

La Médecine Nucléaire:

Imagerie Moléculaire et Radiothérapie Interne Vectorisée

Un cas d'école de démarche transdisciplinaire

Pr G. Karcher ALS 11/12/2024

- I. Présentation de la Médecine Nucléaire**
- II. L'aspect transdisciplinaire**
- III. Le concept de Radiothéranostic**
- IV. Le « cluster » nancéien**

I. PRESENTATION DE LA MEDECINE NUCLEAIRE

La Médecine Nucléaire: les points clef:

- **Définition:** « utilisation à des fins médicales de sources radioactives non scellées »

- **2 domaines principaux:**
 - **L'imagerie:** scintigraphies, PET-scan
 - **La Thérapie:** RadioThérapie Interne Vectorisée (RTIV)

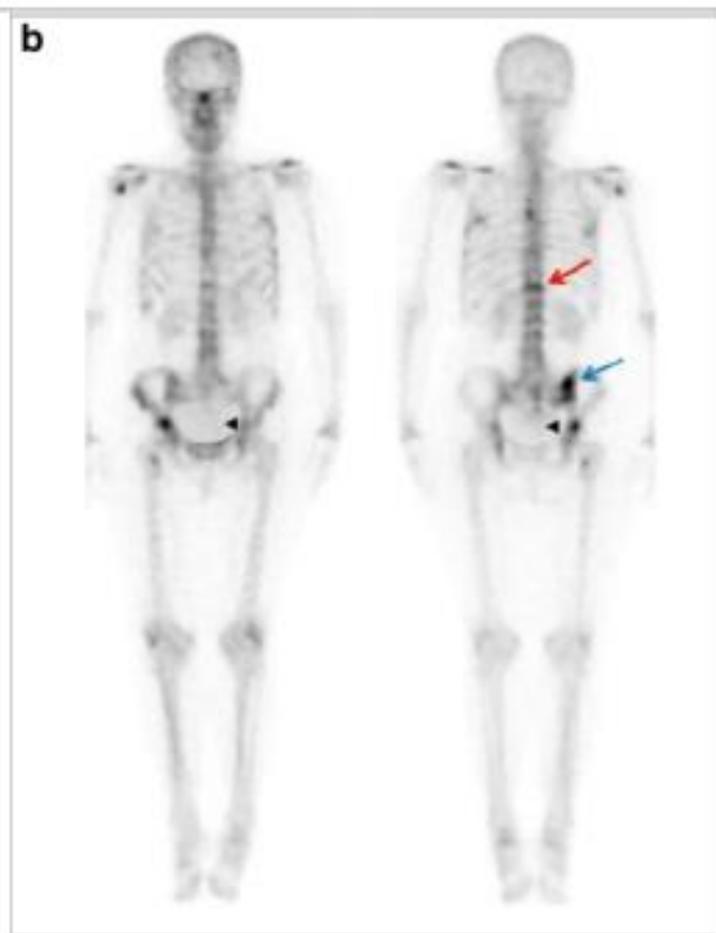
- **Les Médicaments Radio-pharmaceutiques (MRP)**
 - **Constitués d'une molécules vectrice et d'un radionucléide**
 - **Statut de médicament injectable**
 - **Période radioactive**
 - **MRP d'imagerie: en h > production « régionale » (300km)**
 - **MRP de thérapie: en j > production « continentale » (2000 km)**

SCINTIGRAPHIE OSSEUSE

Anger-camera



CZT-camera - MVP



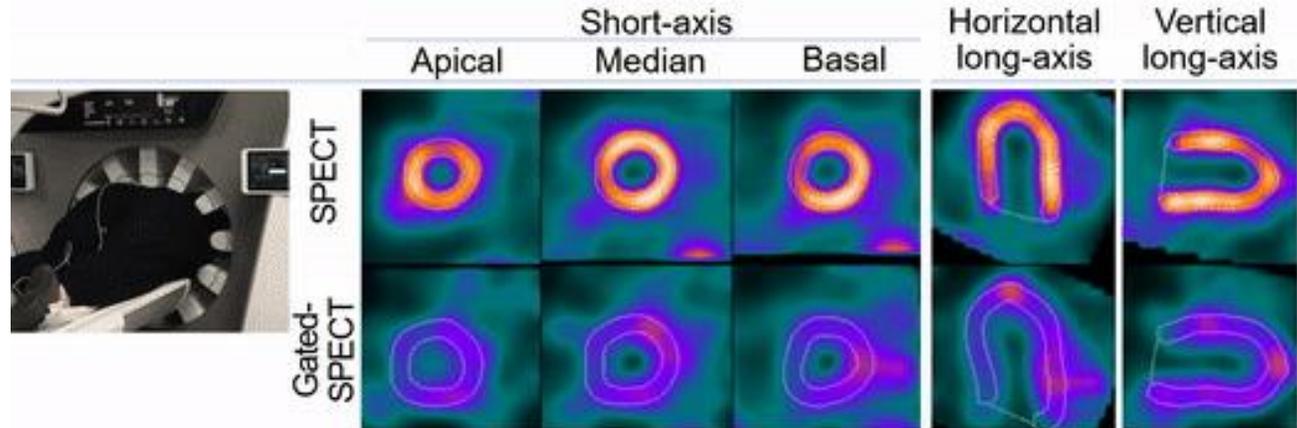
Low-dose Sestamibi-SPECT/CT



Cardiac SPECT and Gated-SPECT images

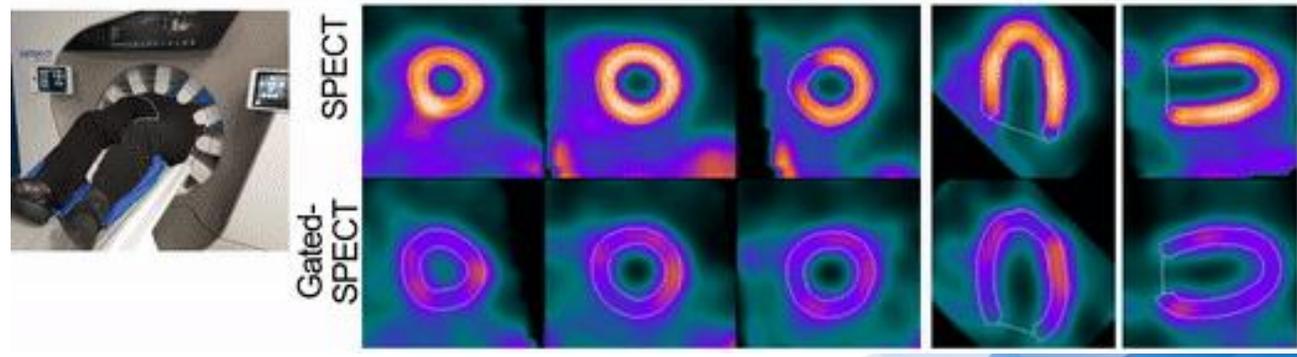
Patient # 1

39 year-old woman
187 kg, 1.67 m, BMI: 67 kg.m⁻²
^{99m}Tc-Sestamibi: 274 MBq
DLP: 52.1 mGy.cm
Total effective dose: 2.9 mSv



Patient # 2

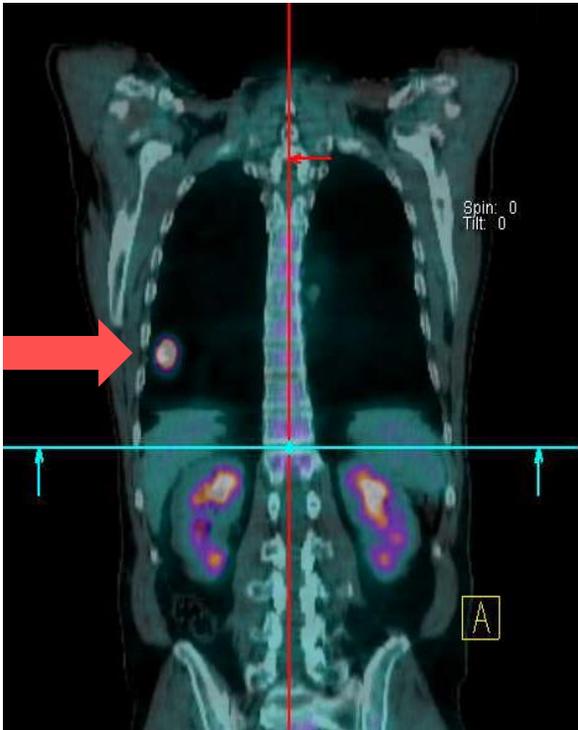
51 year-old woman
139 kg, 1.62 m, BMI: 53 kg.m⁻²
^{99m}Tc-Sestamibi: 249 MBq
DLP: 37.2 mGy.cm
Total effective dose: 2.5 mSv



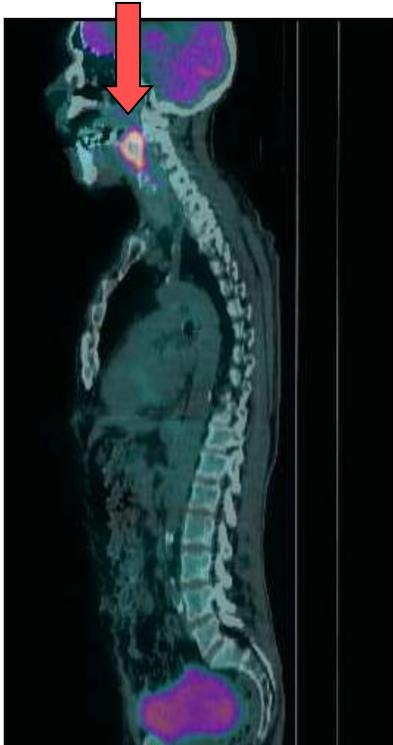
NODULE PULMONAIRE « isolé » : Bilan initial

¹⁸FDG Fluoro Deoxy Glucose

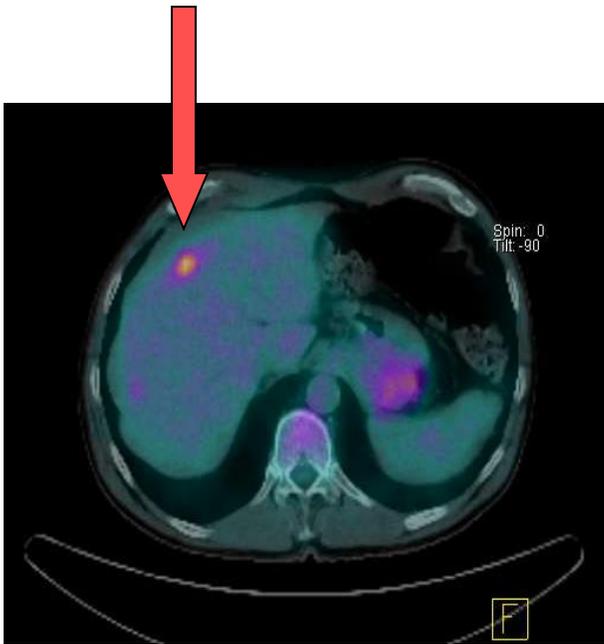
Lésion pulmonaire



+ lésion ORL

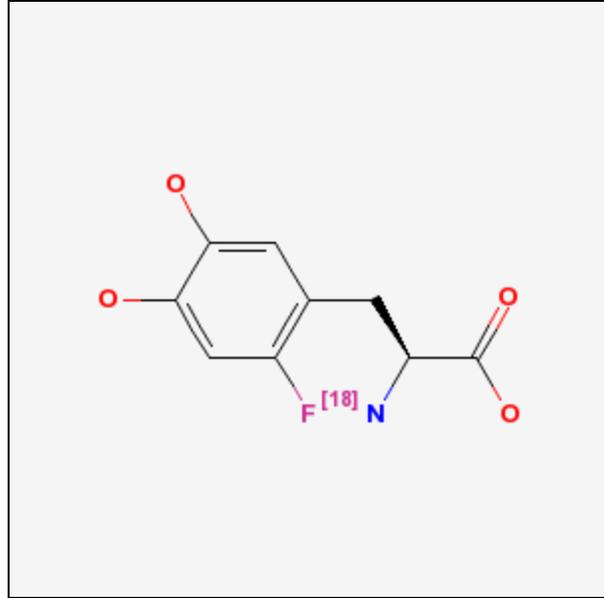


+ méta. hépatique

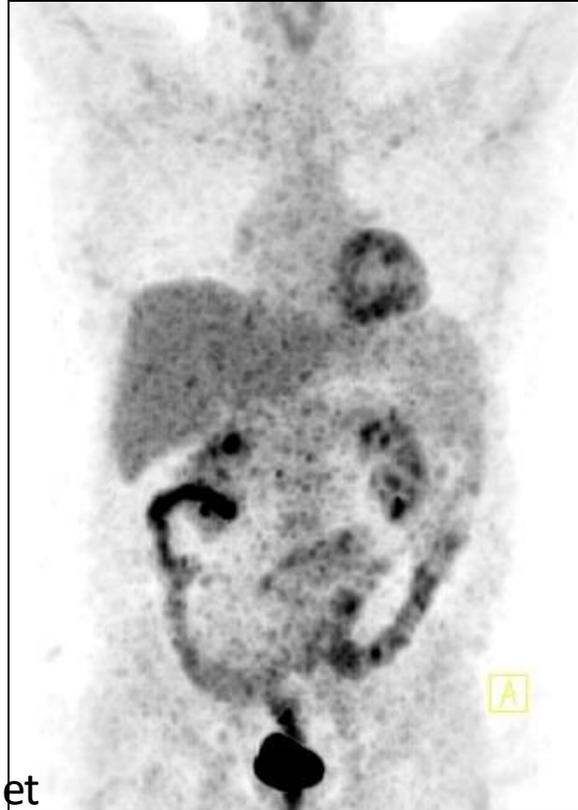


L-3,4-Dihydroxy-6-[18F]fluorophenylalanine

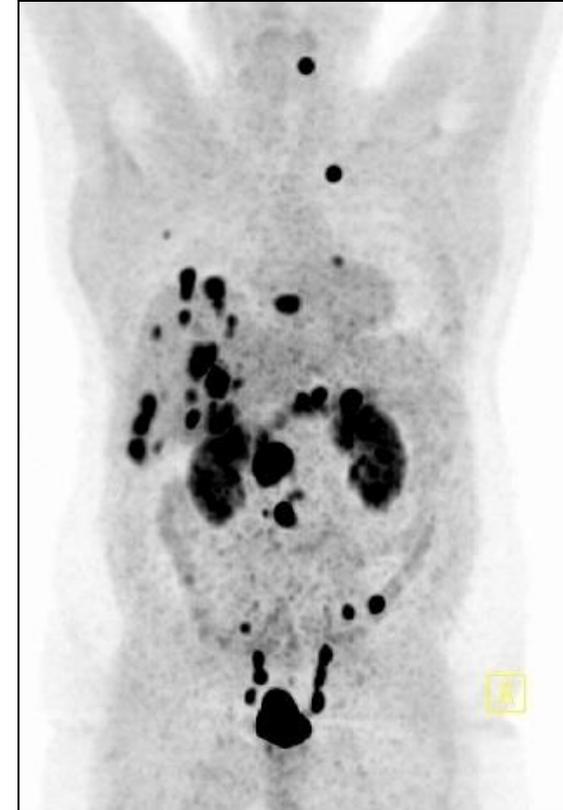
Analogue de la DOPA



La capacité de **capter** et de **décarboxiler** les précurseurs des amines comme 5-HTP and L-DOPA et de **stocker** les amines correspondantes (serotonine et dopamine) est une caractéristique des tumeurs neuro endocrines.



^{18}F -FDG



^{18}F -DOPA

Tumeur endocrine du grêle

RadioThérapie Interne Vectorisée

- **RADIOTHERAPIE**

- **Traitement par des rayons**

- **INTERNE:**

- **Les rayons sont émis à l'intérieur du corps par des atomes radio-actifs administrés au patient (le plus souvent par une simple injection intra-veineuse)**

- **VECTORISEE**

- **Les atomes radioactifs sont accrochés à une molécule « vectrice » qui a la propriété de se fixer à la tumeur sur des « récepteurs »**
- **La molécule vectrice apporte donc à la tumeur les atomes radioactifs qui vont délivrer localement les rayons**
- **Isotopes émetteurs Beta- ou Alpha**
 - **Beta-: parcours de quelques millimètres: I131, Lu177, Zr 89; Y 90**
 - **Alpha: parcours de quelques microns: Ac 225; Ra 223; Pb 212**

II. ASPECTS TRANSDISCIPLINAIRES

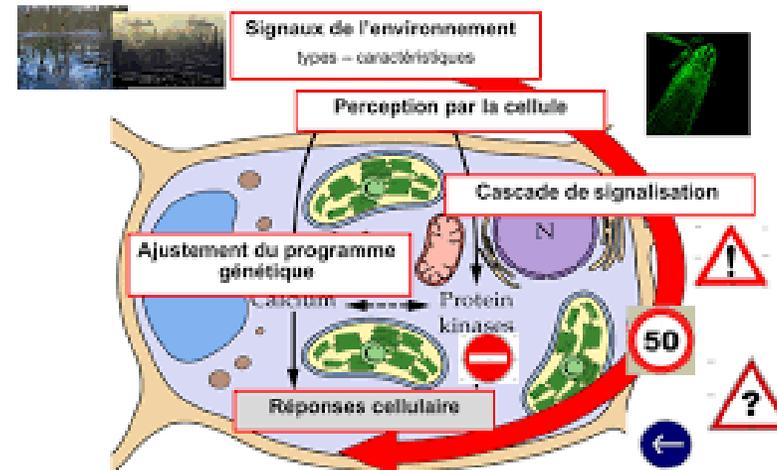
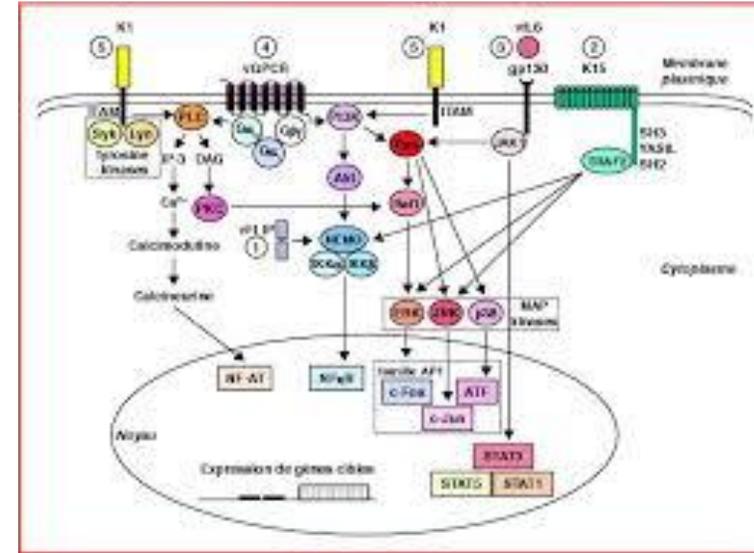
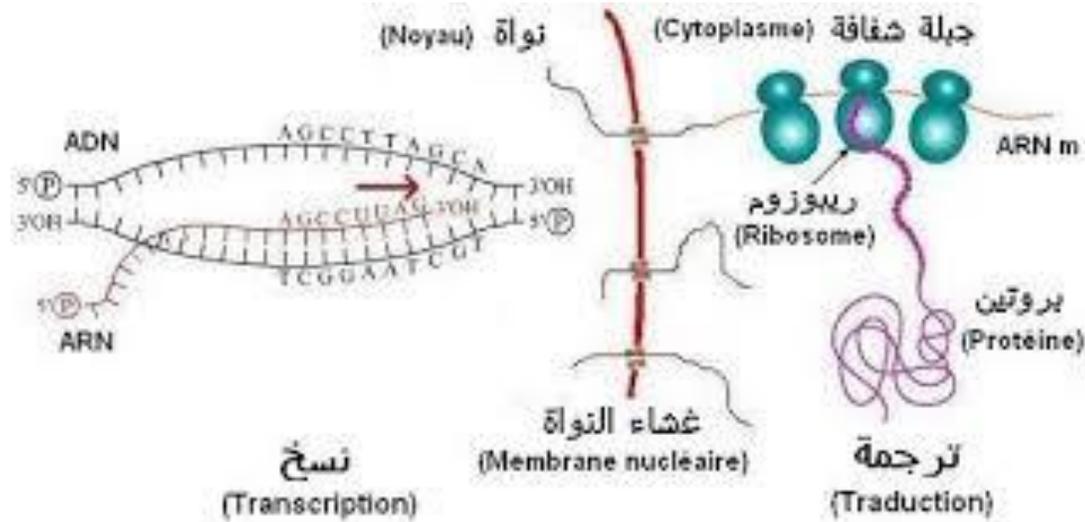
- **Naissance et vie d'un Médicament Radiopharmaceutique**
 - **Physiologie/physiopathologie/Biologie Moléculaire/clinique**
 - **Chimie/radiochimie/radiopharmacie**
 - **Validation préclinique**
 - **Validation clinique**
- **Technologies mises en œuvre**
 - **« HARD »**
 - **Production des radio-isotopes**
 - **Technologie de radiosynthèse et de production**
 - **Technologie de détection**
 - **« SOFT »**
 - **Reconstruction/débruitage**
 - **Quantification/ analyses fonctionnelles/images paramétriques**
 - **Segmentation**
 - **Dosimétrie**

Naissance et vie d'un Médicament radiopharmaceutique

- **La conception**
 - **Besoin médical non ou mal couvert**
 - **Physiologie Physiopathologie**
 - **Biologie moléculaire**
 - **Voies de signalisation/ récepteurs / ligands**
 - **Métabolisme / diffusion / biodistribution**
 - **Bio Ingénierie Ac, Poly peptides, ...**

Quelle sont les molécules vectrices candidates?

LES PROGRES DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE



Naissance et vie d'un Médicament radiopharmaceutique

- **Chimie / Radiochimie / Radiopharmacie**
 - **Quel isotope utiliser?**
 - rayonnements / période / propriétés chimiques / disponibilité
 - **Comment lier cet isotope à la molécule d'intérêt?**
 - Chimie de complexation / Substitution nucléophile / liaisons covalentes /
 - **Mise au point de la méthode de synthèse en "chimie froide"**
 - **Passage en "chimie chaude" = radiochimie**
 - Chimie des traces / contraintes radioprotection: locaux; matériel; automatisaton
 - Une part d'empirisme : combinatoire de paramètres (intérêt des "plans d'expériences")
 - **Les contraintes pharmaceutiques**
 - Pas de résidus indésirables: solvants, métaux,
 - Stérilité (médicaments injectables)
 - Méthodes de contrôle de qualité (libération de lot)

CHIMIE DES TRACES!

$$A = \lambda \times N$$

- $A = \lambda \times n \times \mathcal{N}$
- $A = 0,69/T \times n \times 6 \cdot 10^{23}$
- $A = 4/T \times n \times 10^{23}$

$$n = (A/4) \times T \times 10^{-23}$$

- $A = 4 \cdot 10^8 \text{ Bq}$
- $T = 10^4 \text{ s}$

$$n = 10^{-11} \text{ mole}$$

Naissance et vie d'un Médicament radiopharmaceutique

- **Validation pre-clinique:**
 - **Culture cellulaire / organoïdes / « organ on a chip »**
 - **Modèles animaux**
 - **Mise au point du modèle en fonction de la pathologie**
 - **Environnement réglementaires: locaux / RH / procédures**
 - **Une question clef: le modèle est-il représentatif de la pathologie humaine?**
 - **Imageurs spécifiques « petit animal » : SPECT / PET / CT : IRM**
 - **Test ex-vivo (sur biopsie ou pièce opératoire humaine)**
 - **Techniques inspirées de l'anapath**
 - **Préparation des lames / colorations / « radio immuno-histochimie**
 - **Détecteurs spécifiques: « auto historadiographie numérique »**
- **Estimations dosimétriques**

Expertise Technique



MicroPET-FDG

Cardiovascular and brain imaging in rodents

MicroPET-FDG recorded under
Acipimox (nicotinic acid)

Rat



Mouse



Naissance et vie d'un Médicament radiopharmaceutique

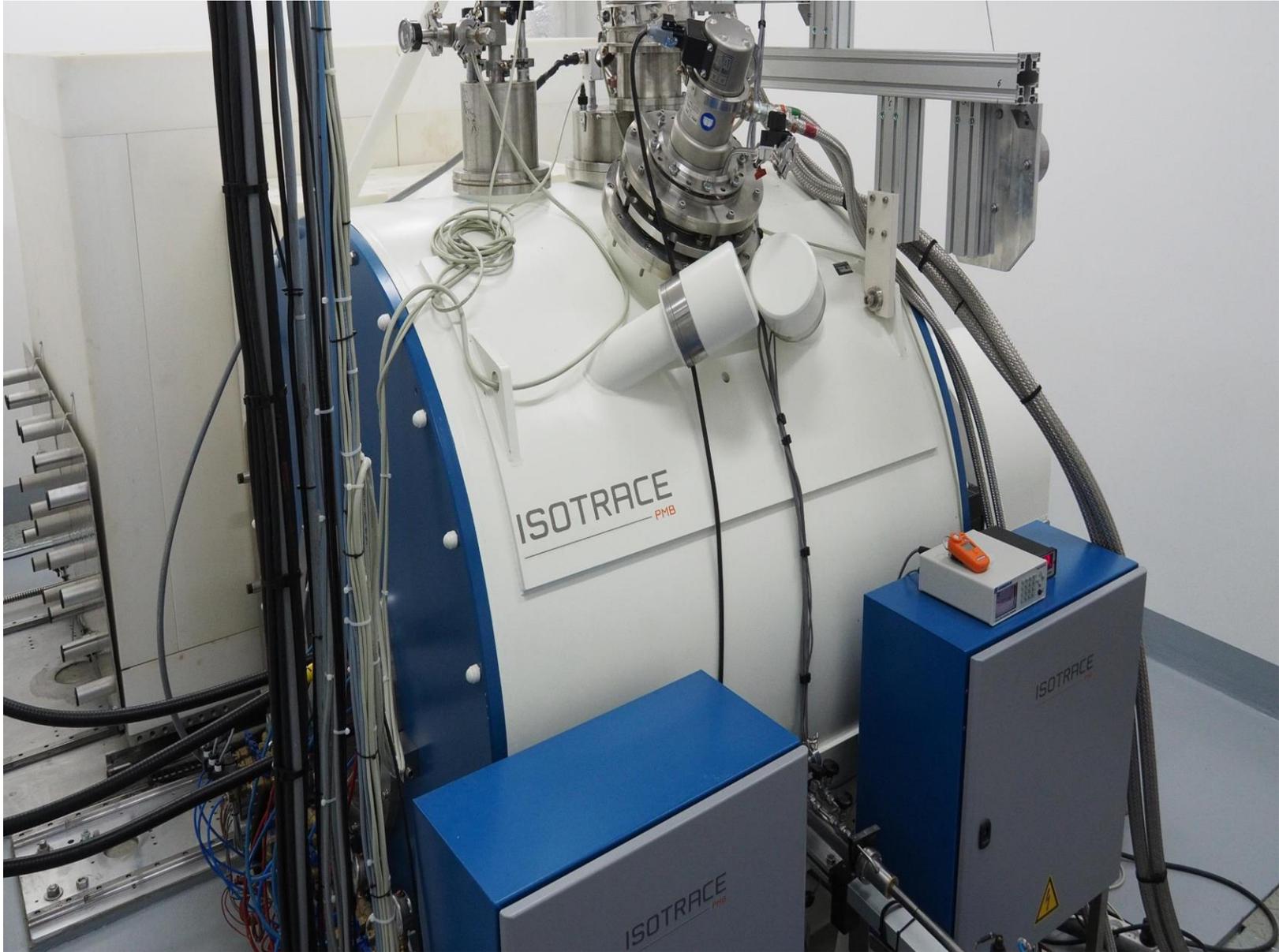
- **Validation clinique**

- Phase 1 « first in human » (quelques patients)
- Phase 2 « preuve de concept » (quelque dizaines de patients)
- Phase 3 « évaluer l'efficacité et préciser les indications »
- Mise sur le Marché (AMM) / production industrielle
- RH:
 - Médecins/pharmaciens/radiophysiciens/soignants
 - Méthodologistes / TEC / ARC / affaires réglementaires
- Très fortes contraintes réglementaire
- Très long
- Très coûteux

Les aspects technologiques (hard)

- **Technologie de production des isotopes**
 - Réacteurs Nucléaires (irradiation de cibles)
 - Accélérateurs de particules (cyclotrons)
 - Technologies de purification
- **Technologies de Radiosynthèse et de production**
 - Automates de synthèse
 - Automates de répartition
 - « hot cell »
 - Environnement réglementaire
 - Radioprotection (ASN)
 - Pharmaceutique (ANSM)

Mini Cyclotron



LABO DE PRODUCTION GMP STRASBOURG (IPHC / CNRS)







**CASSETTE « MICRO FLUIDIQUE »
1 molécule, 1 dose, 1 patient**

Les aspects technologiques (hard)

- **Les imageurs: gamma-caméra (+/-CT); les TEP +/-CT**
 - **Détection: scintillation / semi-conducteurs**
 - **Electronique**
 - **Mécanique**

Progrès continus

- **Sensibilité / résolution / champ de vue (=> corps entier)**

Gamma-caméra conventionnelle





Les aspects technologiques (soft)

- **Reconstruction débruitage**
- **Recalage / fusion d'images multimodalité**
- **Quantification / segmentation (IA) / imagerie paramétrique**
- **La dosimétrie**
 - **Radiobiologie: action des RI sur la matière vivante**
 - **Simulations multi échelle: moléculaire / cellulaire / tissus / organes / corps entier**
 - **Segmentation automatique**
 - Indispensable pour une utilisation en clinique

Pour l'imagerie: minimiser l'irradiation

Pour la thérapie

- **Optimiser et maîtriser la dosimétrie aux organes cibles**
- **Minimiser la dosimétrie ailleurs en particulier sur les organes radio sensibles**

Très complexe « Work in Progress »

III. Le concept de « radiothéranostic »

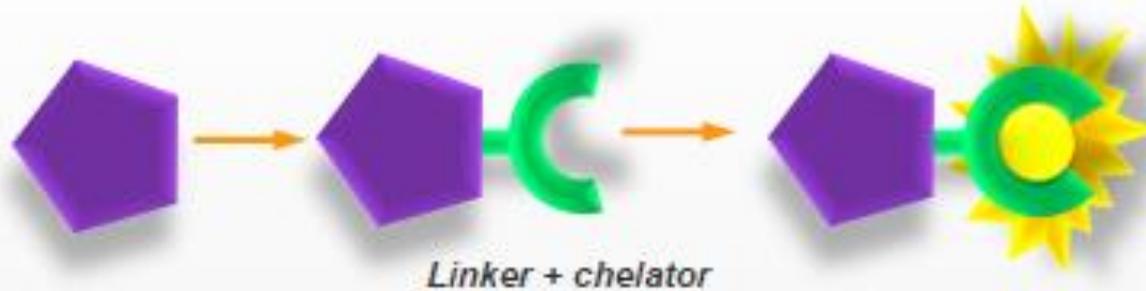
- **Radiomarquer une même molécule vectrice**
 - **Soit avec un isotope adapté à l'imagerie**
 - Rayonnement gamma: tomo-scintigraphie
 - Rayonnement Beta + : Tomographie par emission de positons (TEP / PET)
 - **Soit avec un isotope adapté à la RTIV**
 - Rayonnement Beta – (parcours: qq mm)
 - Rayonnement Aloha (parcours: qq dizaines de micron)

« Couple radiothéranostic »

Principle of Molecular Targeting



Imaging ex.
Labeling with
e.g. Gallium-68
(Gamma emitter)
Therapy ex. with
Lutetium-177



EXEMPLE DE COUPLE « RADIO-THERANOSTIQUE » POUR LA RTIV DU CANCER DE LA PROSTATE:

- Molécule thérapeutique:
 - PSMA-Lu177 (émetteur Beta-et gamma)
et/ou
 - PSMA-Ac225 (émetteur Alpha)
- Molécule diagnostique « compagnon »
 - PSMA-Ga68

RTIV PSMA-Ac CANCER DE PROSTATE

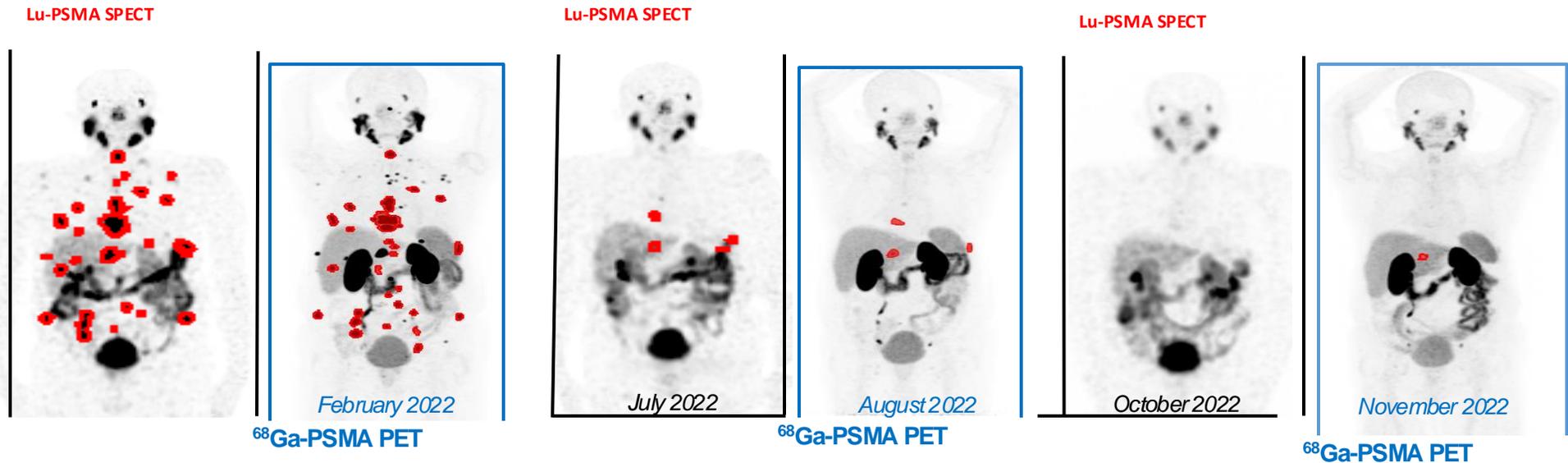
THERANOSTICS Center for Molecular Radiotherapy, Zentralklinik Bad Berka



Progression under ADT/chemotherapy before radioligand therapy

Remission after a single cycle
TANDEM PRLT
(5.3 GBq ^{177}Lu plus 5 MBq ^{225}Ac)

*Tomoscintigraphies
enregistrées 24h après injection de ^{177}Lu -PSMA*



➔ Les tomoscintigraphies réalisées 24h après injection de ^{177}Lu -PSMA prédisent la réponse thérapeutique (JNM, 2023;64(3):410-415)

➔ Concordance entre SPECT et PET des activités mesurés sur chaque lésion (Total Lesion Activity)

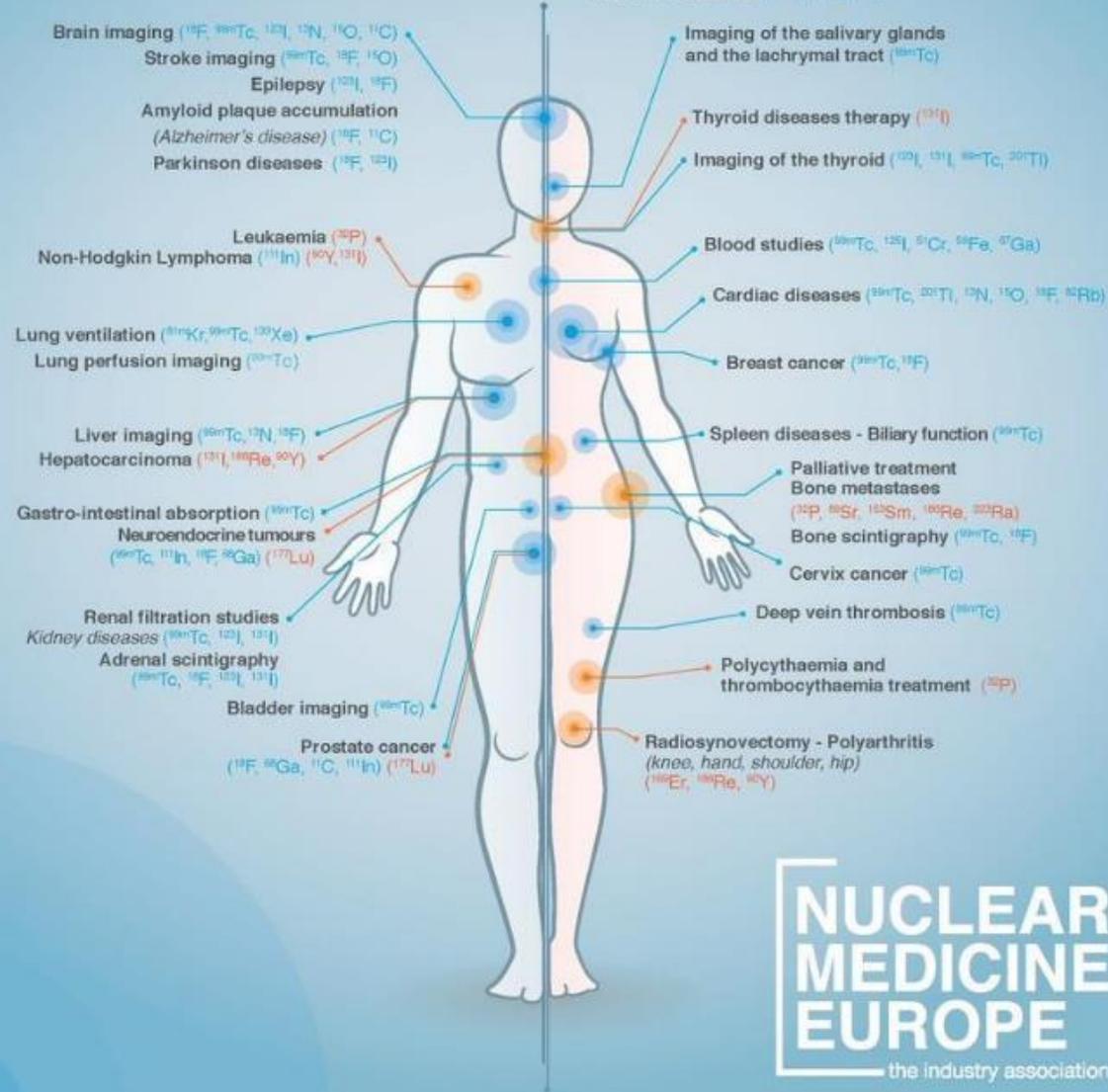
C'est l'imagerie qui pilote la thérapie

- Diagnostic / bilan d'extention / indication RTIV
- Estimation dosimétrique / adaptation des doses ttt
- Surveillance / évaluation efficacité thérapeutique

DIAGNOSIS & THERAPY

Whole body

- Primary tumors and metastases (^{18}F , ^{11}C)
- Oncology therapy (^{131}I , ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{223}Ra)
- Infectious diseases ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{18}F)



**NUCLEAR
MEDICINE
EUROPE**
the industry association

IV. Le « cluster » nancéien

- **Regrouper sur le même site le maximum raisonnablement possible de compétences de savoir faire et de techniques pour:**
 - **Lever les verrous techniques et réglementaires**
 - **Créer des synergies entre les compétences du territoire**
 - **Stimuler la recherche**
 - **Accélérer le transfert en recherche clinique puis en clinique**
 - **Participer au développement économique**
- **Abandonner ce qui ne semble pas réaliste compte tenu des ressources disponibles**
 - **Hardware détecteurs**
 - **Biologie fondamentale (mais mettre en place une veille scientifique!)**

LE CONTEXTE NANCEIEN

1) Important pole d'oncologie sur le même site:

- CHRU de Nancy + ILC (CRLCC)
- Toutes les spécialités oncologiques y compris l'oncologie pédiatrique, la neuro-oncologie, l'hématologie
- Une spécificité nancéienne:
 - L'ICL est le seul CRLCC sans service de Médecine Nucléaire
 - La Médecine Nucléaire (imagerie et thérapie) est faite par le CHRU ce qui favorise les recrutements patients

LE CONTEXTE NANCEIEN

2) Une structure originale: Nancyclotep-GIE

- **GIE public/privé de droit privé**
- **Créé en 2008 à l'initiative et avec le financement des collectivités territoriales (Région, Département, Métropole)**
- **3 membres: UL (10%) ; CHRU (40%) ; POSIFIT (50%)**
- **Objectifs / Missions**
 - **Recherche académique et industrielle**
 - **Recherche clinique**
 - **Développement économique, création d'emplois, autofinancement**
- **Financement FEDER (2018-2023)**
 - **Cofinancement plateforme de R&D et de production MRP**
 - **Cyclotron, production « classique », micro fluidique, labo de R&D**

LE CONTEXTE NANCEIEN

3) Etat des lieux

- **Service de Médecine Nucléaire (plus important Service de Médecine Nucléaire de France)**
 - 4 PET-CT; 5 gamma-caméras
 - Secteur de 14 chambres radioprotégées dédiées à la RTIV
- **Recherche clinique**
 - Autorisations phases 1 et 2 en imagerie et en thérapie adultes et enfants
 - Une équipe de 5 personnes dédiées à la recherche clinique
- **Recherche « amont »**
 - 1 labo de R&D radiochimie / radiopharmacie
 - 1 plateforme de R&D en micro fluide
 - 1 plateforme d'imagerie préclinique
- **Posifit Etablissement Pharmaceutique**
 - Site de Strasbourg
 - Site de Nancy: (autorisations en cours)

ANALYSE STRATEGIQUE

1) Croissance exponentielle de la production scientifique publiée:

- Radiochimie, radiopharmacie
- Radionucléides d'intérêt
- Biologie moléculaire: cibles, ligands, vecteurs, ...
- Imagerie, thérapie, radiothéranostic

POTENTIEL ENORME DES NOUVEAUX MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

ANALYSE STRATEGIQUE

2) De nombreuses sociétés de toute tailles investissent dans le domaine

- De la « start-up » à la « big-pharma »
- Phénomène mondial
 - Amérique du nord
 - Asie
 - Zone indo pacifique
 - Europe
- Beaucoup cherchent à viser le marché européen et donc à faire des essais cliniques en Europe

ANALYSE STRATEGIQUE

3) Nombreuses nouvelles molécules en essais precliniques et en essais cliniques précoces

- Forte demande de sites pour la recherche clinique phases 1 et 2
- Besoin de sites de production de MRP pour essais cliniques (qq doses/jour)
 - Imagerie (h)
 - Thérapie (j)
- Très peu de solutions de production disponibles
- Obstacle aux essais cliniques en France et en Europe (et donc à la disponibilité de thérapies innovantes pour la population)

ANALYSE STRATEGIQUE

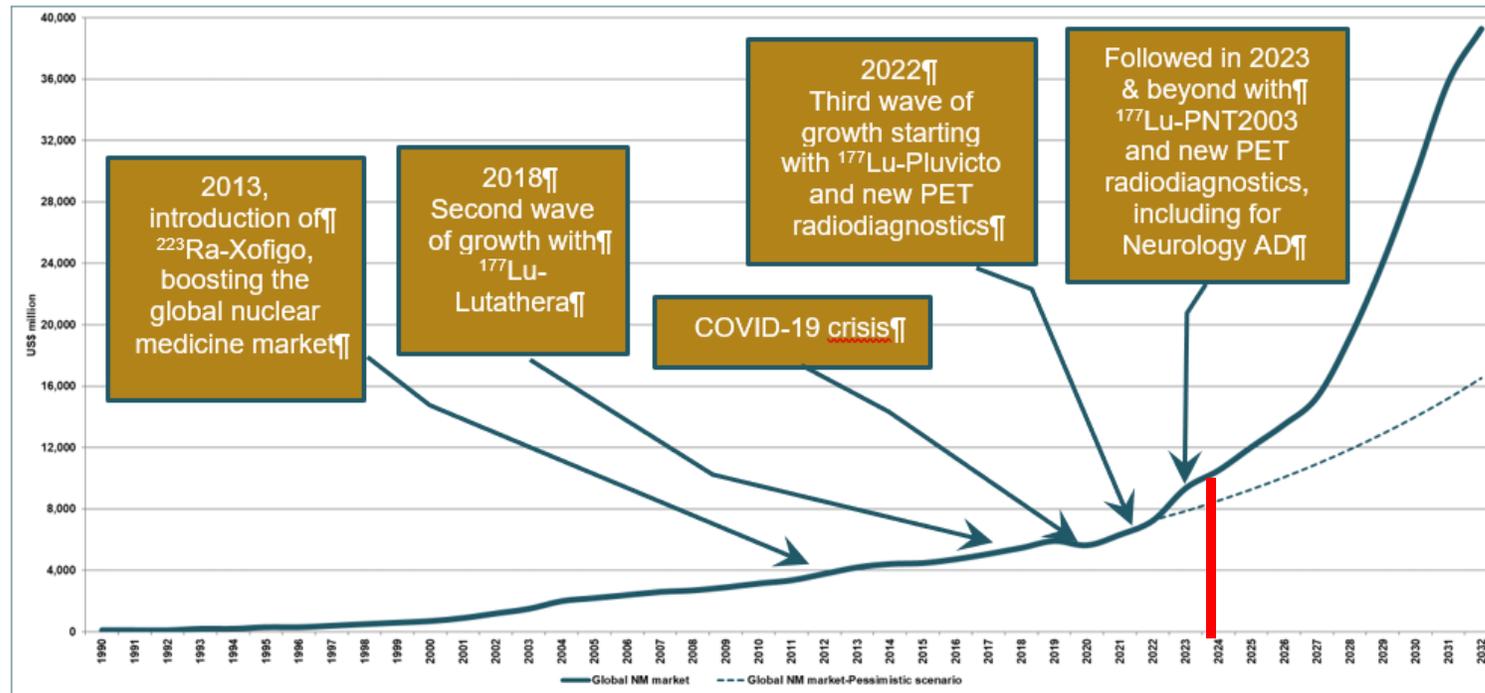
4) A terme: besoin de sites de production « industriels »

- **MRP en phase 3**
 - Qq dizaines de doses par jour
 - Validation du process de fabrication pour dossier d'AMM

- **MRP sous AMM**
 - Qq centaines de doses par jour

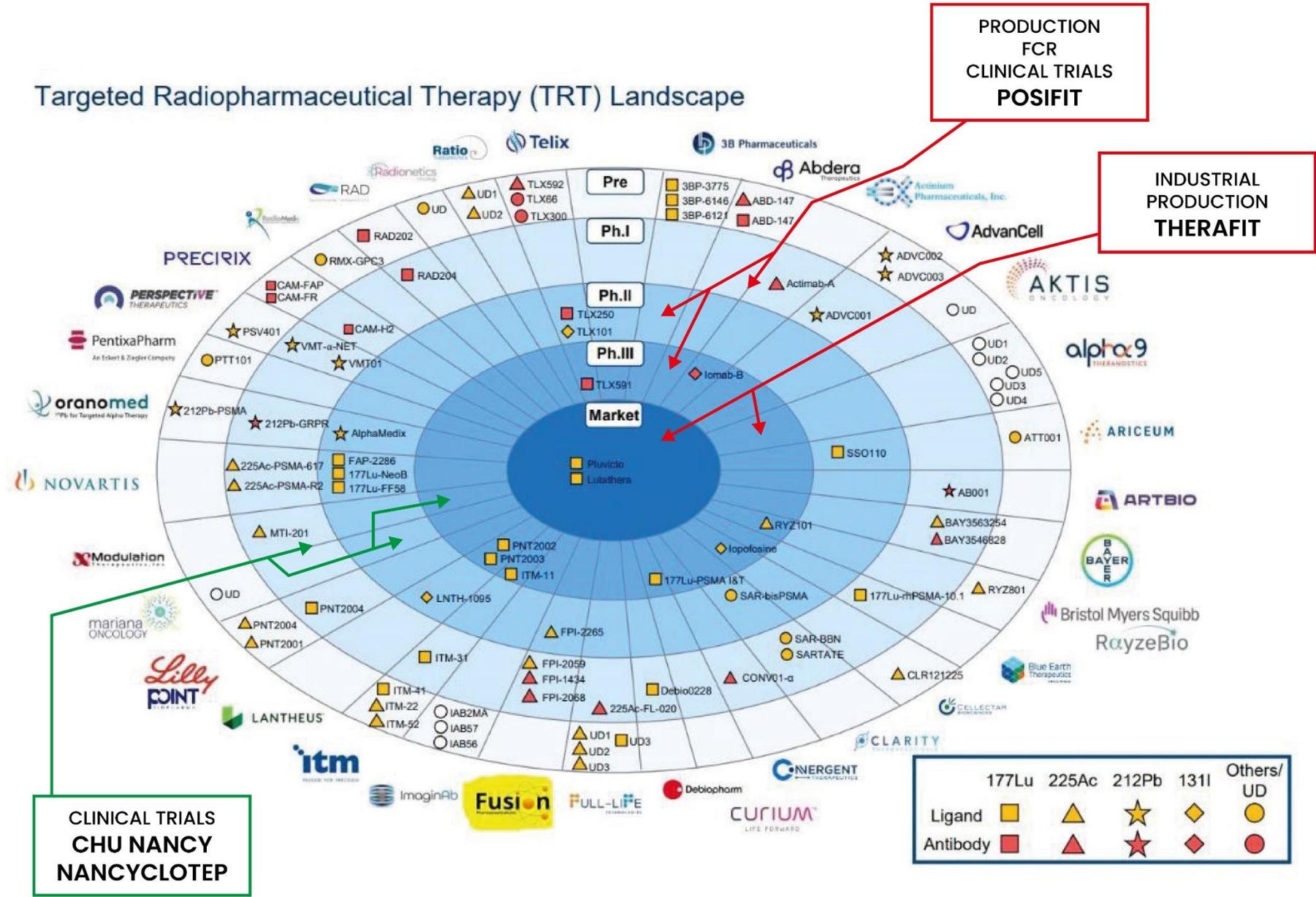
- **Manque de CMO et CDMO en Europe qui est un frein majeur à la mise en œuvre des innovations thérapeutiques**

The Nuclear Medicine Market 1990-2032



Source: MEDraysintell.com © 2023

Targeted Radiopharmaceutical Therapy (TRT) Landscape



PRODUCTION
FCR
CLINICAL TRIALS
POSIFIT

INDUSTRIAL
PRODUCTION
THERAFIT

CLINICAL TRIALS
CHU NANCY
NANCYCLOTEP

	177Lu	225Ac	212Pb	131I	Others/ UD
Ligand	■	▲	★	◆	●
Antibody	■	▲	★	◆	●



PHASE 1 et 2



RECHERCHE
Radiochimie
Dosimétrie
IA
Preclinique

**CHRU
NANCYCLOTEP
POSIFIT**

Essais cliniques I et II
Coordination
multicentrique

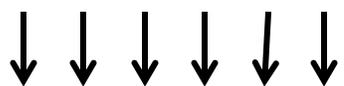
POSIFIT
Prod MRP pour
essais cliniques

PHASE 3
AMM

ESRPP
European School
RadioPharmaceutical
Production

PROTHERIUM
PRODUCTION INDUST
Phase 3 AMM

CLIRCO
Clinical Research
Contract Organisation

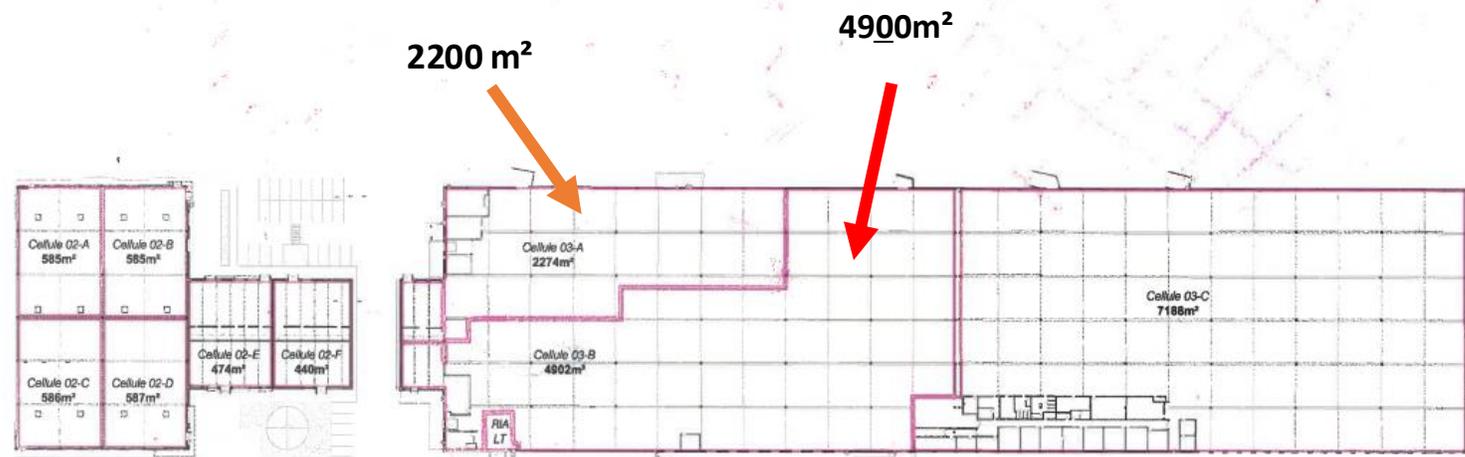


DISTIBUTION AUX SITES CLINIQUES EUROPEENS

VUE AÉRIENNE



PLAN INTÉRIEUR 1



**FAIRE A NANCY, POUR TOUS LES ACTEURS DU
DOMAINE.....**

...the place to be

Médecins

Pharmaciens

Radiophysiciens

Manip radio

Infirmières

TEC

Industriels

ARC

Méthodologistes

Informaticiens

Chimistes

Radiochimiste

Tech de production

Animaliers

Biologistes

Opérateurs cyclotron

Dosimétristes

Qualiticiens

Juristes

Data manageurs

Radioprotectionnistes

- **FAIRE SUR LE SITE UN « COCKTAIL SYNERGETIQUE » ENTRE:**

- PATIENTS
- MEDECINS, PHYSICIENS MEDICAUX, RADIO PHARMACIENS
- SOIGNANTS, PERSONNELS DEDIES « RECHERCHE CLINIQUES »
- CHERCHEURS, SCIENTIFIQUES
- INDUSTRIELS
- INSTITUTIONS CHU, ICL, UL
- TUTELLES, AGENCES, AUTORITES,.....



À votre santé!

Merci de votre attention

