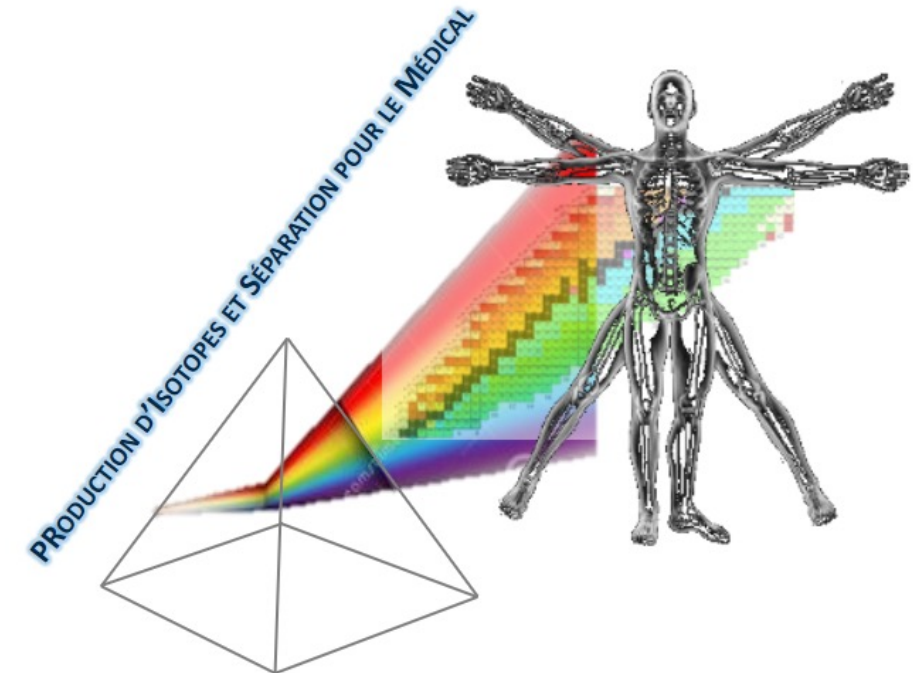


Production d'Isotopes et Séparation pour le Médical Master projet PRISM



- Contexte & motivations
- Principes de la radiothérapie vectorisée
- Grandes lignes du projet





Une forte demande en radionucléides

Diversité des radionucléides :

→ modes de décroissance

Imagerie/thérapie, LET, ...

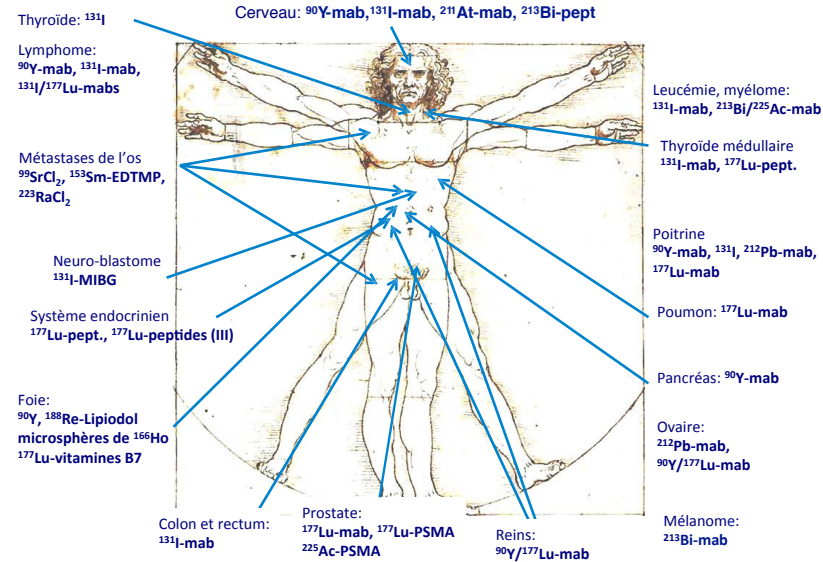
→ propriétés chimiques

Cibler le bon organe

→ temps de vie ($T_{1/2}$)

Adapter au temps de distribution du vecteur

Pureté appropriée



Personnaliser pour mieux cibler la thérapie

→ Localiser les lésions

→ Dosimétrie: définir la **bio-distribution** de l'agent thérapeutique

→ Anticiper ses effets

→ Sélection des patients

→ Calculer l'activité optimale à injecter

→ Évaluer la réponse après traitement



Une forte demande en radionucléides

Diversité des radionucléides :

→ modes de décroissance

Imagerie/thérapie, LET, ...

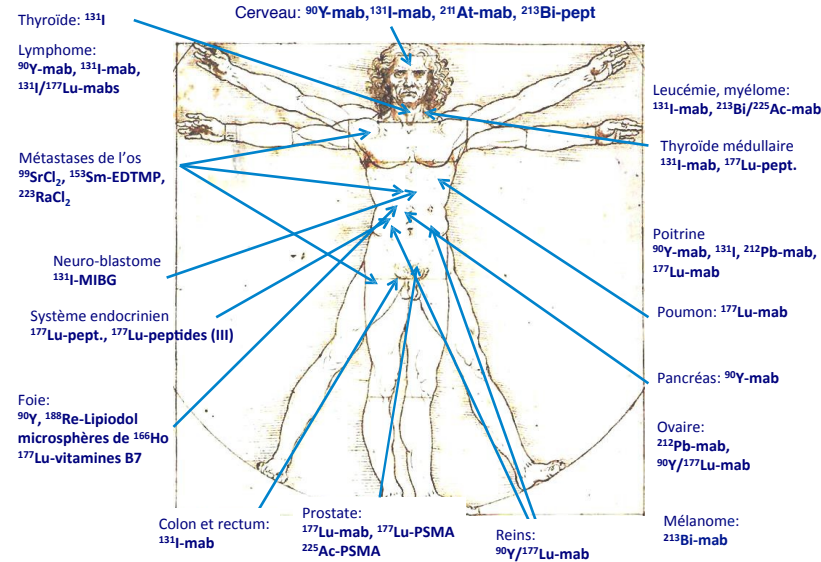
→ propriétés chimiques

Cibler le bon organe

→ temps de vie ($T_{1/2}$)

Adapter au temps de distribution du vecteur

Pureté appropriée



Personnaliser pour mieux cibler la thérapie

→ Localiser les lésions

→ Dosimétrie: définir la **bio-distribution** de l'agent thérapeutique

→ Anticiper ses effets

→ Sélection des patients

→ Calculer l'activité optimale à injecter

→ Évaluer la réponse après traitement

la théranostique: THÉRAPIE - diagNOSTIQUE

Sonde d'imagerie
Sonde thérapeutique



Propriétés chimiques
similaires

Bio-cinétique et
pharmacocinétique
identiques

Données quantitatives de l'imagerie

=

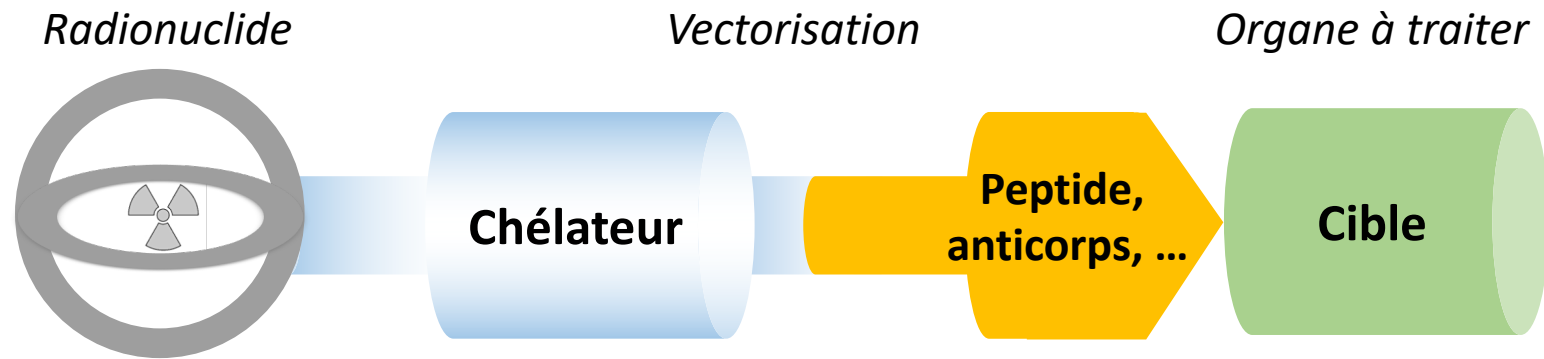
Estimation précise de la dose absorbée dans
la **lésion cible** (effets thérapeutiques) et
les **tissus non ciblés** (effets secondaires)



Meilleure personnalisation des
traitements

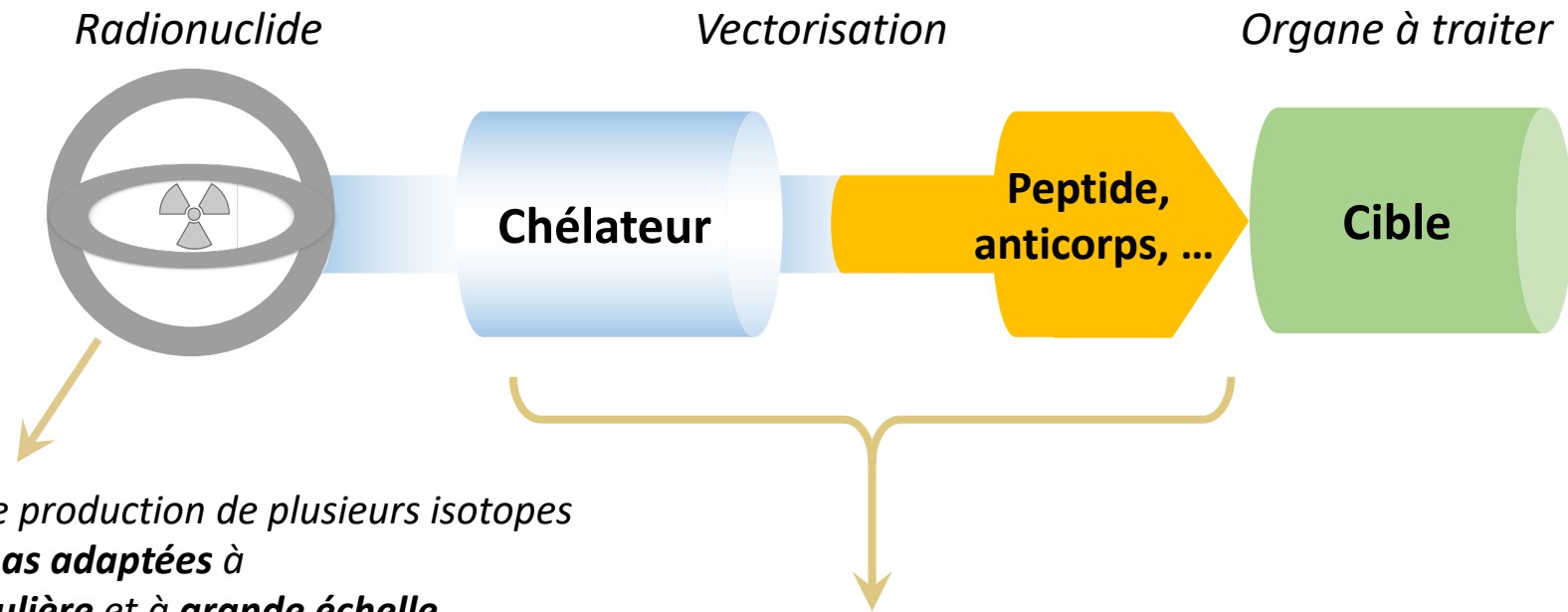


Comment ça marche ...





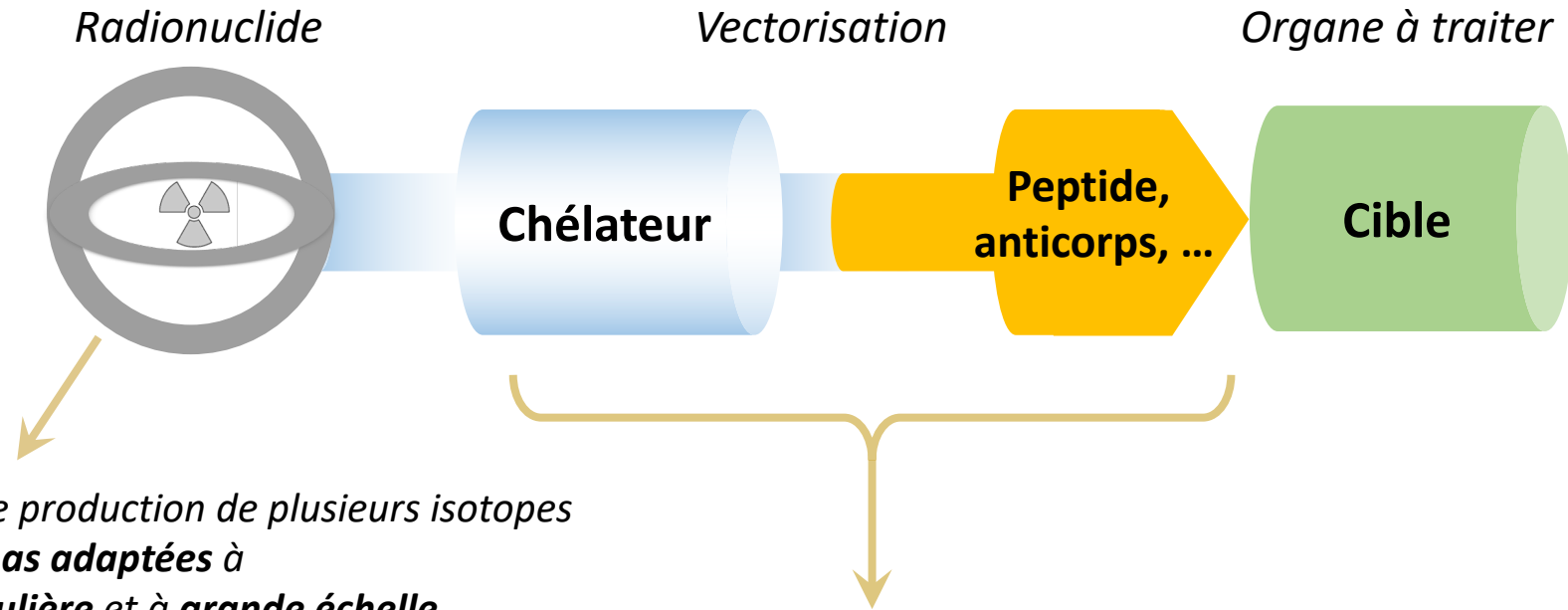
Comment ça marche ...



Le **radiomarquage de bioconjugués** (dérivés du DOTA) avec des **métaux** implique un **chauffage à haute température (> 80°C)** pour **accélérer la complexation**
⇒ **vectorisation par des protéines (dénaturation) « exclue »**



Comment ça marche ...



Les méthodes habituelles de production de plusieurs isotopes ne sont **pas adaptées** à une **production régulière** et à **grande échelle**

Le **radiomarquage de bioconjugués** (dérivés du DOTA) avec des **métaux** implique un **chauffage à haute température (> 80°C)** pour **accélérer la complexation** ⇒ **vectorisation par des protéines (dénaturation) « exclue »**



Tools for Tb Radiolotope Production for nuclear medicine
ANR TTRIP (4 ans)
“preuve de concept avec l’étude du ^{155}Tb ”, un exemple de Lanthanide (Ln)



Les 2 axes de l'ANR (et du projet)



Famille des Terbiiums:
le couteau suisse de la médecine nucléaire

^{149}Tb ($T_{1/2} = 4.12$ h, thérapie α - 3.97 MeV)

^{152}Tb ($T_{1/2} = 17.5$ h, PET 1140 keV)

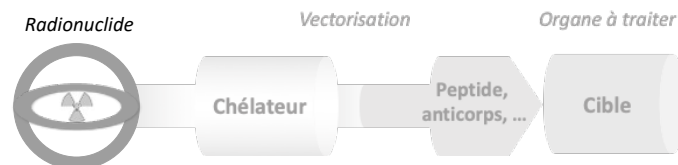
^{155}Tb ($T_{1/2} = 5.32$ d, SPECT et thérapie Auger)

^{161}Tb ($T_{1/2} = 6.9$ d, thérapie β^- 154 keV et thérapie Auger)

PRODUCTION DU RADIONUCLÉIDE

Production du ^{155}Tb

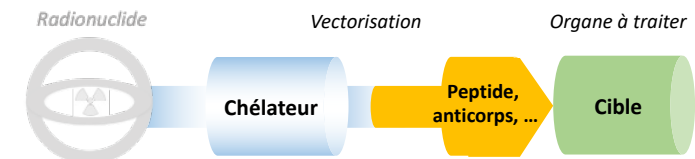
- Production de ^{155}Gd pur (séparateur SIDONIE)
- Mesure de la production du ^{155}Tb par la réaction $^{155}\text{Gd}(p,n)^{155}\text{Tb}$
- Collection des autres isotopes
(^{152}Gd pour production du ^{152}Tb et du ^{149}Tb , ^{154}Gd pour production du ^{152}Tb)



CHÉLATION DU RADIONUCLÉIDE

Chimie pour explorer la chélation du Tb

- Conception et synthèse de nouveaux chélateurs modèles du Tb^{3+}
- Étude structurale, thermodynamique et cinétique des chélateurs et des complexes métalliques
- Bio-conjugaison des chélateurs fonctionnalisés





Production des radionucléides: les méthodes (I)

Réacteurs - réaction (n,x) :



$^{160}\text{Gd} (n,\gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$
+ purification (radiochimie)

Requis pour une utilisation clinique:
quantités suffisantes
pureté isotopique et chimique



Production des radionucléides: les méthodes (I)

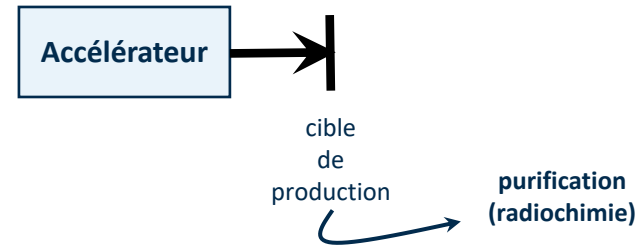
Réacteurs - réaction (n,x) :



$^{160}\text{Gd} (n,\gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$
+ purification (radiochimie)

Accélérateurs :

Méthode utilisée à Cyncé, ARRONAX, ...

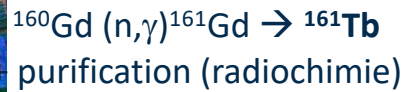


Requis pour une utilisation clinique:
quantités suffisantes
pureté isotopique et chimique



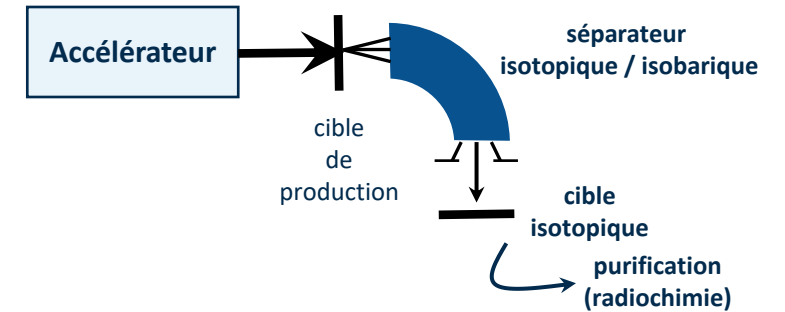
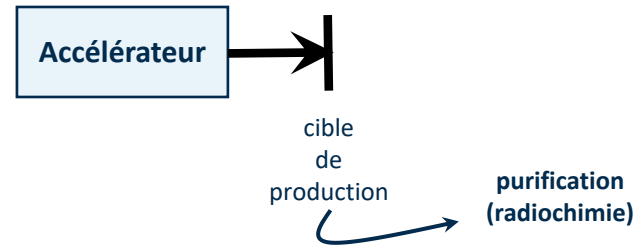
Production des radionucléides: les méthodes (I)

Réacteurs - réaction (n,x) :



Accélérateurs :

Méthode utilisée à Cyncé, ARRONAX, ...

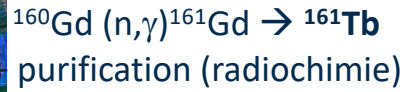


Requis pour une utilisation clinique:
quantités suffisantes
pureté isotopique et chimique



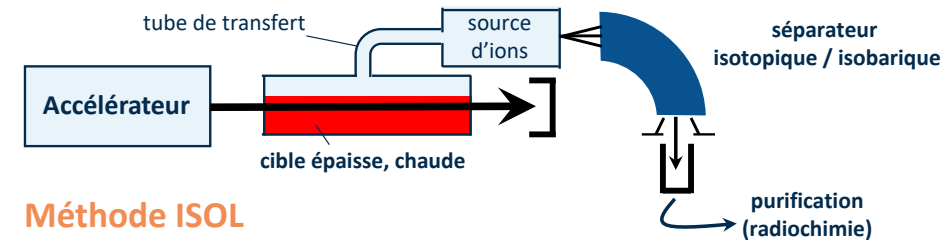
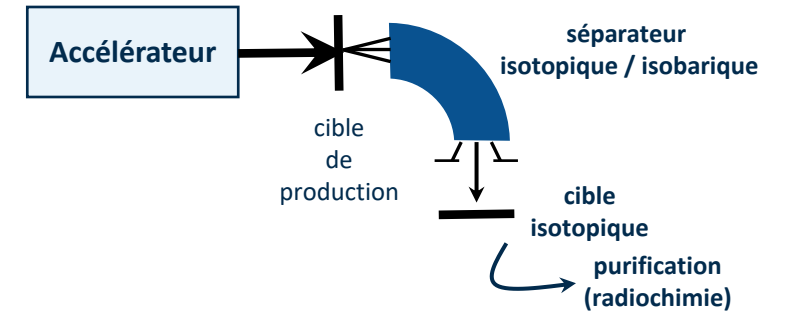
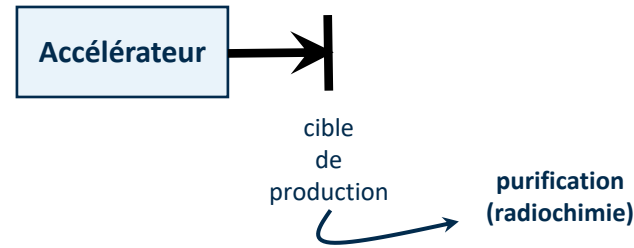
Production des radionucléides: les méthodes (I)

Réacteurs - réaction (n,x) :



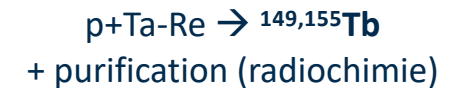
Accélérateurs :

Méthode utilisée à Cyncé, ARRONAX, ...



Méthode ISOL
Spallation

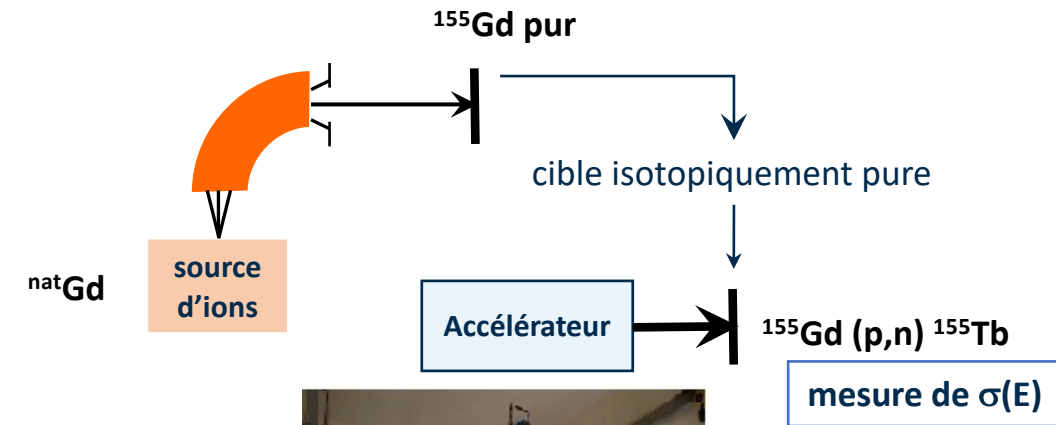
Ex: CERN-MEDICIS-Promed



Requis pour une utilisation clinique:
 quantités suffisantes
 pureté isotopique et chimique



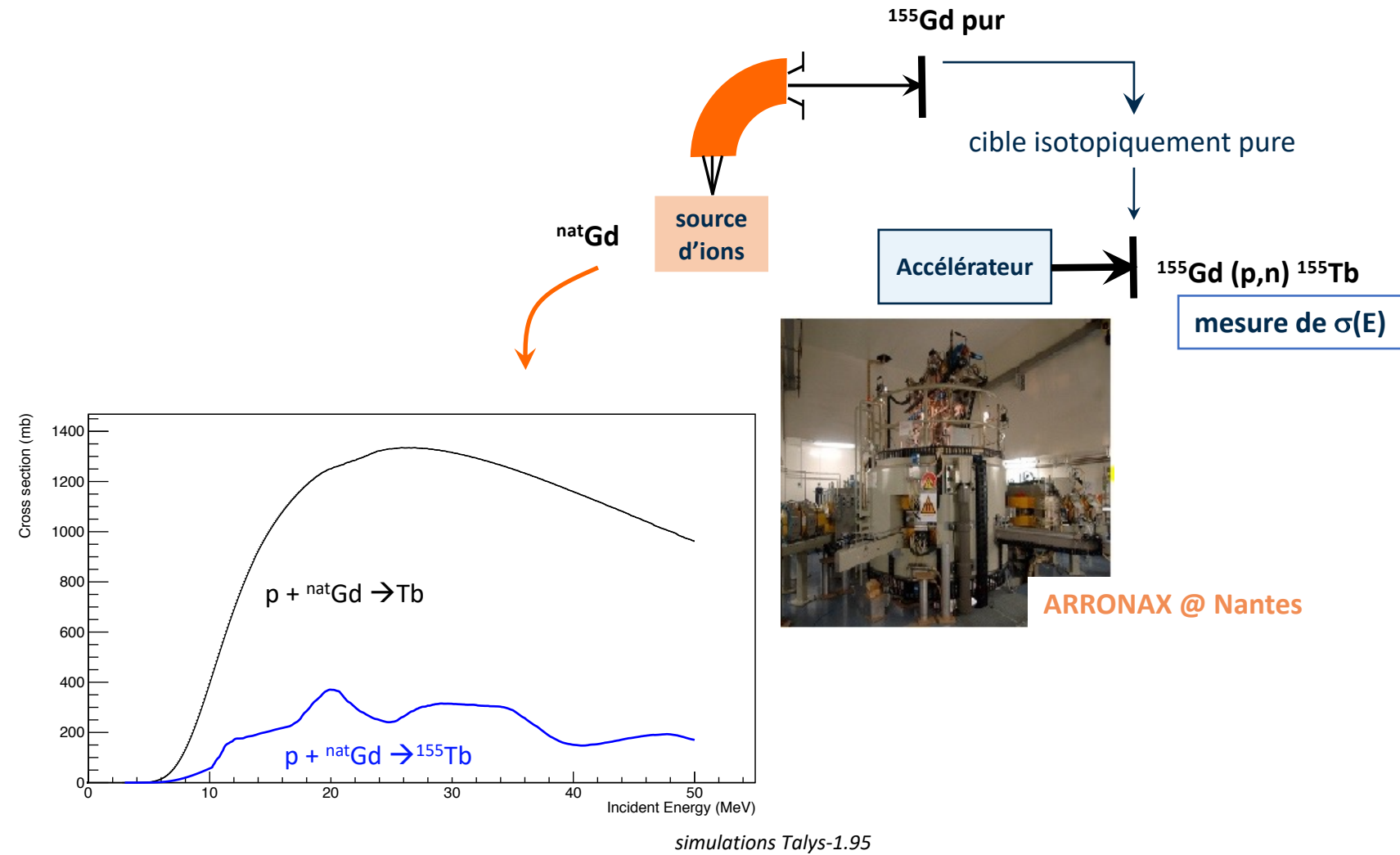
Production des radionucléides: les méthodes (II)



ARRONAX @ Nantes

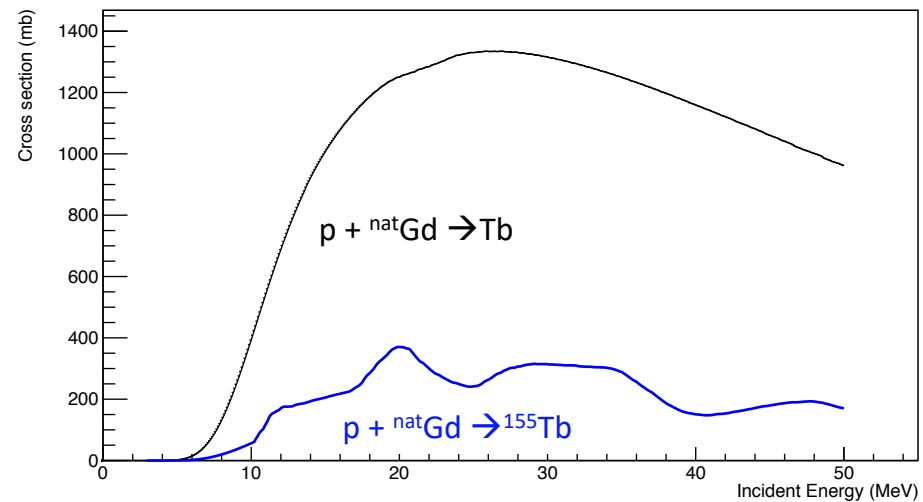
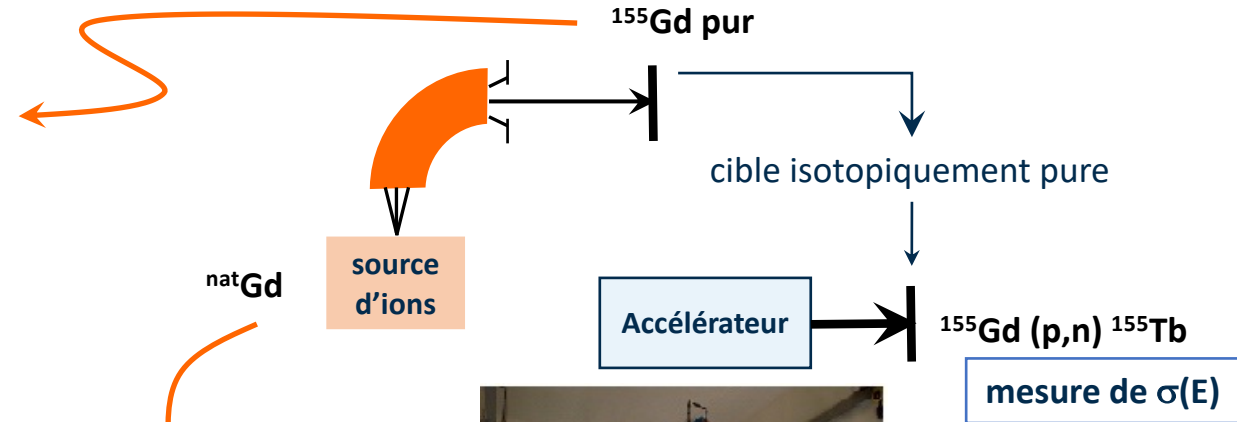
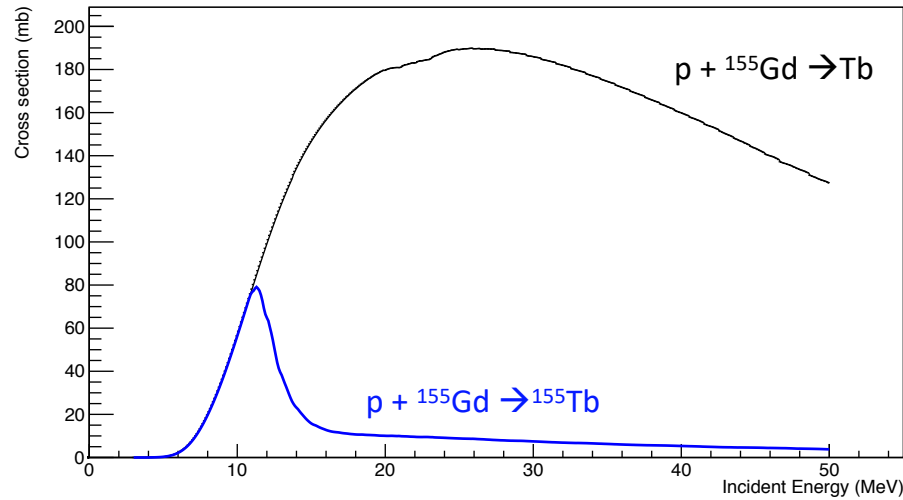


Production des radionucléides: les méthodes (II)





Production des radionucléides: les méthodes (II)

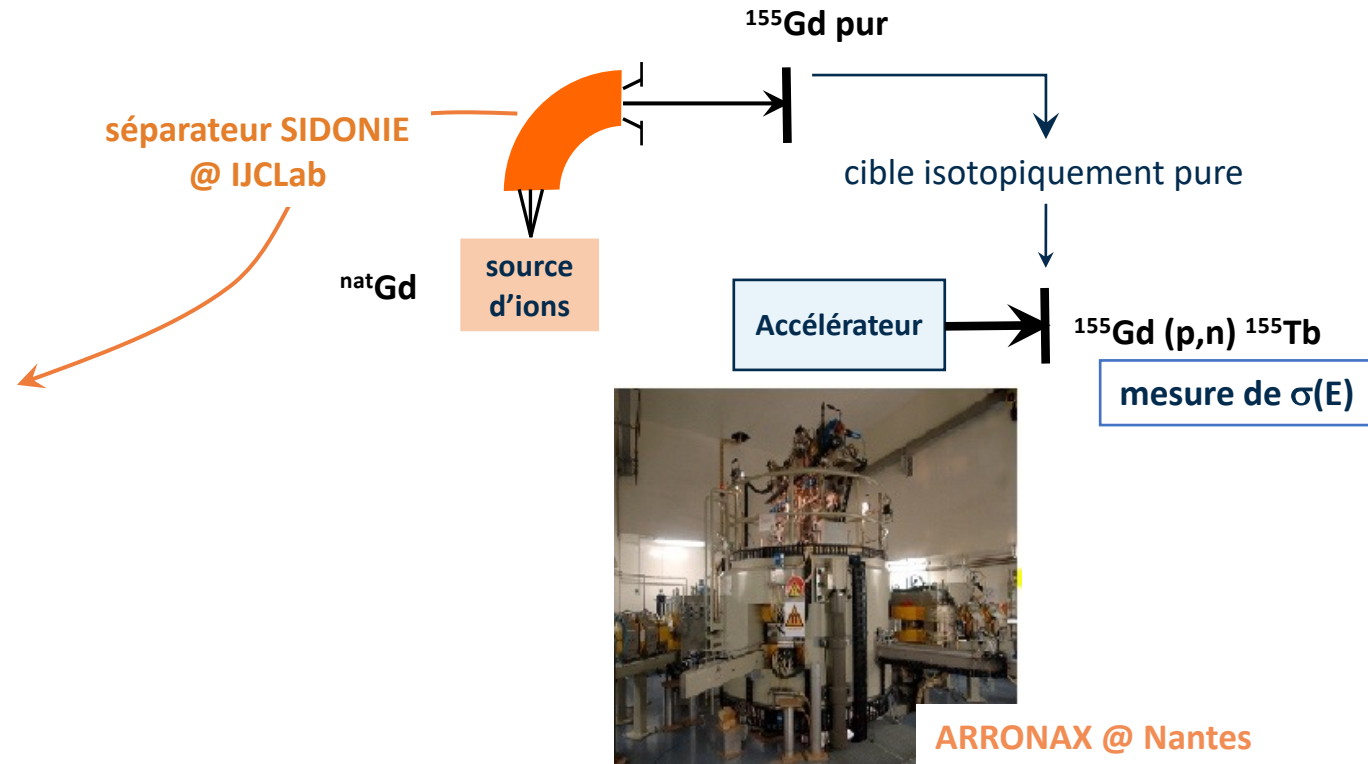
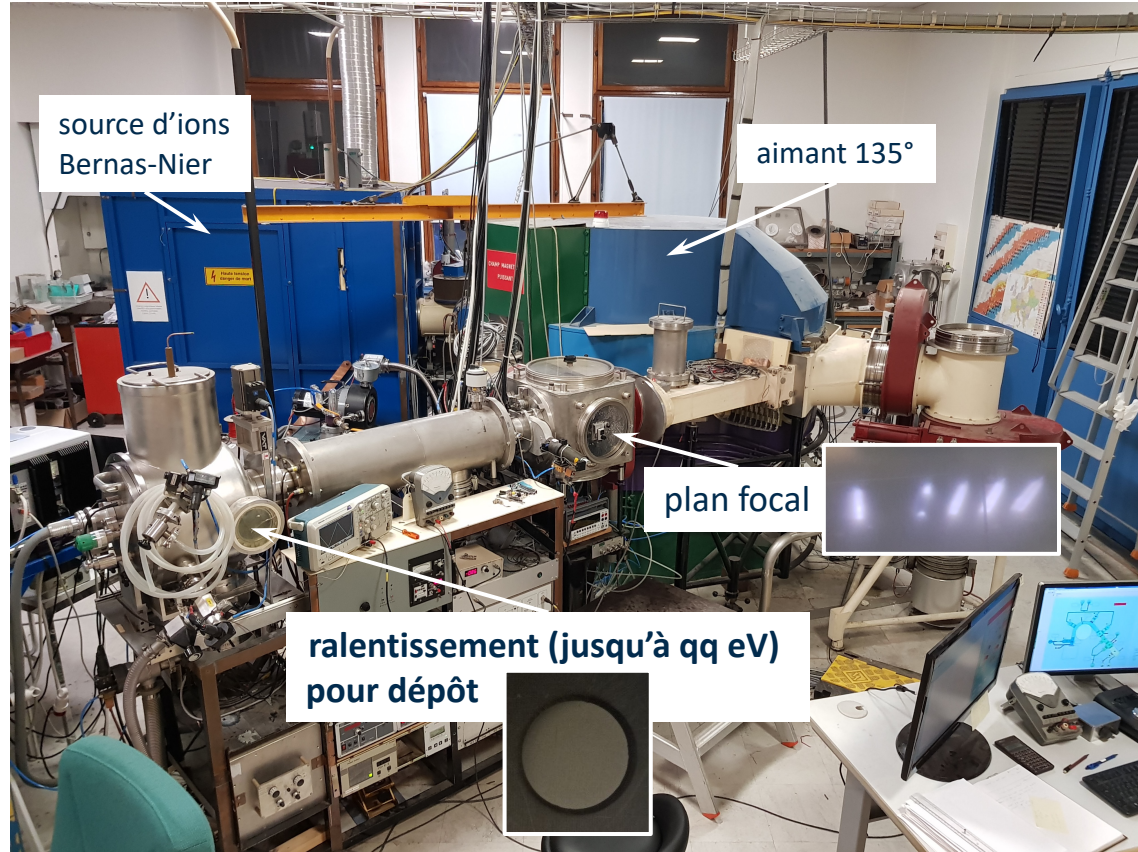


ARRONAX @ Nantes

simulations Talys-1.95

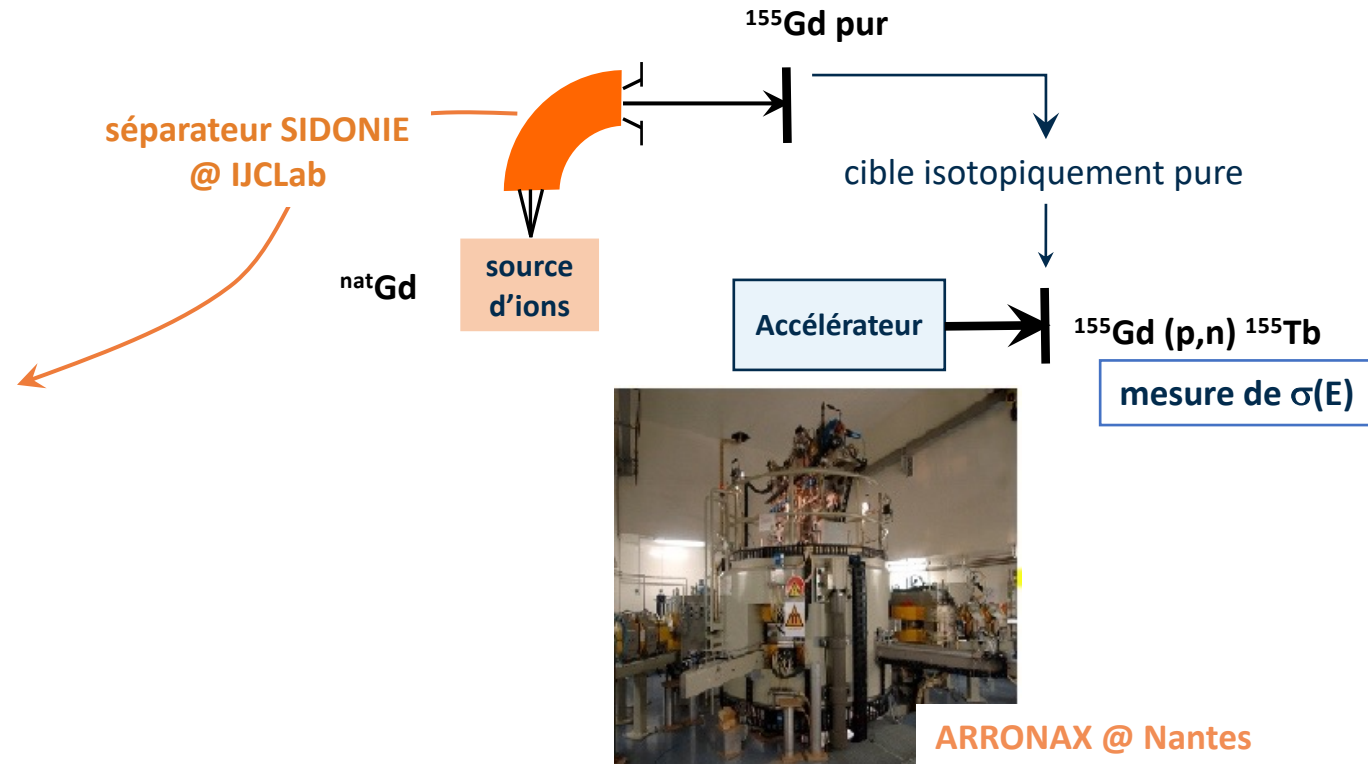
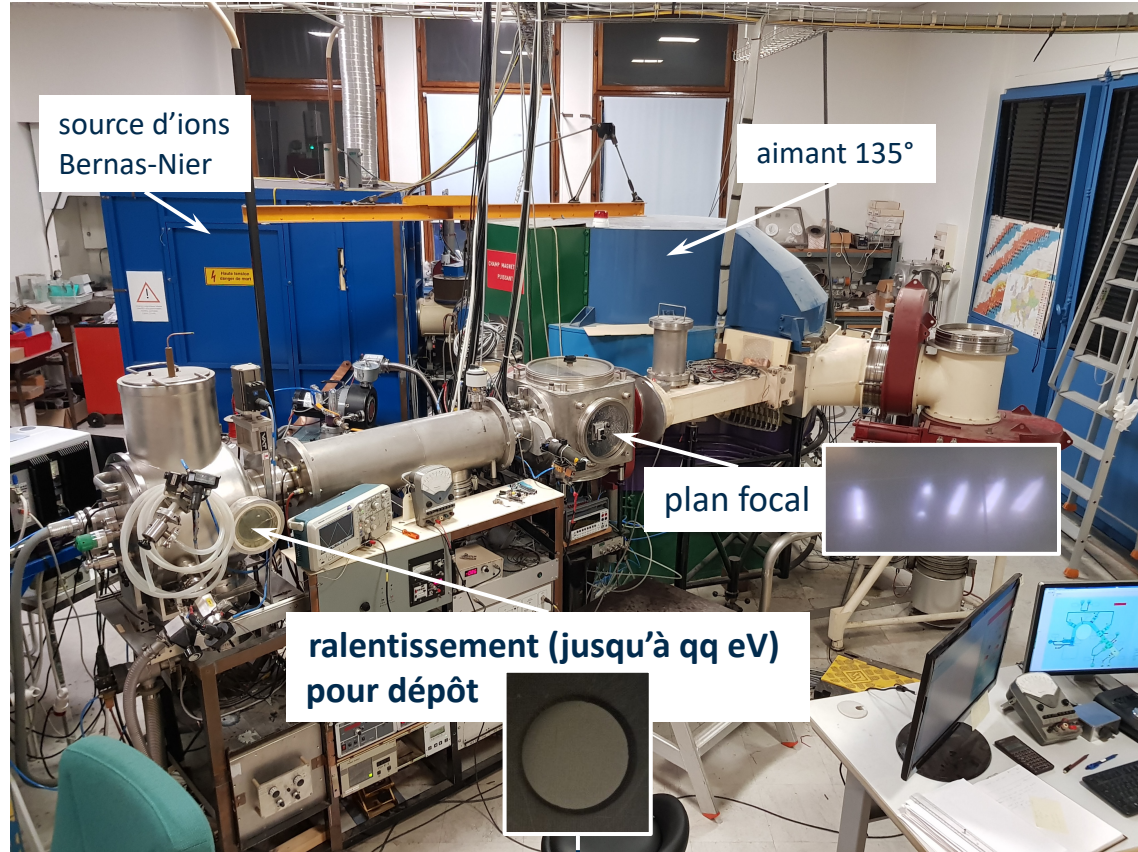


Production des radionucléides: les méthodes (II)





Production des radionucléides: les méthodes (II)



caractérisation des cibles:

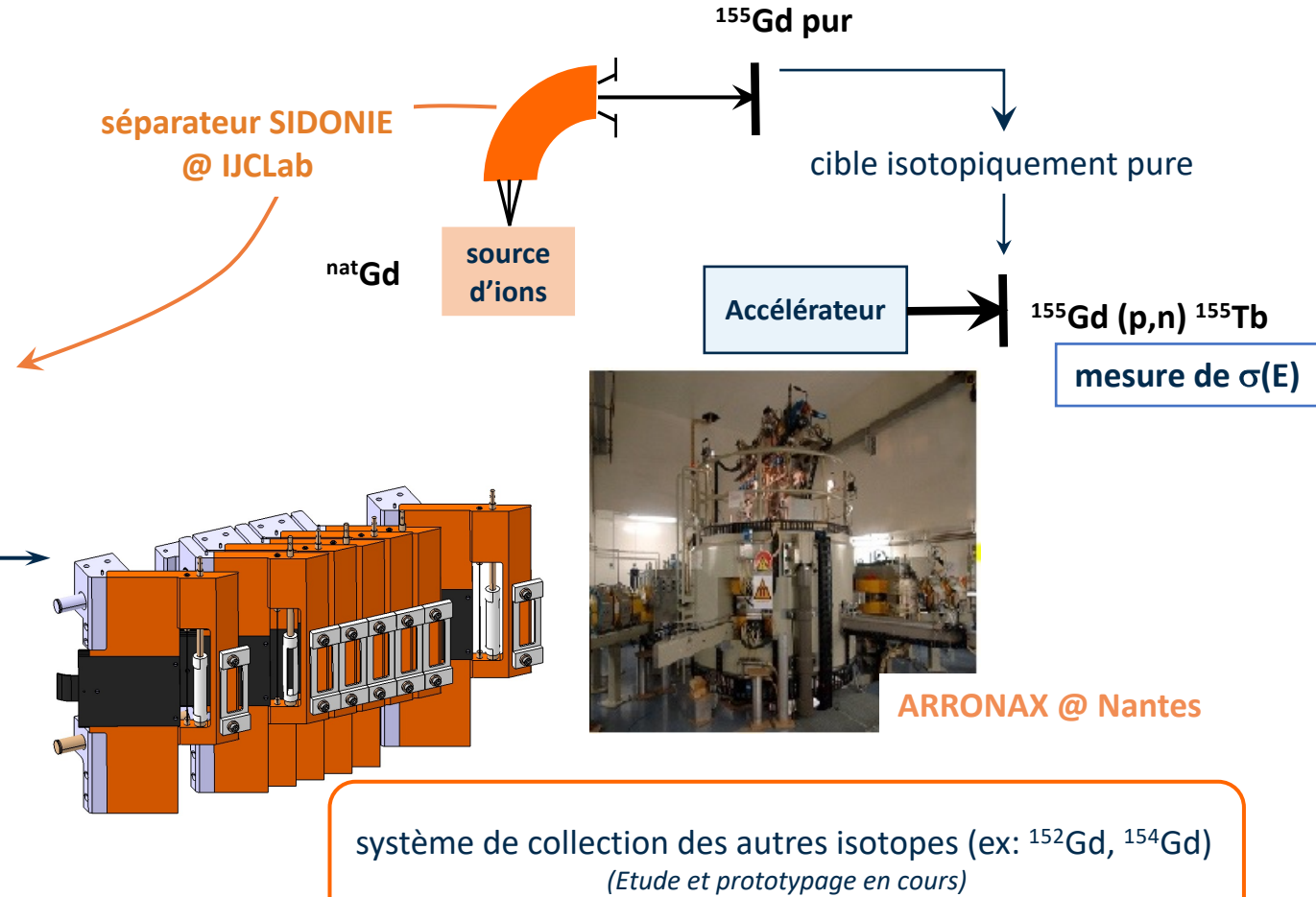
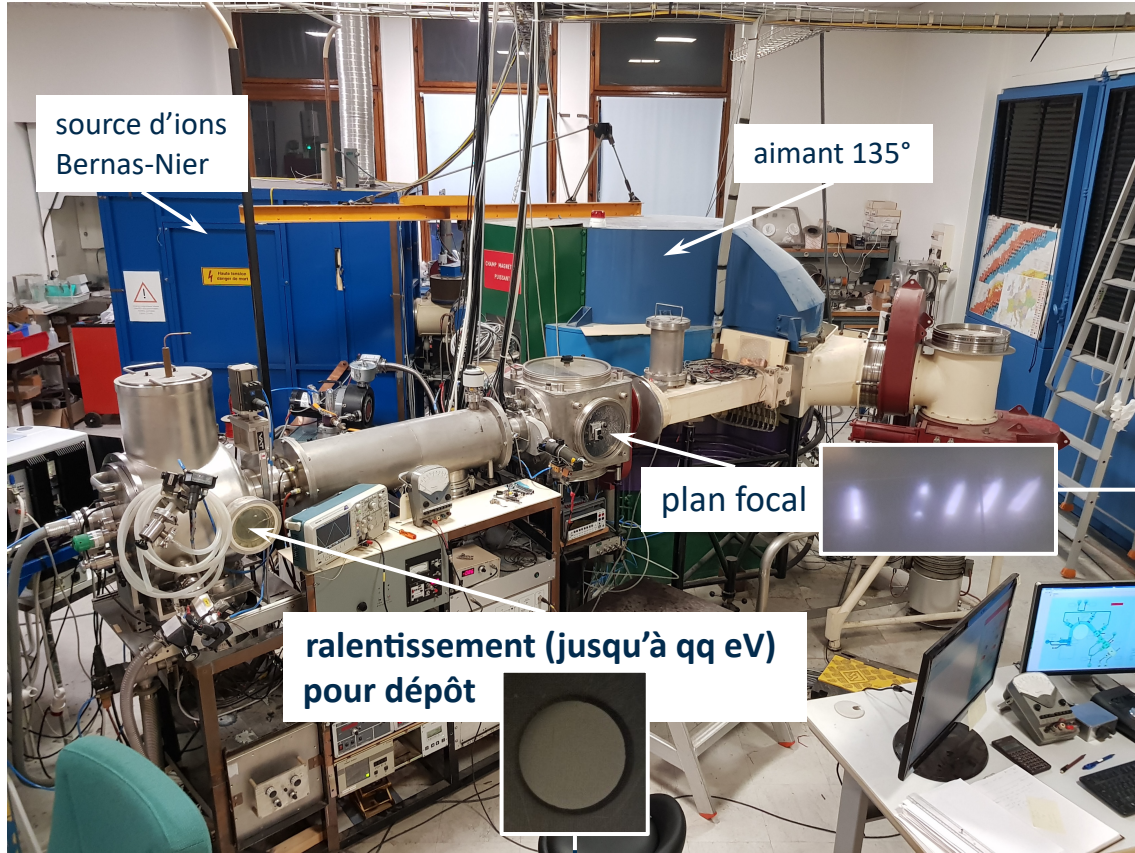
- pureté chimique, homogénéité: RBS, MEB
- pureté isotopique : PAA sur Alto@Orsay (exp. test en cours d'analyse), ICPMS, SIMS, ...

premières mesures (réacteur LVR-15, NPI-Rěz)
 $(9.6 \pm 4.1 \cdot 10^{-6}) < ^{157}\text{Gd} / ^{158}\text{Gd} < (4.7 \pm 0.5 \cdot 10^{-4})$

U. Köster et al.; Nucl. Inst. Meth. B 2020, 463, 111–114



Production des radionucléides: les méthodes (II)



caractérisation des cibles:

- pureté chimique, homogénéité: RBS, MEB
- pureté isotopique : PAA sur Alto@Orsay (exp. test en cours d'analyse), ICPMS, SIMS, ...

premières mesures (réacteur LVR-15, NPI-Rěz)
 $(9.6 \pm 4.1 \cdot 10^{-6}) < ^{157}\text{Gd} / ^{158}\text{Gd} < (4.7 \pm 0.5 \cdot 10^{-4})$

U. Köster et al.; Nucl. Inst. Meth. B 2020, 463, 111–114



Les cibles: 3 défis à relever

JOUVENCE DU SÉPARATEUR SIDONIE

SYSTÈME DE BOITES DE COLLECTION AU PLAN FOCAL
IJCLab

FABRICATION DES CIBLES DE GD
Subatech, GANIL, IJCLab

- pureté chimique et isotopique
- homogénéité
- **minimiser les pertes** (isotopes rares)



Production des radionucléides: un « défi » technologique

JOUVENCE DU SÉPARATEUR SIDONIE

exploité à IJCLab sous la responsabilité de SCALP
(resp. technique C.Bachelet)

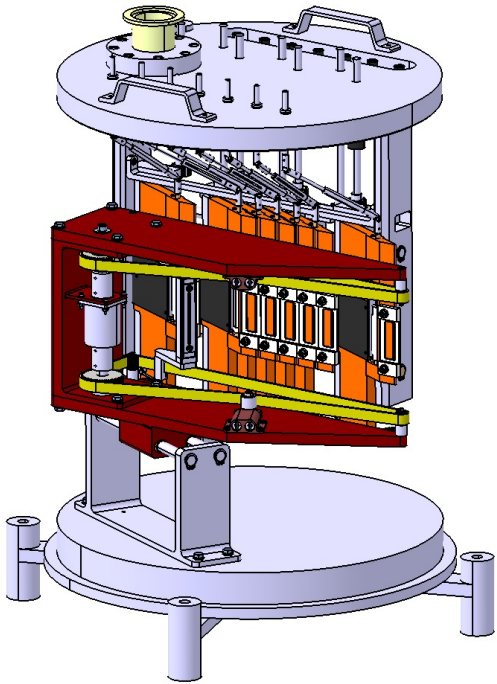
SYSTÈME DE BOITES DE COLLECTION AU PLAN FOCAL
IJCLab

FABRICATION DES CIBLES DE GD
Subatech, GANIL, IJCLab

↳ nécessaire à PRISM, mais hors projet



SYSTÈME DE BOITES DE COLLECTION AU PLAN FOCAL IJCLab



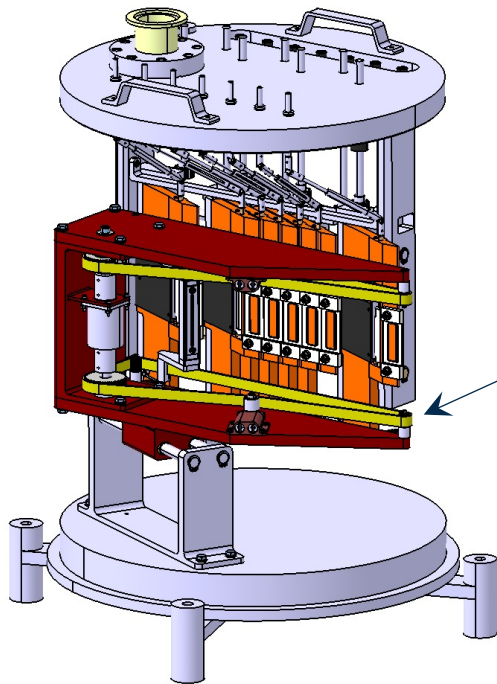
→ fonctionnalités des boites

- isolation électrique : lecture du courant indépendante
- récupérer les boites en évitant l'oxydation
- positionnement et obstruction indépendants des boites pour le réglage du faisceau

Maxime Lucas,
sous la responsabilité de Gilles Olivier, et Hervé Lefort



SYSTÈME DE BOITES DE COLLECTION AU PLAN FOCAL IJCLab



→ fonctionnalités des boites

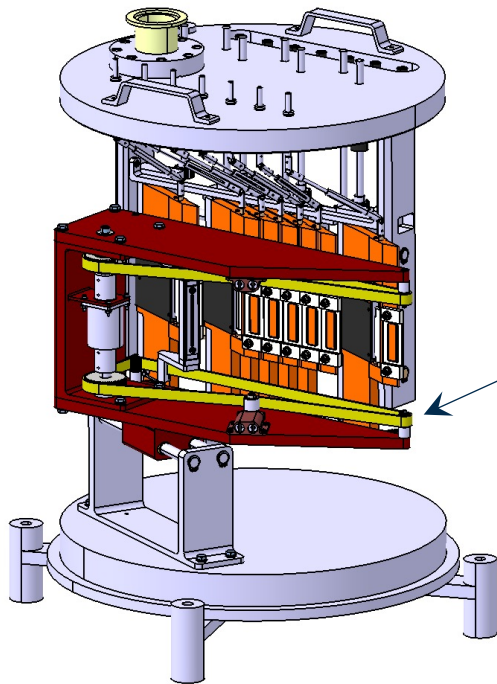
- isolation électrique : lecture du courant indépendante
- récupérer les boites en évitant l'oxydation
- positionnement et obstruction indépendants des boites pour le réglage du faisceau

→ scanner du plan focal

Maxime Lucas,
sous la responsabilité de Gilles Olivier, et Hervé Lefort



SYSTÈME DE BOITES DE COLLECTION AU PLAN FOCAL IJCLab

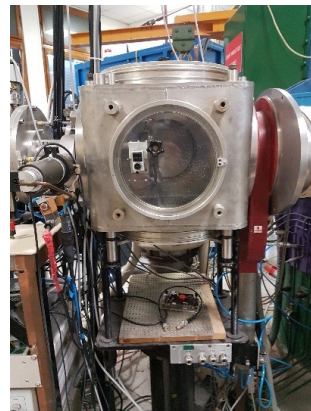


→ fonctionnalités des boites

- isolation électrique : lecture du courant indépendante
- récupérer les boites en évitant l'oxydation
- positionnement et obstruction indépendants des boites pour le réglage du faisceau

→ scanner du plan focal

- ### → système compact et sous vide
- encombrement des boites (9mm max par boite)



Maxime Lucas,
sous la responsabilité de Gilles Olivier, et Hervé Lefort

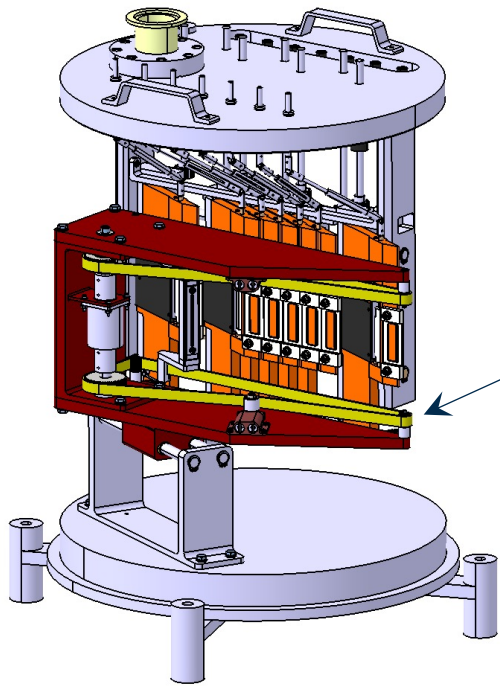


Production des radionucléides: un « défi » technologique

JOUVENCE DU SÉPARATEUR SIDONIE

FABRICATION DES CIBLES DE GD
Subatech, GANIL, IJCLab

SYSTÈME DE BOITES DE COLLECTION AU PLAN FOCAL IJCLab

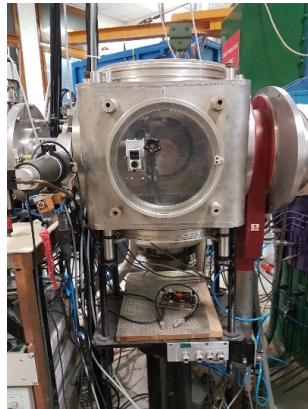


→ fonctionnalités des boites

- isolation électrique : lecture du courant indépendante
- récupérer les boites en évitant l'oxydation
- positionnement et obstruction indépendants des boites pour le réglage du faisceau

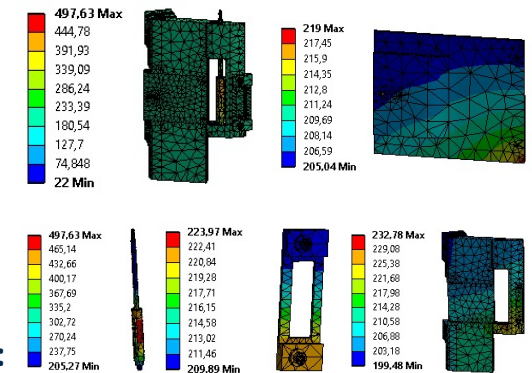
→ scanner du plan focal

→ système compact et sous vide encombrement des boites (9mm max par boite)



Maxime Lucas,
sous la responsabilité de Gilles Olivier, et Hervé Lefort

Étude n°2 : Faisceau sur sélecteur / Refroidissement par rayonnement



→ contraintes thermiques:
faisceau \lesssim 50 W; refroidissement par rayonnement ou conduction



Production des radionucléides: un « défi » technologique

JOUVENCE DU SÉPARATEUR SIDONIE

SYSTÈME DE BOITES DE COLLECTION AU PLAN FOCAL
IJCLab

FABRICATION DES CIBLES DE GD

Subatech, GANIL, IJCLab

- pureté chimique et isotopique
- homogénéité
- **minimiser les pertes** (isotopes rares)



Plusieurs techniques à développer

- implantation → SIDONIE
- évaporation
- électrodéposition
- sputtering
- pastillage
- ...



Production des radionucléides: un « défi » technologique

JOUVENCE DU SÉPARATEUR SIDONIE

SYSTÈME DE BOITES DE COLLECTION AU PLAN FOCAL
IJCLab

FABRICATION DES CIBLES DE Gd

Subatech, GANIL, IJCLab

- pureté chimique et isotopique
- homogénéité
- **minimiser les pertes** (isotopes rares)



Plusieurs techniques à développer

- implantation → SIDONIE
- évaporation
- électrodéposition
- sputtering
- pastillage
- ...

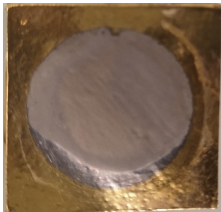
EXPLORATION DE DIFFÉRENTES TECHNIQUES

mesure de sections efficaces → couches minces ($\approx \mu\text{m}$)

production → couches épaisses ($\gtrsim \text{mm}$)

électrodéposition
(solution organique, sels fondus)

13 μm
3%at Gd
matrice de Ni
support d'Au



EMMC:
electrodeposited metal matrix/metal particle composites



évaporation
sputtering

implantation (SIDONIE)



^{158}Gd , $\phi = 10\text{mm}$, $e = 300 \mu\text{m}$



pastillage



Gd_2O_3 , $\phi = 20\text{mm}$, $e = 1,07 \text{ mm}$





Radionuclide

Vectorisation

Organe à traiter

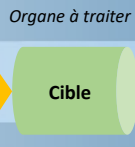
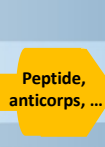
Chélateur

Peptide,
anticorps, ...

Cible

Chimie de chélation du ^{155}Tb

Efficacité du radio-marquage	favoriser la cinétique de complexation (rendement élevé)
Stabilité in vivo	complexe métal-chélateur insensible à l'hydrolyse et à la transchélation dans des conditions physiologiques. avoir une plus grande affinité pour le métal cible que pour les protéines concurrentes
Sélectivité du chélateur	grande sélectivité envers le Tb^{3+} (ne pas complexer avec un autre métal coexistant dans les conditions physiologiques)



Chimie de chélation du ^{155}Tb

		Dérivés du DOTA (chélateur macrocyclique)	Dérivés du DTPA (chélateur acyclique)
Efficacité du radio-marquage	favoriser la cinétique de complexation (rendement élevé)	⊖ Complexation DOTA-Ln à chaud (> 80°C) → dénaturation possible des protéines vecteurs biologiques	⊕ Ln-CHX-A''-DTPA : ➤ complexation possible à basse T ➤ convient pour marquer des protéines
Stabilité in vivo	complexe métal-chélateur insensible à l'hydrolyse et à la transchélation dans des conditions physiologiques. avoir une plus grande affinité pour le métal cible que pour les protéines concurrentes	⊕ Cinétique de dissociation très lente (bonne stabilité)	⊖ stabilité DTPA-Ln parfois insuffisante pour études cliniques
Sélectivité du chélateur	grande sélectivité envers le Tb^{3+} (ne pas complexer avec un autre métal coexistant dans les conditions physiologiques)		



Radionuclide

Vectorisation

Organe à traiter

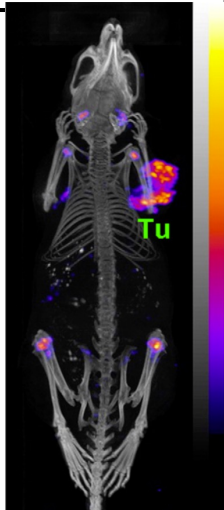
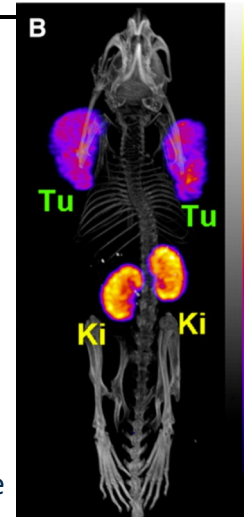
Chélateur

Peptide,
anticorps, ...

Cible

Chimie de chélation du ^{155}Tb

		Dérivés du DOTA (chélateur macrocyclique)	Dérivés du DTPA (chélateur acyclique)
Efficacité du radio-marquage	favoriser la cinétique de complexation (rendement élevé)	⊖ Complexation DOTA-Ln à chaud (> 80°C) → dénaturation possible des protéines vecteurs biologiques	⊕ Ln-CHX-A''-DTPA : ➤ complexation possible à basse T ➤ convient pour marquer des protéines
Stabilité in vivo	complexe métal-chélateur insensible à l'hydrolyse et à la transchélation dans des conditions physiologiques. avoir une plus grande affinité pour le métal cible que pour les protéines concurrentes	⊕ Cinétique de dissociation très lente (bonne stabilité)	⊖ stabilité DTPA-Ln parfois insuffisante pour études cliniques
Sélectivité du chélateur	grande sélectivité envers le Tb^{3+} (ne pas complexer avec un autre métal coexistant dans les conditions physiologiques)	marquage : ^{155}Tb -DOTATATE (peptide) post-mortem SPECT/CT ⊕ bon marquage de la tumeur $T_{1/2}$ biologique % $T_{1/2}$ radioactive radioactivité dans les reins dès 4h après injection. (^{155}Tb -DOTATATE excrété par les reins)	marquage : ^{155}Tb -chCE7 (anticorps) in-vivo SPECT/CT ⊕ bon marquage de la tumeur ⊖ radioactivité dans les articulations (libération partielle du ^{155}Tb ?)



C.Müller et al. Nuclear Medicine and Biology 41 (2014) e58–e65



Radionuclide

Vectorisation

Organe à traiter

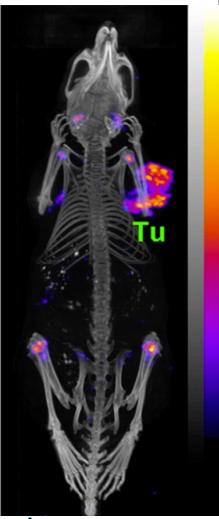
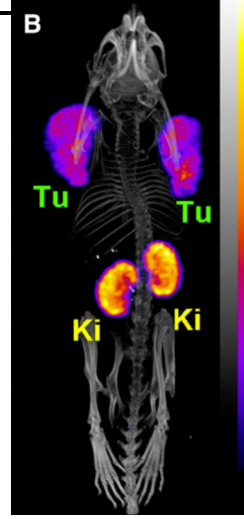
Chélateur

Peptide, anticorps, ...

Cible

Chimie de chélation du ¹⁵⁵Tb

		Dérivés du DOTA (chélateur macrocyclique)	Dérivés du DTPA (chélateur acyclique)
Efficacité du radio-marquage	favoriser la cinétique de complexation (rendement élevé)	⊖ Complexation DOTA-Ln à chaud (> 80°C) → dénaturation possible des protéines vecteurs biologiques	⊕ Ln-CHX-A''-DTPA : ➤ complexation possible à basse T ➤ convient pour marquer des protéines
Stabilité in vivo	complexe métal-chélateur insensible à l'hydrolyse et à la transchélation dans des conditions physiologiques. avoir une plus grande affinité pour le métal cible que pour les protéines concurrentes	⊕ Cinétique de dissociation très lente (bonne stabilité)	⊖ stabilité DTPA-Ln parfois insuffisante pour études cliniques
Sélectivité du chélateur	grande sélectivité envers le Tb ³⁺ (ne pas complexer avec un autre métal coexistant dans les conditions physiologiques)	marquage : ¹⁵⁵ Tb-DOTATATE (peptide) post-mortem SPECT/CT ⊕ bon marquage de la tumeur T _{1/2} biologique % T _{1/2} radioactive radioactivité dans les reins dès 4h après injection. (¹⁵⁵ Tb-DOTATATE excrété par les reins)	marquage : ¹⁵⁵ Tb-chCE7 (anticorps) in-vivo SPECT/CT ⊕ bon marquage de la tumeur ⊖ radioactivité dans les articulations (libération partielle du ¹⁵⁵ Tb ?)



- développement d'un chélateur fonctionnalisé « prêt pour le radio-marquage » dans des conditions douces en complément aux chélateurs couramment utilisés
- optimisation pour explorer l'élargissement du périmètre des anticorps bio-conjugables au Tb

C.Müller et al. Nuclear Medicine and Biology 41 (2014) e58–e65



Pour conclure ...

Master Projet PRISM et ANR TTRIP

Optimisation de la production du ^{155}Tb

- proposer un mode de production « alternatif » et complémentaire
 - collecter les isotopes au PF de SIDONIE
 - fabriquer avec une efficacité importante des cibles homogènes et pures

Développement d'un chélateur bi-fonctionnel

- spécifique au Tb
- compatible avec un vecteur biologique (mabs)
- élargissement du périmètre des anticorps bio-conjugables au Tb



Charles-Olivier Bacri, Marie-Alix Duval
(pôle Physique-Santé)

Vladimir Sladkov, Veronika Zinovyeva
(pôle Énergie-Environnement)

Hervé Lefort (pôle Physique des Accélérateurs)

Arnaud Guertin,

Ferid Haddad,



Nathalie Michel,

Thomas Sounalet



Gilles de France, Christelle Stodel



Stéphane Brandès, Michel Meyer



Jean-Claude Chambron, Laurent Raibaut

et



Ulli Köster

et merci à Brigitte Roussière et Julien Guillot pour leur aide/participation à une exp. PAA