:	SOMAKIT -5min	Bandwidth:	n.a.
Quantif. Method:	SOMAKIT	Dilution Factor:	1,0000
Recording Time:	6/10/2021 11:02	Sample Weight:	1,0000
Run Time (min):	5,00	Sample Amount:	1,0000

No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mV	Area mV*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	3,87	177Lu libre	70,713	15,474	100,00	n.a.	BMB*^
Total:			70,713	15,474	100,00	0,000	

Operator:Administrateur Timebase:U3000 Sequence:Lu libre 20211006 — Page 1-1 — 20/10/2021 11:54 AM

2 Lu libre20211006.1 acet amonium

Sample Name:	Lu libre20211006.1 acet amonium	Injection Volume:	20,0
Vial Number:	1	Channel:	BioScan
Sample Type:	unknown	Wavelength:	n.a.
Control Program:	SOMAKIT -5min	Bandwidth:	n.a.
Quantif. Method:	SOMAKIT	Dilution Factor:	1,0000
Recording Time:	6/10/2021 11:16	Sample Weight:	1,0000
Run Time (min):	5,00	Sample Amount:	1,0000

No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mV	Area mV*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	0,93	177Lu libre	210,365	138,340	100,00	n.a.	BMB*^
Total:			210,365	138,340	100,00	0,000	

Figure 42: RadiochromatogrammesBioscan^{177}Lu libre CCM

- **Analyse chromatographique du standard :**

Le temps de rétention du standard, développé dans la partie « Temps de rétention en CLHP », obtenu est de 4,637min (Figure 43).

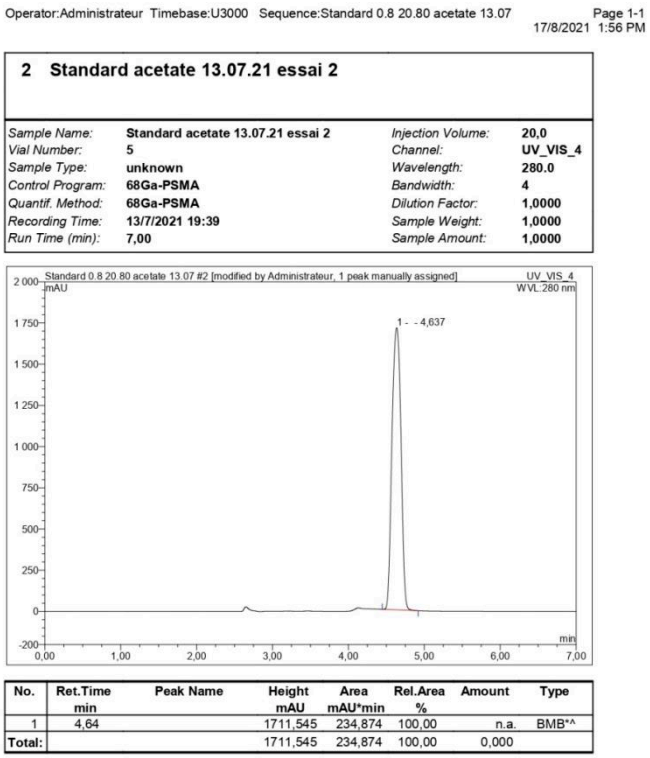


Figure 43: Chromatogramme UV à 280nm du standard Lu-PSMA ABX

3. 1er essai de radiomarquage et contrôle qualité

L'activité mesurée de ^{177}Lu avant marquage est de 1146,06 MBq le 06/10/21 à 15h
Après avoir lancé la séquence décrite précédemment dans le MOP détaillé, la cassette est installée sur le miniAIO (Figure 44) et la synthèse se déroule automatiquement.

Figure 44: Installation matériel production ^{177}Lu-PSMA I&T sur miniAIO

L’activité du produit fini mesurée est de 1135,7MBq.

Un échantillon du produit fini est prélevé afin d’effectuer les contrôles qualités.

a) *Caractères organoleptiques*

La solution est limpide et incolore.

b) *Identification*

- **Contrôle de la PRN** par décroissance (deux mesures du flacon terminal effectuée à 24h d’intervalle : l’activité A0 est mesurée à 1106,2 MBq et l’activité A1 est mesurée à 1006,6 MBq. La demi-vie calculée est de 159,53 heures.

- **Temps de rétention en CLHP :**

Après avoir injecté 20µL du produit final dans la boucle de la CLHP :

Deux pics ont été observés sur le chromatogramme UV (280nm) (
Figure 45).

Le premier a un temps de rétention de 2,93 minutes et le deuxième de 4,85 minutes. En comparant ces temps de rétention aux temps obtenus pour le ^{177}Lu libre et le standard, on admet que le premier pic correspond au ^{177}Lu libre (3,16min +/- 0,2) et le second pic correspond au ^{177}Lu -PSMA (4,64 +/-0,2).

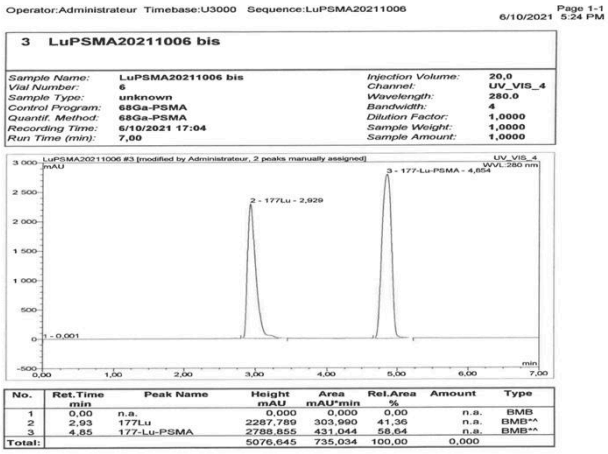


Figure 45: Chromatogramme UV 280nm ^{177}Lu-PSMAen CLHP

c) *Contrôle du pH*

Le pH obtenu est de 4,7.

d) *Pureté radiochimique*

CLHP :

Après avoir injecté 20µL du produit final, le détecteur Bioscan ne détecte pas d'activité sur l'ensemble de l'acquisition. Le contrôle a été effectué à plusieurs reprises sans résultats.

CCM :

Les radiochromatogrammes obtenus:

- Pour la bandelette citrate : 2 pics ont été observés. Le 1er avec un temps de rétention de 1,62 minutes (Rf=0.32) et le second à 3,76 minutes (Rf=0.75) (Figure 46).
  En considérant que le 1er pic correspond au ^{177}Lu-PSMA et le second au ^{177}Lu libre, on obtient une PRC de 75.17%.

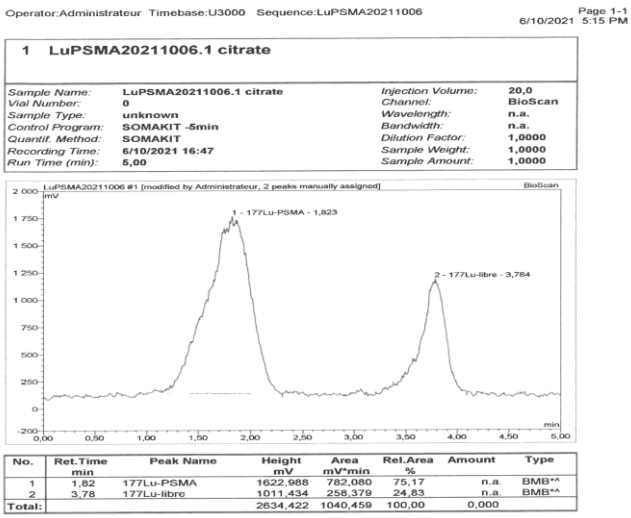
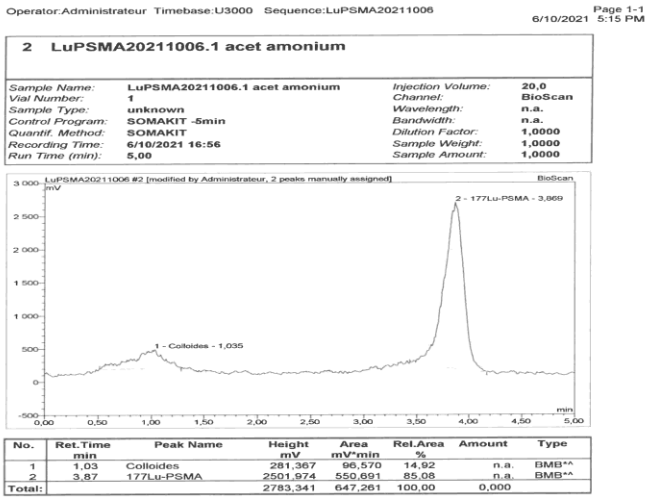


Figure 46: RadiochromatogrammeBioscan^{177}Lu-PSMA20211006/1 CCM citrate

- Pour la bandelette MeOH/$AcONH_4$: 2 pics ont été observés. Le 1er avec un temps de rétention de 1,03 minutes (Rf=0.21) et le second à 3,67 minutes (Rf=0.73) (Figure 47.)
  En considérant que le 2nd pic correspond au ^{177}Lu-PSMA et le 1eraux^{177}Lu-colloïdes, on obtient une PRC de 85%.



Operator:Administrateur Timebase:U3000 Sequence:LuPSMA20211006 Page 1-1 6/10/2021 5:15 PM

2 LuPSMA20211006.1 acet amonium

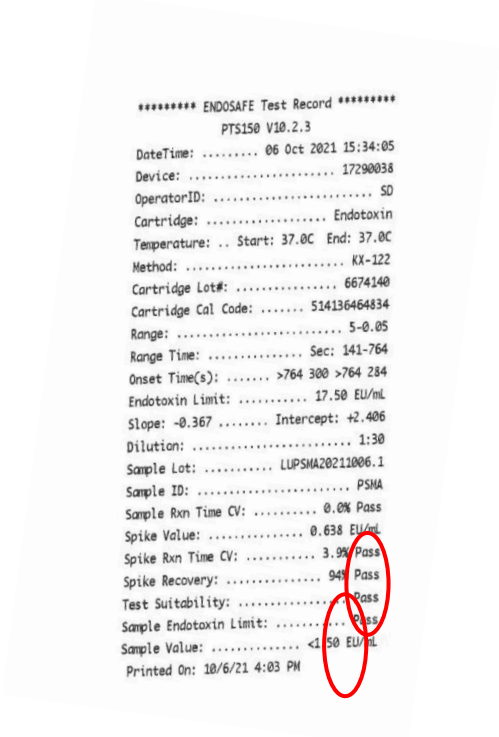
Sample Name:	LuPSMA20211006.1 acet amonium	Injection Volume:	20,0
Vial Number:	1	Channel:	BioScan
Sample Type:	unknown	Wavelength:	n.a.
Control Program:	SOMAKIT -5min	Bandwidth:	n.a.
Quantif. Method:	SOMAKIT	Dilution Factor:	1,0000
Recording Time:	6/10/2021 16:56	Sample Weight:	1,0000
Run Time (min):	5,00	Sample Amount:	1,0000

No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mV	Area mV*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	1,03	Colloides	281,367	96,570	14,92	n.a.	BMB^^
2	3,87	177Lu-PSMA	2501,974	550,691	85,08	n.a.	BMB^^
Total:			2783,341	647,261	100,00	0,000	

Figure 47: Radiochromatogramme Bioscan LuPSMA20211006/1 CCM acétate ammonium

e) *Contrôle des endotoxines*

A l'aide d'une micropipette, 25µL de la solution diluée au 1/30ème sont déposés dans chacun des quatre puits de la cartouche d'endotoxines préalablement installée sur le lecteur Endosafe®. Les témoins de fonctionnement de la cartouche sont conformes et la valeur des endotoxines est <1,50 EU/mL (Figure 48).



********* ENDOSAFE Test Record *********
PTS150 V10.2.3
DateTime: ..... 06 Oct 2021 15:34:05
Device: 17290038
OperatorID: ..... SD
Cartridge: ..... Endotoxin
Temperature: .. Start: 37.0C End: 37.0C
Method: KX-122
Cartridge Lot#: 6674140
Cartridge Cal Code: 514136464834
Range: 5-0.05
Range Time: ..... Sec: 141-764
Onset Time(s): ..... >764 300 >764 284
Endotoxin Limit: ..... 17.50 EU/mL
Slope: -0.367 ..... Intercept: +2.406
Dilution: 1:30
Sample Lot: LUPSMA20211006.1
Sample ID: ..... PSMA
Sample Rxn Time CV: ..... 0.0% Pass
Spike Value: ..... 0.638 EU/mL
Spike Rxn Time CV: ..... 3.9% Pass
Spike Recovery: ..... 94% Pass
Test Suitability: ..... Pass
Sample Endotoxin Limit: ..... Pass
Sample Value: ..... <1.50 EU/mL
Printed On: 10/6/21 4:03 PM

Figure 48: Contrôle des endotoxines LuPSMA20211006/1

f) Test d'intégrité du filtre

A la fin de la séquence de production, l'aiguille de transfert est introduite dans le flacon poubelle et le test d'intégrité du filtre est lancé. Après plusieurs tentatives du test de point de bulle, celui-ci reste malgré tout négatif.

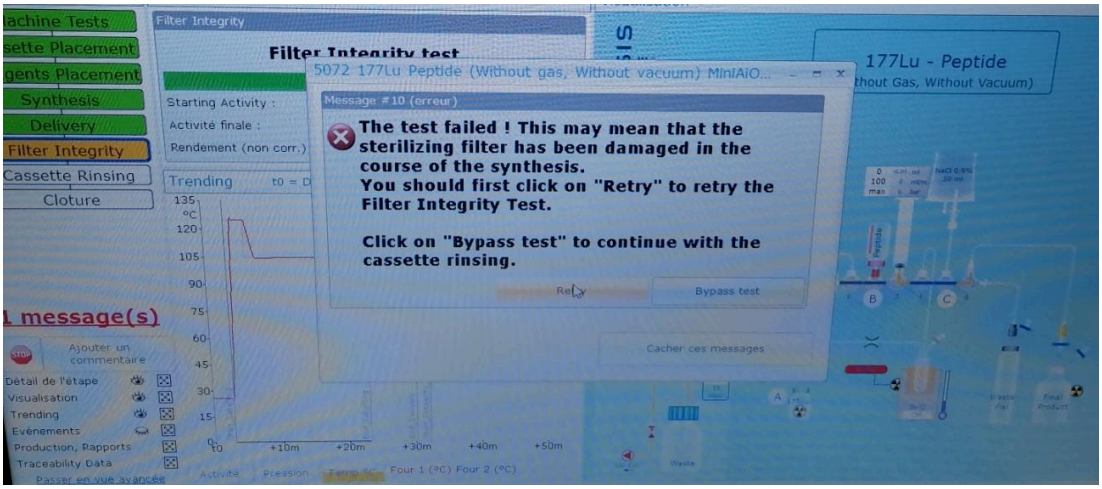


Figure 49: Message d'erreur du test d'intégrité du filtre

g) Contrôle stérilité

Une fois les contrôles CCM, CLHP et endotoxines effectués, 3mL du flacon terminal sont prélevés et déposés dans 3 tubes de bouillons nutritifs. Deux tubes sont placés à l'étuve à 37°C et un tube à température ambiante. A J+14, les tubes sont analysés et reviennent limpides (Figure 50) donc stériles.

Figure 50: Tubes stérilité LuPSMA20211006/1 J14

h) Analyse des résultats du lot LuPSMA20211006/1

1. Interprétation

La fiche de contrôle qualité du ^{177}Lu-PSMA (Figure 51) récapitule l'ensemble des résultats obtenus lors de cette première production test.

Les résultats sont les suivant :

- Apparence de la solution : la solution est limpide et incolore donc **CONFORME**.
- Identification radio nucléidique par décroissance (deux mesures du flacon terminal effectuée à 24h d'intervalle). La demi-vie calculée est de 159,53 heures (compris entre 145 et 177 heures) donc **CONFORME**.
- Temps de rétention (CLHP) : non exploitable donc **NON CONFORME**.
- pH : compris entre 4 et 7 donc **CONFORME**.
- Pureté radiochimique CLHP : non exploitable donc **NON CONFORME**.
- Pureté radiochimique CCM : <95% (valeur attendue) donc **NON CONFORME**.
- Test d'intégrité du filtre : **NON CONFORME**.
- Volume de la solution finale : correspond bien au volume attendu donc **CONFORME**.
- Endotoxines : <17,5UI/mL donc **CONFORME**.
- Stérilité : stérile donc **CONFORME**.

CHRU HÔPITAUX DE TOURS	Fiche de contrôle qualité du ^{177}Lu-PSMA	Pôle Santé Publique et Produits de Santé

Date Contrôle-Qualité : 06/10/2021 **Lot PSMA:** LuPSMA20211006/1

Contrôles Qualité Libératoires				
Test	**Méthode**	**Spécification**	**Résultats**	**Conformité (C/NC)**
Caractères organoleptiques				
Apparence de la solution	Inspection visuelle	Limpide, incolore	Limpide, incolore	C
Identification				
Identité radionucléidique	Demi-vie (chambre à ionisations)	145-177 heures	159,53	C
Temps de rétention (HPLC)	HPLC (Ph Eur. 2.2.29)	Tr solution standard 4.60min±0.2		
Essai				
pH	Bandelettes (Ph Eur 1178900)	4-8	4,7	C.
Pureté radiochimique HPLC ^{177}Lu-PSMA	HPLC (Ph Eur. 2.2.29)	> 95%		
Pureté radiochimique CCM	CCM (Ph Eur 2.2.27)	> 95%	76%	NC
Activité recueillie	Chambre à ionisation	≥ ??? MBq	1135,7 MBq	C.
Test d'intégrité du filtre	Automatisé mini-IAO	Trasis®		NC
Volume	Inspection visuelle	14mL + V. ^{177}Lu +/- 0.5 mL	OK	C.
Endotoxines (LAL test) *(10*)*	LAL-test (Ph Eur 2.6.15)	< 17.5UI/ mL	< 1,5 UI/mL	C.
Contrôles Qualité non Libératoires				
Stérilité	Culture (Ph Eur 2.6.1)	Stérile	Stérile	C le 22/10

Rendement = $\frac{1135,7}{1176,2}$ = 96,6 %

Validation / Libération du Lot	
Lot Validé (oui / non):	Visa opérateur : DETREE. J.
Libération du lot (accepté / refusé) :	Visa Pharmacien :
Commentaires :	

Joindre les documents justificatifs concernant les opérations de Contrôle-Qualité

Référence : PUI ENR 569 RDP CTR Version : 1 Page : 1/1
Date de diffusion : 27/09/2021

Figure 51: Fiche de contrôle LuPSMA20211006/1

2. Hypothèses des non conformités

Des non conformités ont été relevées lors de la première production. En effet, il existe un défaut de contrôle de CLHP, une faible pureté radiochimique en CCM et un test d'intégrité du filtre qui ne fonctionne pas. Des hypothèses ont été recherchées afin de mettre en place d'éventuelles améliorations avant le 2ème radiomarquage test.

- **Défaut de contrôle en CLHP :**

Deux problèmes sont présents lors des contrôles par CLHP:

- Contrôle UV 280nm : impureté en UV. L'hypothèse principale est que la boucle d'injection et/ou la colonne soient contaminées. Des cycles de lavage, de rinçage à l'acétonitrile ont été effectués.
- Contrôle Bioscan : pas d'activité détectée. Le ^{177}Lu est un émetteur β^- mais il présente également des rayonnements γ qui permettent au ^{177}Lu injecté d'être détecté au Bioscan lors de l'acquisition. L'hypothèse est que l'activité volumique du produit fini est 30 fois plus faible que celle du ^{177}Lu libre. Les rayons γ ne sont pas détectables même après réglage à la plus faible sensibilité du détecteur. Afin d'augmenter la quantité de ^{177}Lu analysée, une boucle d'injection de volume plus importante (200µL vs 20µL initialement) est installée. Malgré cela, les acquisitions n'ont pas permis de détecter une quelconque activité.

- **Faible pureté radiochimique en CCM**

Les hypothèses évoquées sont :

- le flacon réacteur est trop petit par rapport à la taille du four
- le^{177}Lu a été trop dilué ou avec le mauvais solvant. Cependant, nous ne retenons pas cette hypothèse car la dilution et le solvant de dilution choisis est basée sur la une publication de Sorensen et Al. qui utilisent le même matériel et le même ^{177}Lu(76).
- le pH du ^{177}Lu avec le tampon n'était pas correct.

L'hypothèse retenue est la première.
D'après les informations fournies par Trasis, pour que le rendement de marquage soit correct, la température doit être maintenue entre 80 et 90°C (pas de durée indiquée par le laboratoire).Une température inférieure à 80°C peut diminuer le rendement de marquage. Le radiomarquage par chélation se fait au moment du chauffage du réacteur qui contient le peptide et le $^{177}LuCl_3$. Or, on observe que le flacon réacteur a un diamètre bien inférieur à celui du four (taille du flacon réacteur = 16mm ; taille du four = 24,5mm). Figure 52 (image de gauche)

Après investigation auprès du laboratoire Trasis qui fournit l'automate miniAIO, le four de celui-ci peut être réduit grâce à des réducteurs en cuivre : réducteur 24,5/22mm et réducteur 22/16mm.

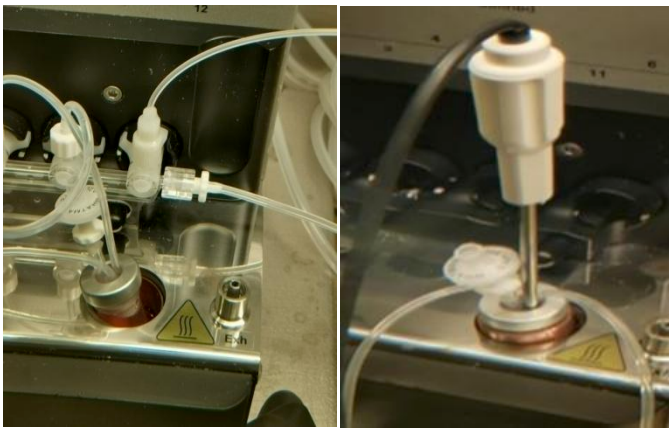


Figure 52: Différence de placement du flacon réacteur sans et avec réducteur dans le four

Après installation d'un réducteur 22/16mm, des tests de températures ont été effectués afin d'observer les potentielles variations avec et sans réducteur.

Un flacon réacteur est rempli de 2,5mL de sérum physiologique, ce qui correspond au volume contenu dans le réacteur durant la première synthèse (2mL de peptide + 0,5mL de $^{177}LuCl_3$) et une sonde est introduite dans la solution (Figure 53) afin d'observer les variations de températures durant la simulation de synthèse.

Figure 53: Réducteur 22/15mm avec flacon réacteur et sonde de température

Deux simulations sont lancées l'une après l'autre avec l'utilisation du même matériel mais la deuxième séquence n'est lancée qu'après refroidissement de la solution. La Figure 54 représente les courbes de températures obtenues dans le flacon réacteur avec et sans réducteur 22/16mm.

La ligne verticale orange correspond au moment où le chauffage se termine. A ce moment le logiciel Supervision propose de lancer le transfert de la solution dans le flacon terminal. Tant que le transfert n'est pas lancé, il est possible d'optimiser le temps où la température est >80°C (correspond au reste de la courbe à droite de la ligne orange).

D'après ces courbes, on observe :

- <u>Sans réducteur</u> : un temps de chauffage >80°C de 4 minutes avec une inertie (post-chauffage) de 4 minutes. Il y a donc eu une fenêtre de seulement 4 minutes lors de la

première production test de ^{177}Lu-PSMA I&T car le transfert a été lancé immédiatement après chauffage. En optimisant les 4 minutes d'inertie il aurait été possible d'avoir une fenêtre de 8 minutes au-delà de 80°C.

- Avec réducteur : un temps de chauffage >80°C de 10 minutes avec une inertie (post-chauffage) de 7 minutes. En lançant le transfert du produit final 7 minutes après fin du chauffage, il est donc possible d'avoir une fenêtre de 17 minutes au-delà de 80°C.

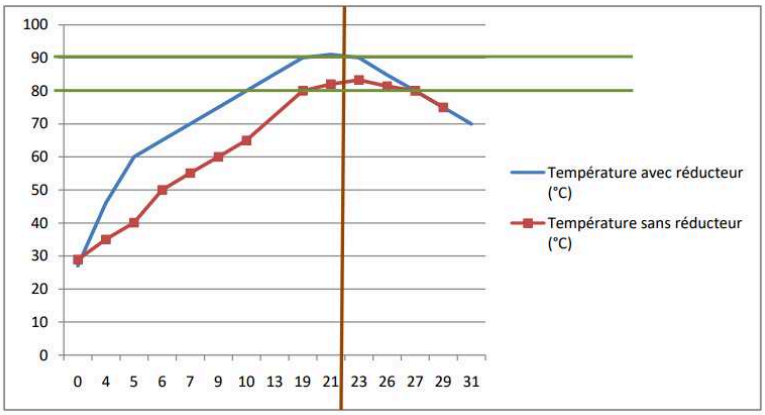


Figure 54: Courbes de températures dans le flacon réacteur à v=2,5mL sans et avec réducteur 22/15mm

D'après les données recueillies lors de ces tests de ces températures, la deuxième production sera effectuée avec le réducteur 22/16mm.

- **Test d'intégrité du filtre**

Aucune hypothèse quant au non fonctionnement du test d'intégrité du filtre n'a été évoquée, le laboratoire Trasis a donc été contacté à ce propos. Le filtre semble avoir fonctionné car les prélèvements bactériologiques sont négatifs à J+14.

4. Deuxième essai de radiomarquage et contrôle qualité

La préparation du matériel s'effectue de la même façon que la première production si ce n'est que le réducteur 22/16mm en cuivre est utilisé.

Le flacon contenant les 0,5mL de $^{177}LuCl_3$ est installé sur la ligne 1 et la ligne sortant du flacon réacteur. D'après l'étiquette mesure effectuée lors de la répartition du volume, l'activité au début de la synthèse (11/10 à 10h) est de 711,39MBq dans 0,5 mL. A environ J+6 de la date de calibration du flacon de $^{177}LuCl_3$, il devenait impératif d'effectuer cette deuxième synthèse au vue de la décroissance du radionucléide (demi-vie radioactive du ^{177}Lu = 6,7 jours).

L'activité mesurée du produit fini est de 657,8MBq.

Un échantillon du produit fini est prélevé afin d'effectuer les contrôles qualités.

a) Caractères organoleptiques

La solution est limpide et incolore.

b) Identification

- **Contrôle de la PRN** par décroissance (deux mesures du flacon terminal effectuée à 24h d'intervalle : l'activité A0 est mesurée à 631.9 MBq et l'activité A1 est mesurée à 566.9 MBq. La demi-vie calculée est de 153,3 heures.

- **Temps de rétention en CLHP :** après avoir injecté 200µL du produit final dans la boucle de la CLHP, deux pics ont été observés sur le chromatogramme UV (280nm). Le premier a un temps de rétention de 3.04 minutes et le deuxième de 5.04 minutes. En comparant ces temps de rétention aux temps obtenus pour le ^{177}Lu libre et le standard, on admet que le premier pic correspond au ^{177}Lu libre (3,16min +/- 0,2) et le second pic semble correspondre au ^{177}Lu-PSMA malgré l'écart de 0,4min.

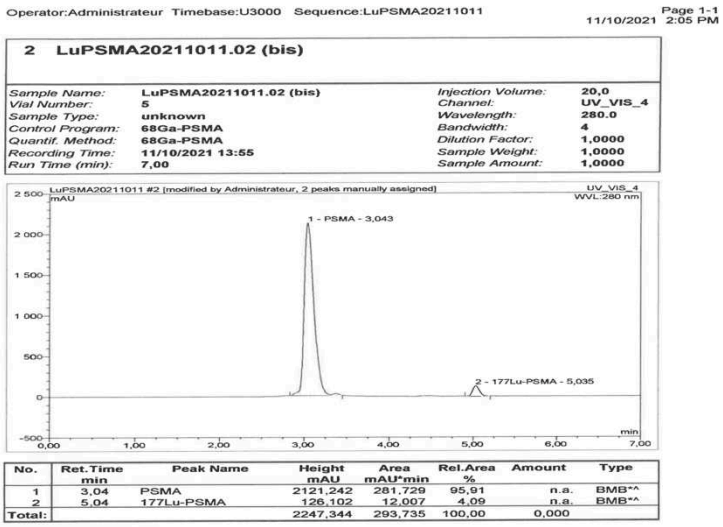


Figure 55: Chromatogramme UV 280nm LuPSMA20211011/2 CLHP

c) Contrôle du pH

Le pH obtenu est de 4,7.

d) Pureté radiochimique

CLHP : Après avoir injecté 200µL de la solution finale, le détecteur Bioscan ne détecte toujours pas d'activité tout au long de l'acquisition. Le contrôle a été effectué à plusieurs reprises sans résultats.

CCM :

Les radiochromatogrammes obtenus :

- Pour la bandelette citrate : 2 pics ont été observés. Le 1er avec un temps de rétention de 1,90 minutes (Rf=0.38) et le second à 3,87 minutes (Rf=0.77) (Figure 46).
  En considérant que le 1er pic correspond au ^{177}Lu-PSMA et le second au ^{177}Lu libre, on obtient une PRC de 95.65%.

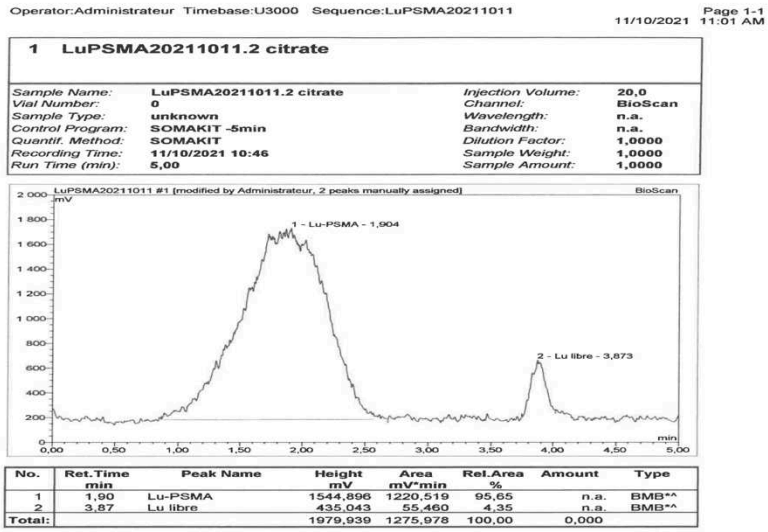


Figure 56: Radiochromatogramme Bioscan LuPSMA20211011/2 CCM citrate

- Pour la bandelette MeOH/AcONH4 : un seul pic est observé avec temps de rétention T de 3,76 minutes (Rf= 0.75) et un taux d'impuretés de 0% (Figure 57).

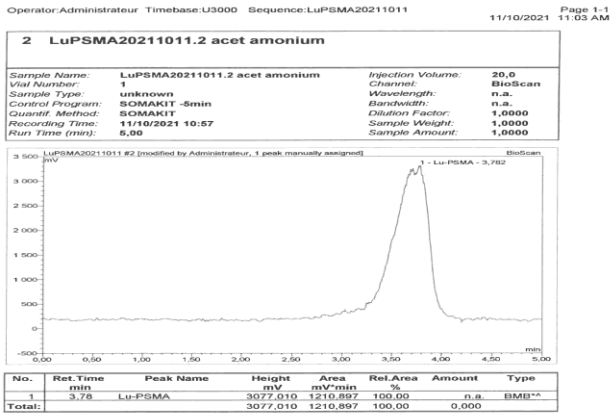


Figure 57: Spectre Bioscan LuPSMA20211011/2 CCM acétate ammonium

La pureté radiochimique contrôlée après la deuxième synthèse est donc de 95,65%.

e) Contrôle des endotoxines

A l'aide d'une micropipette, 25µL de la solution diluée au 1/30ème sont déposés dans chacun des quatre puits de la cartouche d'endotoxines préalablement installée sur l'automate Endosafe®. Les témoins de fonctionnement de la cartouche reviennent bons et la valeur des endotoxines est <1,50 EU/mL (Figure 58).

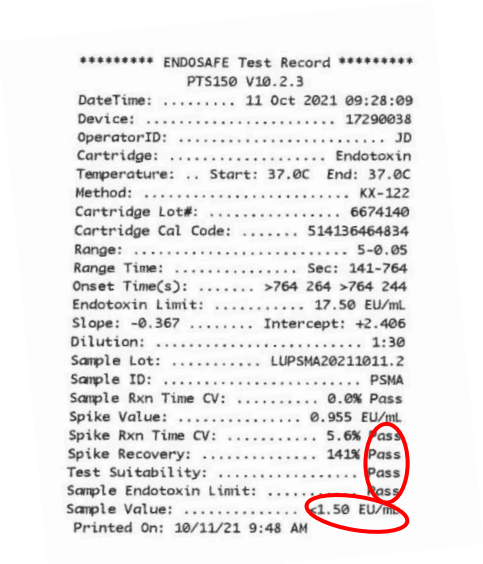


Figure 58: Contrôle des endotoxines LuPSMA20211011/2

f) *Test d'intégrité du filtre*

Tout comme lors de la première production, à la fin de la séquence de production le test d'intégrité du filtre est non-conforme malgré plusieurs essais.

g) *Contrôle de la stérilité*

Une fois les contrôles CCM, CLHP et endotoxines effectués, 3mL du flacon terminal sont prélevés et déposés dans 3 tubes de bouillons nutritifs (détaillés précédemment). Deux tubes sont placés à l'étuve à 37°C et un tube à température ambiante. A J+14, les tubes sont analysés et reviennent limpides (Figure 59) donc stériles.

Figure 59: Tubes stérilité LuPSMA20211011/2 J14

h) *Analyse des résultats du lot LuPSMA20211011/2*

1. Interprétation

La fiche de contrôle qualité du ^{177}Lu-PSMA (Figure 60) récapitule l'ensemble des résultats obtenus lors de cette première production.

Les résultats sont les suivant :

- Apparence de la solution : la solution est limpide et incolore donc **CONFORME**.
- Identification radio nucléidique : la demi-vie calculée est de 153,3 heures (compris entre 145 et 177 heures) donc **CONFORME**.
- Temps de rétention (HPLC) : non exploitable donc **NON CONFORME**.
- pH : compris entre 4 et 7 donc **CONFORME**.
- Pureté radiochimique CLHP : non exploitable donc **NON CONFORME**.
- Pureté radiochimique CCM : >95% (valeur attendue) donc **CONFORME**.
- Test d'intégrité du filtre : **NON CONFORME**.
- Volume de la solution finale : correspond bien au volume attendu donc **CONFORME**.
- Endotoxines : <17,5UI/mL donc **CONFORME**.
- Stérilité : stérile donc **CONFORME**.

CHRU HÔPITAUX DE TOURS	Fiche de contrôle qualité du ^{177}Lu-PSMA	Pôle Santé Publique et Produits de Santé

Date Contrôle-Qualité : 21/10/21 **Lot PSMA:** LuPSMA2021 10 21/12

Contrôles Qualité Libératoires

Test	Méthode	Spécification	Résultats	Conformité (C/NC)
Caractères organoleptiques				
Apparence de la solution	Inspection visuelle	Limpide, incolore	Limpide, incolore	C
Identification				
Identité radionucléidique	Demi-vie (chambre à ionisations)	145-177 heures	153,3 h	C
Temps de rétention (HPLC)	HPLC (Ph Eur. 2.2.29)	Tr solution standard 4.60min±0.2		
Essai				
pH	Bandelettes (Ph Eur 1178900)	4-8	4,7	C
Pureté radiochimique HPLC ^{177}Lu-PSMA	HPLC (Ph Eur. 2.2.29)	> 95%		
Pureté radiochimique CCM	CCM (Ph Eur 2.2.27)	> 95%	95,65	C
Activité recueillie	Chambre à ionisation	≥ ??? MBq	657,8 MBq	C
Test d'intégrité du filtre	Automatisé mini-IAO	Trasis®		NC → C le 21/10
Volume	Inspection visuelle	14mL + V. ^{177}Lu +/- 0.5 mL	OK	C
Endotoxines (LAL test) *(10*)*	LAL-test (Ph Eur 2.6.15)	< 17.5UI/ mL	< 1,5	C
Contrôles Qualité non Libératoires				
Stérilité	Culture (Ph Eur 2.6.1)	Stérile	Stérile	C le 26/10/21

$R = \frac{657,8}{713,5} = 92,2\%$

Validation / Libération du Lot

Lot Validé (oui / non):	Visa opérateur : DETREE . J.
Libération du lot (accepté / refusé) :	Visa Pharmacien :
Commentaires :	

Joindre les documents justificatifs concernant les opérations de Contrôle-Qualité

Référence : PUI ENR 569 RDP CTR Version : 1 Page : 1/1
Date de diffusion : 27/09/2021

Figure 60: Fiche de contrôle LuPSMA20211011/2

2. Hypothèses des non conformités

Les non conformités relevées lors de la deuxième production sont :

- Défaut de contrôle CLHP.
- Test d'intégrité du filtre

(a) *Défaut de contrôle CLHP*

Comme lors de la première production, les problèmes de contrôle UV et Bioscan sont présents en CLHP. Les mêmes hypothèses sont soulevées mais pas d'améliorations notables.

(b) *Test d'intégrité du filtre*

L'équipe Trasis nous a contactée afin de nous indiquer que le test d'intégrité du filtre de la séquence permettant la production de ^{177}Lu-PSMA programmée sur le logiciel de supervision est erronée. Après mis à jour de cette séquence et installation de celle-ci sur le logiciel, le même filtre utilisé lors de la deuxième production est testé et il revient conforme le 21/10 (Figure 60).

Discussion

L'objectif premier de ce travail a été d'évaluer la faisabilité de la mise en place du radiomarquage du PSMA au ^{177}Lu au sein de la radiopharmacie du CHRU de Tours. En effet, la RIV utilisant le PSMA marqué au ^{177}Lu est une nouvelle approche thérapeutique prometteuse pour traiter le cancer de la prostate métastatique. Ce traitement spécifique aux tumeurs est dirigé contre l'antigène membranaire spécifique de la prostate, qui est surexprimé dans les cellules cancéreuses. Début 2021, le ^{177}Lu-PSMA, indiqué en 3ème ligne de traitement d'un CPRCm surexprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate est disponible en France selon une procédure appelé l'Autorisation temporaire d'utilisation nominative. Or, ce MRP n'étant pas disponible sous forme de spécialité prête à l'emploi, il est nécessaire au préalable d'obtenir une autorisation par l'ANSM pour le produire *in situ* au sein du service de la radiopharmacie du CHU.

Afin d'obtenir cette autorisation, un dossier type « DME 1 » (dossier du médicament expérimental) avec l'ensemble des données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique du MRP doit être associé à la demande. Il est d'usage de détailler dans ce dossier l'ensemble des données de 3 lots de production du MRP concerné :

- maitrise de l'environnement du lieu de fabrication
- maitrise du procédé de fabrication
- maitrise de la formulation
- maitrise des matières premières, de la substance active et des excipients
- maitrise du contrôle qualité

Ce travail de thèse se positionne en amont avec la mise en place d'un radiomarquage au^{177}Lu avec sa méthode de contrôle qualité pour la première fois au CHU. Après recherche bibliographique sur le radiomarquage au ^{177}Lu, il a été entrepris de suivre la méthode de marquage décrite dans la publication de Sørensen et al. (76) car ils disposaient, entre autres, du même automate de synthèse que celui disponible à Tours. La recherche des réactifs, matières première et consommables nécessaires à la synthèse a été effectuée en conséquence. Le laboratoire Trasis, fournisseur de l'automate de synthèse, a été très aidante en fournissant la séquence de radiosynthèse ainsi que les cassettes/kits à usage unique pour faire les 2 essais de radiomarquage. Le précurseur (peptide PSMA I&T, 1500€ les 10) autorisé dans le cadre de l'ATUn ainsi que 3GBq (2400€) de $^{177}LuCl_3$ont été commandé par le service de radiopharmacie. Le radioisotope a été le facteur limitant pour faire davantage d'essais de radiomarquage. En effet, des essais complémentaires sont nécessaires à ce travail pour comprendre la non-conformité de l'identification du produit en CLHP. De plus, on peut noter que cette limite en lien avec le prix du ^{177}Lu n'a pas permis de faire un radiomarquage en « conditions réelles » puisque l'activité de ^{177}Lu-PSMA injecté au patient est de 7,4GBq par cure (6 cures toutes les 6 semaines).

Dans un second temps deux essais de radiomarquage associés au contrôle qualité du produit fini ont été effectués afin de maitriser le procédé de fabrication et de contrôle avec un radionucléide à émission β- à longue demi-vie avant la production des 3 lots pour le dossier.

Radiosynthèse :
Ce marquage automatisé est un procédé de production relativement simple par rapport à d'autres marquages, comme par exemple un marquage au fluor 18 nécessitant une substitution nucléophile. Néanmoins, il apparaît évident que différents paramètres déterminent le succès d'un radiomarquage au ^{177}Lu tels que le pH, la nature du tampon ou encore la température. En effet, afin d'augmenter la vitesse de la réaction de complexation et d'augmenter le rendement de marquage, un chauffage est nécessaire. Toutefois, la température ne doit pas excéder 100°C afin d'éviter une dénaturation des peptides.
Entre les 2 productions, le réducteur du four de l'automate a été installé afin de maitriser la température dans le flacon réacteur. Cette modification a permis de faire évoluer la PRC en CCM du produit fini de 40% à 95.7%.

Contrôle qualité :
Malgré le fait que le processus de synthèse se soit bien déroulé pour les 2 essais, les essais de contrôle qualité sont décevants quant à l'identification et à la pureté du produit fini.
En comparant les 2 chromatogrammes UV du produit fini à celui du standard, on admet que les 2 pics obtenus correspondent au ^{177}Lu libre et au ^{177}Lu-PSMA. Néanmoins, il est difficile d'interpréter le manque de pic en CLHP à l'aide du détecteur Bioscan. On ne peut donc pas affirmer que le produit fini soit du ^{177}Lu-PSMA. De fait, les résultats des PRC entre les 2 méthodes CCM et CLHP, ne sont pas cohérents. Aucune activité n'a été détectée malgré le réglage sur la plus grande sensibilité du détecteur et en augmentant le volume de la boucle d'injection.
Ces résultats de PRC par CLHP, entre autres, ne sont pas satisfaisants et ne permettent pas une mise en place, en l'état, de productions pour administrations aux patients.
L'équipe de radiopharmacie du CHU de St Etienne qui produit déjà le ^{177}Lu -PSMA I&T a été contactée afin de comparer les méthodes d'analyses en CLHP. Le contrôle par CLHP est effectué à l'aide d'un gradient de concentration de deux solvants (TFA/Eau 0.1% et TFA/Acétonitrile 0.1%). Cette méthode analytique est différente de celle utilisée lors de ce travail, il aurait été intéressant d'effectuer un contrôle selon cette méthode. Il aurait également été intéressant d'étudier en CLHP une petite quantité de Lutathéra® (^{177}Lu -oxodotréotide disponible au CHRU) sous les mêmes conditions que celles développées durant ce travail pour voir si elles permettent une détection du ^{177}Lu radiomarqué.

Les limites de ce travail reposent principalement sur le coût de production et par conséquent sur le nombre de marquages effectués. Le budget n'aura permis de faire que deux productions à « doses réduites ». La méthode CLHP est complexe (actuellement basée sur le contrôle du ^{68}Ga-PSMA) et n'a pas pu être suffisamment étudiée avec seulement deux productions.

Conclusion

L'ANSM a publié le 30 novembre 2021 un communiqué annonçant la mise à disposition du ^{177}Lu-PSMA-617 prêt à l'emploi par le laboratoire AAA (Advanced Accelerator Applications) via une ATUc. Avec une mise en application le 1er décembre 2021, cette nouvelle règlementation rend caduc l'ATUn du ^{177}Lu-PSMA I&T. Cette annonce a coupé court au travail de mise en place du radiomarquage. En effet, plus aucune autorisation n'est nécessaire pour produire le médicament radiopharmaceutique car celui-ci est dorénavant disponible à la commande en forme prêt à l'emploi auprès du laboratoire. Ce communiqué aura eu un impact d'un point de vu temps personnel et d'un point de vu budgétaire. En effet le coût total estimé de ce travail représente environ 10 000€ : 5 000€ de dépenses en consommables et réactifs ; 5 000€ en termes de temps personnel (temps pharmacien et temps interne).

Il existe dans ces conditions une certaine course contre la montre pour la mise à disposition des médicaments radiopharmaceutiques innovants sous ATUn. En effet, aucunes informations descendantes ne sont communiquées aux établissements de santé concernant des dossiers en cours de demande d'ATUc. Trois dossiers d'ATUn ont déjà été entrepris en radiopharmacie au CHRU de Tours. Sur ces trois dossiers de développement pour mise en place de la production, deux ont été interrompus suite à la mise à disposition d'une ATUc ou d'une AMM. On pourrait se poser la question de l'intérêt de ces travaux en amont des ATUc mais le ^{68}Ga-PSMA, qui est justement un radiopharmaceutique sous ATUn, est produit à Tours depuis deux ans et aucune mise à disposition d'un MRP prêt à l'emploi n'a encore été communiquée par l'ANSM.

Cependant, la radiothérapie interne vectorisée en médecine nucléaire étant un axe en plein essors, il est très probable que d'autres MRP nécessitant une autorisation de production préalable voient le jour dans les années à venir. Ce travail a donc permis d'appréhender le process global de production des MRP marqué avec un radionucléide de longue demi-vie : de l'approvisionnement des matières premières, en passant par la production avec la problématique de radioprotection du personnel (car émetteur γ et β–) et des infrastructures (car longue demi-vie), du contrôle qualité et de la gestion des déchets radioactifs.

Bibliographie

1. INCA. ESTIMATIONS NATIONALES DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITÉ PAR CANCER EN FRANCE MÉTROPOLITAINE ENTRE 1990 ET 2018.

2. Chodak GW, Vogelzang NJ, Caplan RJ, Soloway M, Smith JA. Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The ZoladexStudy Group. JAMA. 6 févr 1991;265(5):618-21.

3. Encyclopédie Larousse.

4. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. ProgrèsenUrologie. juin 2012;22:S2-6.

5. Issa MM, Marshall FF: Anatomy of the genitourinary system. In: Contemporary Diagnosis and Management of Diseases of the Prostate, 3rd ed. Newtown, PA. Handbooks in Health Care Co. 2005.

6. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol. mars 1968;49(3):347-57.

7. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981;2(1):35-49.

8. International Agency for Research on Cancer (OMS).

9. curadomp, edwards b, shin hr, storm h, ferlay j, et coll.. Cancer incidence in five continents. vol. IX Iarcscientific publications no. 160. Lyon: IARC. 2007.

10. Qu'est-ce qu'un cancer hormono dépendant? [Internet]. Disponible sur: https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/hormonotherapie/quest-ce-quun-cancer-hormono-dependant#:~:text=Un%20cancer%20est%20hormonod%C3%A9pendant%20ou,sont%20sensibles%20aux%20hormones%20sexuelles.

11. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol. déc 1988;12(12):897-906.

12. ArnsrudGodtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol. sept 2015;68(3):354-60.

13. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst. 18 janv 2012;104(2):125-32.

14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med. 15 mars 2012;366(11):981-90.

15. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 6 déc 2014;384(9959):2027-35.

16. F. Rozet, C. Hennequin, J.-B. Beauval, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont-Hankard, P. Mongiat-Artus, G. Ploussard, R. Mathieu, L. Brureau, A. Ouzzane, D. Azria, I. Brenot-Rossi, G. Cancel-Tassin, O. Cussenot, X. Rebillard, T. Lebret, M. Soulié, R. Renard Penna, A. Méjean. RECOMMANDATIONS FRANÇAISES DU COMITÉ DE CANCÉROLOGIE DE L'AFU – ACTUALISATION 2018–2020 : CANCER DE LA PROSTATE. Disponible sur: https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-9#N116C2

17. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol. sept 2008;54(3):581-8.

18. Hakama M, Stenman UH, Aromaa A, Leinonen J, Hakulinen T, Knekt P. Validity of the prostate specific antigen test for prostate cancer screening: followup study with a bank of 21,000 sera in Finland. J Urol. déc 2001;166(6):2189-91; discussion 2191-2192.

19. Lamy P-J, Allory Y, Gauchez A-S, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. EurUrol Focus. déc 2018;4(6):790-803.

20. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol. janv 2016;69(1):16-40.

21. Rouviere O, Puech P, Renard Penna R, Claudon M, Roy C, Mege Lechevallier F, et al. Added value of pre-biopsy prostate multiparametric MRI in biopsy-naïve patients: Preliminary results of the MRI-FIRST trial. European Urology Supplements. mars 2017;16(3):e863-4.

22. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med. 10 mai 2018;378(19):1767-77.

23. Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Yamashita T, Egashira N, et al. Prostate Cancer: Relationships between Postbiopsy Hemorrhage and Tumor Detectability at MR Diagnosis. Radiology. août 2008;248(2):531-9.

24. Mazaheri Y, Hricak H, Fine SW, Akin O, Shukla-Dave A, Ishill NM, et al. Prostate Tumor Volume Measurement with Combined T2-weighted Imaging and Diffusion-weighted MR: Correlation with Pathologic Tumor Volume. Radiology. août 2009;252(2):449-57.

25. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? Radiology. févr 2011;258(2):488-95.

26. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep. mars 1966;50(3):125-8.

27. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate.

28. AJCC Cancer Staging Manual. 6th edition. Springer 2002.

29. Wittekind et al TNM classification UICC 2005. SpingerVerlabEds.

30. DAVIN J.L, Classification TNM 2002 des tumeurs génito-urinaires : principes et nouveautés. Prog. Urol ; 2004 ; 14 879-880.

31. JACC staging TNM prostate cancer. Disponible sur: https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html

32. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer. janv 2009;45(2):228-47.

33. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 27 juill 2017;377(4):352-60.

34. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Prostate cancer]. Prog Urol. nov 2018;28 Suppl 1:R81-132.

35. RCP Zytiga 500mg cp pellic.

36. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. févr 2015;16(2):152-60.

37. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. oct 2012;13(10):983-92.

38. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 31 juill 2014;371(5):424-33.

39. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 27 sept 2012;367(13):1187-97.

40. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 7 oct 2004;351(15):1502-12.

41. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2 oct 2010;376(9747):1147-54.

42. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. J Clin Oncol. 1 oct 2017;35(28):3189-97.

43. Eisenberger M, Hardy-Bessard A-C, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m2) and the Currently Approved Dose (25 mg/m2) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. J Clin Oncol. 1 oct 2017;35(28):3198-206.

44. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2 oct 2002;94(19):1458-68.

45. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 19 mars 2016;387(10024):1163-77.

46. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 5 mars 2011;377(9768):813-22.

47. Roland J, van den Weyngaert D, Krug B, Brans B, Scalliet P, Vandevivere J. Metastases seen on SPECT imaging despite a normal planar bone scan. Clin Nucl Med. déc 1995;20(12):1052-4.

48. Comissariat à l'énergie atomique bureau national de métrologie office des rayonnement ionisants. Recueil regroupant les données principales relatives aux schémas de désintégration des radionucléides les plus utiles.

49. Meirelles GSP, Schöder H, Ravizzini GC, Gönen M, Fox JJ, Humm J, et al. Prognostic value of baseline [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and 99mTc-MDP bone scan in progressing metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res. 15 déc 2010;16(24):6093-9.

50. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med. févr 2006;47(2):287-97.

51. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. oct 2008;35(10):1766-74.

52. RCP de l'IASOcholine.

53. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K, et al. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism: Influence of Thyroid Anomalies. Medicine (Baltimore). oct 2015;94(41):e1701.

54. Brenot-Rossi I. [Focus: Prostate cancer and PET-choline]. Prog Urol. janv 2014;24(1):3-8.

55. Galinier I, Cazeau A-L. Indications de la TEP-FDG en oncologie. Mise à jour selon les recommandations de prise en charge européennes et américaines. MédecineNucléaire. janv 2018;42(1):9-31.

56. Wibmer AG, Burger IA, Sala E, Hricak H, Weber WA, Vargas HA. Molecular Imaging of Prostate Cancer. Radiographics. févr 2016;36(1):142-59.

57. Colombié M, Campion L, Bailly C, Rusu D, Rousseau T, Mathieu C, et al. Prognostic value of metabolic parameters and clinical impact of ^{18}F-fluorocholine PET/CT in biochemical recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. nov 2015;42(12):1784-93.

58. Schuster DM, Votaw JR, Nieh PT, Yu W, Nye JA, Master V, et al. Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET/CT in prostate carcinoma. J Nucl Med. janv 2007;48(1):56-63.

59. Salaün P-Y, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Actualisation des recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. Bulletin du Cancer. mars 2019;106(3):262-74.

60. RCP Axumin.

61. Kahn T, Bosch J, Levitt MF, Goldstein MH. Effect of sodium nitrate loading on electrolyte transport by the renal tubule. Am J Physiol. sept 1975;229(3):746-53.

62. Ren J, Yuan L, Wen G, Yang J. The value of anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid PET/CT in the diagnosis of recurrent prostate carcinoma: a meta-analysis. Acta Radiol. avr 2016;57(4):487-93.

63. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. J Nucl Med. août 2015;56(8):1185-90.

64. ANSM. Demande ATUn 68Ga-PSMA11.

65. Giammarilea F, Bournaud C, Dubreuil J, Skanjeti A. Le traitement des métastases osseuses par radiopharmaceutiques àtropisme osseux.

66. RCP Quadramet 1,3GBq/mL sol inj.

67. RCP METASTRON 37 MBq/mL sol inj.

68. Commission avis de la transparence du 1er octobre 2014 HAS METASTRON [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13569_METASTRON%20_Reeval%20sus_%20Avis%201_CT13569.pdf

69. Baczyk M, Czepczyński R, Milecki P, Pisarek M, Oleksa R, Sowiński J. 89Sr versus 153Sm-EDTMP: comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. Nucl Med Commun. avr 2007;28(4):245-50.

70. RCP Xofigo.

71. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol. nov 2014;15(12):1397-406.

72. ANSM. Fiche ATU ITG-PSMA-1 (DOTAGA).

73. Dash A, Pillai MRA, Knapp FF. Production of (177)Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. Nucl Med Mol Imaging. juin 2015;49(2):85-107.

74. Salek N, Mehrabi M, ShirvaniArani S, BahramiSamani A, Erfani M, Vosoghi S, et al. Production, quality control, and determination of human absorbed dose of no carrier added 177 Lu-risedronate for bone pain palliation therapy. J Labelled Comp Radiopharm. 2017;60(1):20-9.

75. Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, Kratochwil C, Eiber M. ^{177} Lu-PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. J Nucl Med. août 2017;58(8):1196-200.

76. Sørensen MA, Andersen VL, Hendel HW, Vriamont C, Warnier C, Masset J, et al. Automated synthesis of 68 Ga/177 Lu-PSMA on the TrasisminiAllinOne. J LabelledCompRadiopharm. 30 juin 2020;63(8):393-403.

Annexes :

Annexe 1: Classification TNM 2010 (AFU)

Classification Clinique :

- **T : Tumeur primitive**
  - **T0 :** Absence de tumeur
  - **T1 :** Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
    - **T1a** < 5 % du tissu réséqué* et score de Gleason 6
    - **T1b** > 5 % du tissu réséqué* et/ou score de Gleason 7
    - **T1c** : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies
  - **T2 :** Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
    - **T2a :** Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
    - **T2b :** Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
    - **T2c :** Atteinte des deux lobes
  - **T3 :** Extension au-delà de la capsule
    - **T3a :** Extension extra-capsulaire
    - **T3b :** Extension aux vésicules séminales
  - **T4 :** Extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée
- **N : Ganglions régionaux**
  - **Nx :** ganglions régionaux non évalués
  - **N0 :** Absence de métastase ganglionnaire
  - **N1 :** Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
  - **N1mi :** Métastase ganglionnaire < 0,2 cm
- **M : Métastases à distance**
  - **M0 :** Absence de métastases à distance
  - **M1 :** Métastases à distance
    - **M1a :** Ganglions non régionaux
    - **M1b :** Os
    - **M1c :** Autres sites

* Ces deux stades concernent les hommes qui ont bénéficié d'une résection de la prostate par les voies naturelles.

Classification anatomopathologique (pTNM):

- **pT0 :** Absence de tumeur identifiée après prostatectomie
- **pT2 :** Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
  - **pT2a :** Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
  - **pT2b :** Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
  - **pT2c :** Atteinte des deux lobes
- **pT3 :** Extension au-delà de la capsule
  - **T3a :** Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale incluant le col vésical
  - **T3b :** Extension aux vésicules séminales (uni- ou bilatérale)
- **T4 :** Extension aux organes adjacents (sphincter urétral externe, rectum, muscles releveurs de l'anus, paroi pelvienne)

R : Reliquat tumoral postopératoire :

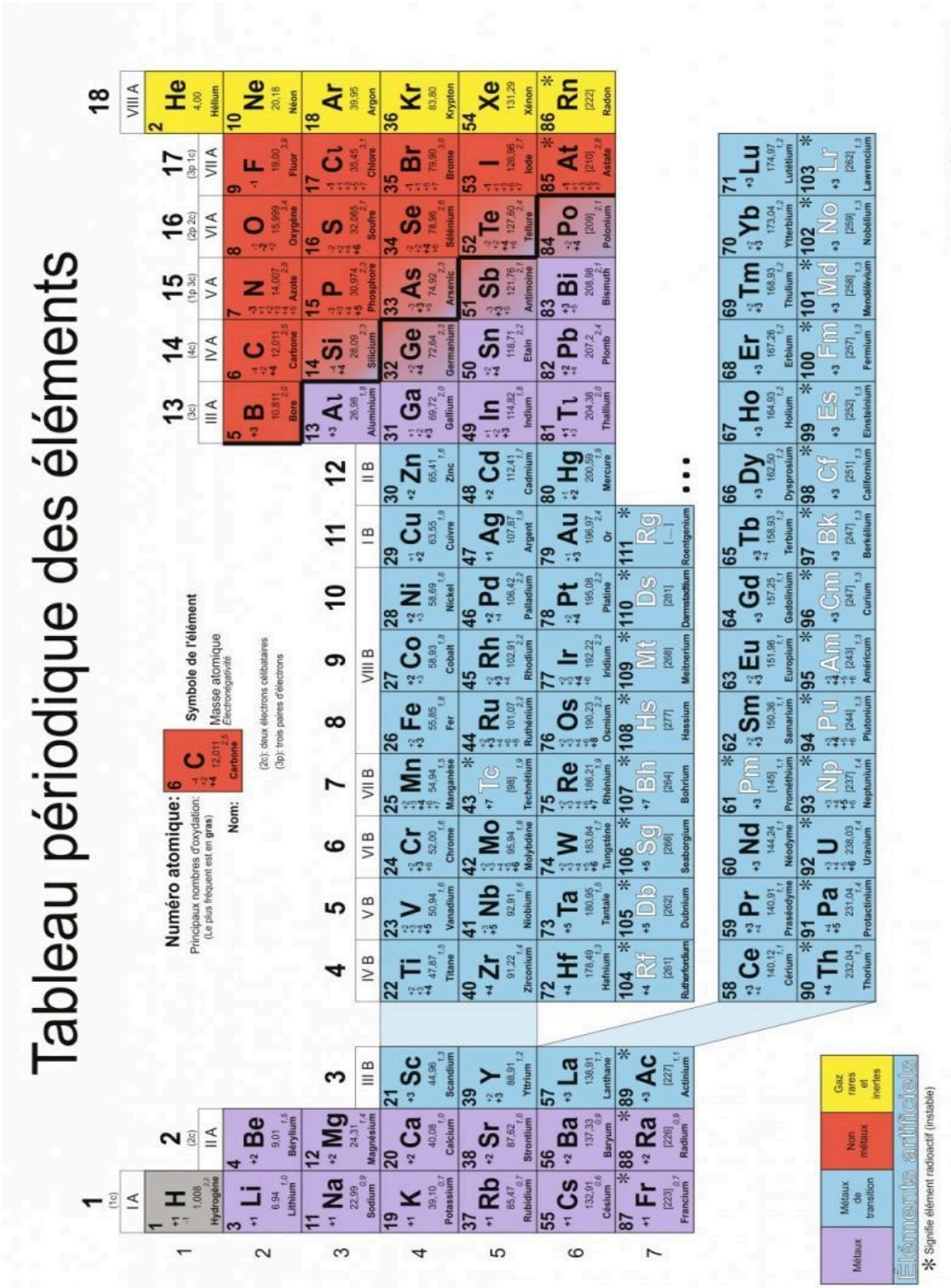
L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC (Union internationale contre le cancer) à l'aide du symbole R. Les marges après prostatectomie sont codées comme suit :

- **Rx :** non évalué
- **R0 :** Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- **R1 :** Reliquat microscopique (focal ou étendu à préciser). Il est alors précisé sur le compte rendu anatomopathologique la longueur de la marge, ce qui est un critère pronostic reconnu
- **R2 :** reliquat macroscopique

Annexe 2: Critères de récidive biologique en fonction du type de traitement du cancer de la prostate (1–3)

Traitement	Définition de la récidive biologique
Prostatectomie totale	PSA>0.2ng/mL et ascendant confirmé par 2 dosages successifs
Radiothérapie +/- hormonothérapie	PSA Nadir + 2ng/mL
Curiethérapie	PSA Nadir + 2ng/mL
HIFU (ultrasons focalisés de haute intensité)	PSA Nadir + 1.2ng/mL

Annexe 3: Tableau périodique des éléments (Mendeleïev)



Annexe 4: Certificat d'analyse du $^{177}LuCl_3$n.c.a de chez ITM utilisé pour la production

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
85748 Garching / Munich, Germany

itm MEDICAL ISOTOPES

Certificate of Analysis

EndolucinBeta 40 GBq/ml Radiopharmaceutical precursor solution

Lot No.:	Lu-21-360-01	**Time of Manufacturing [CET]:**	30.09.2021 14:00
Serial No.:	11052454-0-0		
Customer:	TRASIS SA		
Activity [GBq]:	3.3	**ART [CET]:**	05.10.2021 12:00
Volume [µl]:	90	**Expiry Date [CET]:**	09.10.2021 14:00
Chemical Form:	Lu (3+) in aqueous 0.04 M HCl solution		
Packaging:	2 ml type I glass vial, closed with fluorotec coated bromobutyl septum and center hole crimp cap		

Test	Specification	Unit	Result
Activity per Vial [1]	90 - 110 of the activity stated on the label	%	complies
Radioactivity Concentration [1] (Dose Calibrator)	36 - 44	GBq/ml	37
Appearance	Clear and colorless solution	n.a.	complies
Identity Lu-177 (Gamma spectrometry)	113 keV gamma line existing 208 keV gamma line existing	n.a.	complies
Identity Chloride (Ph. Eur.)	White precipitate visible	n.a.	complies
pH value (pH indicator strips)	1 - 2	n.a.	complies
Specific Activity (ICP-MS) [2]	≥ 3000	GBq/mg	3022
Chemical Purity (ICP-MS) corrected to Lu-177 activity at EOS	Fe ≤ 0.25 Cu ≤ 0.5 Zn ≤ 0.5 Pb ≤ 0.5 Yb-176 ≤ 0.14 Sum of impurities ≤ 0.5	µg/GBq µg/GBq µg/GBq µg/GBq µg/GBq µg/GBq	<0.01 <0.1 <0.1 <0.1 <0.01 <0.1
Radionuclidic Purity [3] (Gamma spectrometry) corrected to Lu-177 activity at EOS	Yb-175 ≤ 0.01 Sum of other impurities ≤ 0.01	% %	<0.01 <0.01
Radiochemical Purity (TLC)	≥ 99.0 as 177LuCl3	%	100.0
Radiolabeling Yield (TLC) based on radiolabeling with Lu-177 of DOTA-derivate, molar ratio 1:4	≥ 99.0	%	99.9
Bacterial Endotoxins (Ph. Eur.)	≤ 20	EU/ml	<15
Sterility (Ph. Eur.)	Sterile	n.a.	Sample taken

1 Result taken from In-Process Control, value decay-corrected to ART
2 Result taken from Release / Retest of API, value decay-corrected to ART
3 Result taken from Release / Retest of API, value decay-corrected to EOS

ART: Activity reference time
EOS: End of shelf life
** OOS Result

This batch complies with the specification.

30.09.2021, **Theresa Neumayer**
(QC)

30.09.2021, **Valentin Wolf**
(Head of QC)

This certificate has been created electronically and is valid without genuine signature.

11963 (11950)

Page 1 of 1

Batch Certificate

Tel.: +49 89 3298986-19
Fax: +49 89 3298986-66
E-Mail: sales@itm.ag

Name of the Product: **EndolucinBeta 40 GBq/ml** **Radiopharmaceutical precursor solution** Dosage Form: **Radiopharmaceutical precursor, solution** Package size and type: **Lead pig containing one vial**	Lot/Batch number: **Lu-21-360-01** Destination: Australia France Pakistan USA
Marketing Authorization number: EU/1/16/1105/001 (2 ml vial) EU/1/16/1105/002 (10 ml vial) IL/FF-000404 - RC/FF-002176 HK-66998, HK-66999 PLGB 45370/0001, PLGB 45370/0002 SIN15971P *	Country of origin: **Germany**
Date of Manufacture [CET]: 30.09.2021 14:00	Expiry Date [CET]: 09.10.2021 14:00
ITM Medical Isotopes GmbH, Lichtenbergstrasse 1, 85748 Garching / Munich, Germany Number of Manufacturing License: DE_BY_04_MIA_2021_0005/ROB-53Ph-2677.Ph_2-139; GMP certificate no: DE_BY_04_GMP_2021_0011	
Certification Statement: I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured, including packaging/labelling and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the specifications in the Marketing Authorisation of the importing country or product specification file for Investigational Medicinal Products. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP.	
Name of the Qualified Person: **Matthias Fiebig**	
Date and signature of the qualified person: 01.10.2021, ----------	

* MA Holder: QT Instruments (S) Pte Ltd 192 Pandan Loop Pantech Business Hub, #06-20 Singapore 128381

This certificate has been created electronically and is valid without genuine signature.

11956 (11950)

Résumé

Le concept de théranostic, défini comme l'utilisation combinée d'un examen diagnostique identifiant un marqueur et d'une thérapeutique ciblant ce dernier, peut être appliqué lors de la prise en charge d'une récidive d'un cancer de la prostate (CaP). L'imagerie TEP au ^{68}Ga-PSMA étant disponible depuis mai 2019 et dans le cadre du développement de l'offre de soin en Radiothérapie interne vectorisée au CHRU de Tours, oncologues, urologues, radiothérapeutes et médecins nucléaires ont été demandeurs de la mise à disposition du ^{177}Lu-PSMA afin de pouvoir disposer du couple théranostique dans le CaP résistant à la castration. Or en France, au début de ce travail (début 2021), le ^{177}Lu-PSMA n'est pas commercialisé sous forme de spécialité mais est uniquement disponible via une ATUn. L'objectif de ce travail a été la mise en place du marquage du PSMA au ^{177}Lu (émetteur β-) et son contrôle qualité afin d'irradier les cellules cancéreuses.
Deux essais de radiomarquage ont permis d'appréhender la production d'un médicament radiopharmaceutique marqué au ^{177}Lu. Il s'agit d'une chimie de chélation dont le process est relativement simple mais de nombreux paramètres tels que la température, la nature du tampon ou encore le pH peuvent influencer le marquage. Le contrôle qualité du produit fini a été la principale difficulté de ce travail.

La radiothérapie interne vectorisée, utilisant des radionucléides à longue demi-vie, est en plein essor et ce type de production n'était pas encore effectué au CHRU de Tours. Ce travail a donc permis d'appréhender les problématiques de gestion de ce type de radionucléide (commande, réception, production, gestion des déchets) et des différents paramètres de contrôle.

Mots clés :

Cancer de la Prostate ; PSMA ; Lutécium ; Théranostique ; Radiomarquage ; Contrôle qualité