

UE48

# PRODUITS DE SANTE RADIOPHARMACEUTIQUES

## UTILISES A DES FINS THERAPEUTIQUES

**Dr Solène Marie**  
**Pharmacie Clinique**  
**2023**



**Hôpital  
Bicêtre  
AP-HP**

[solene.marie@universite-paris-saclay.fr](mailto:solene.marie@universite-paris-saclay.fr)

# Objectifs pédagogiques

- Définir un radiopharmaceutique
- Connaître les principaux exemples d'application, limites et avantages
- Connaître les critères de choix entre différents radiopharmaceutiques

# PLAN

- **Introduction**
- **Applications thérapeutiques**
  1. **anti-inflammatoires**
  2. **oncologie**
    - **traitement antalgique des métastases osseuses**
    - **pathologies thyroïdiennes**
    - **sphères marquées à l'yttrium 90**
    - **ligands du PSMA marqués au lutétium-177 et théranostique**
- **Sources scellées**
- **Conclusion et perspectives**

# Introduction

- **Médecine Nucléaire**

Spécialité médicale (DES de MN) fondée sur l'utilisation de rayonnements ionisants, émis par des radionucléides présentés sous formes de sources non scellées, à des fins diagnostiques ou thérapeutiques

- **Radiopharmacie**

Activité de pharmacie hospitalière relative aux produits radiopharmaceutiques et, par extension locaux de la pharmacie à usage intérieur affectés à cette activité.

# MEDECINE NUCLEAIRE

## 1. Sources radioactives non scellées

Source dont la présentation et les conditions normales d'emploi ne permettent pas de prévenir toute dispersion de substance radioactive

**IN VIVO**

### **Radiopharmaceutiques**

*Produits pouvant être administrés à l'Homme ou à l'animal et que l'organisme peut absorber, distribuer, métaboliser ou éliminer*

#

**IN VITRO**

### **Réactifs**

*Produits utilisés uniquement in vitro pour les dosages radio-immunologiques*

## 2. Curiethérapie : sources scellées

Source dont la structure ou le conditionnement empêche, dans les conditions normales d'emploi, toute dispersion de matières radioactives dans le milieu ambiant

# MEDECINE NUCLEAIRE

## Discipline médicale

(DES de médecine nucléaire)

Utilisation des rayonnements ionisants émis par des radioéléments artificiels (REA) présentés sous forme non scellée :

- sous forme chimique simple (si affinité naturelle)
- liés à des molécules complexes (si vectorisé)

# MEDECINE NUCLEAIRE

Choix des radioéléments en fonction :

- de la nature des rayonnements émis
- de leurs interactions avec la matière

Energie et pouvoir de pénétration



Finalités **thérapeutiques** et **diagnostiques**

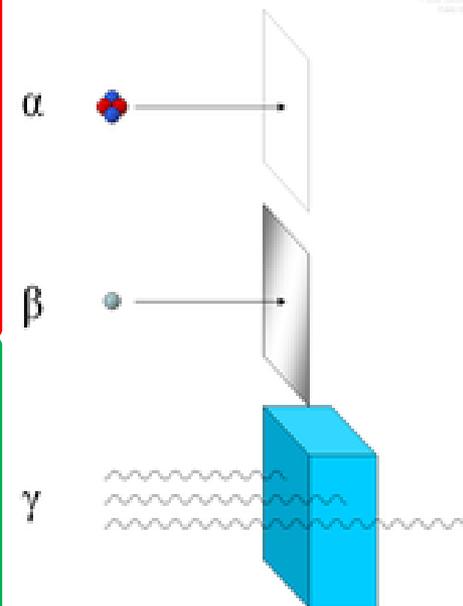
# Pouvoir de pénétration des rayonnements ionisants

**Transfert d'énergie linéique (TEL) = dépôt d'énergie par unité de longueur traversée**

Rymt	Nature	Charge et masse	Pouvoir de pénétration	Application
$\alpha$	Particulaire	Particules $\alpha$ lourdes et chargées	Très court (TEL élevé)	RIV
$\beta^-$	Particulaire	Electrons légers et chargés	Court (TEL intermédiaire)	RIV
$\beta^+$	Particulaire	Positons légers et chargés	Court (annihilation avec $e^- \rightarrow 2\gamma$ )	Imagerie TEP
$\gamma$	Corpusculaire	Photons sans charge ni masse	Elevé (TEL faible)	Imagerie scintigraphique

**THERAPIE**

**IMAGERIE**



# MEDECINE NUCLEAIRE

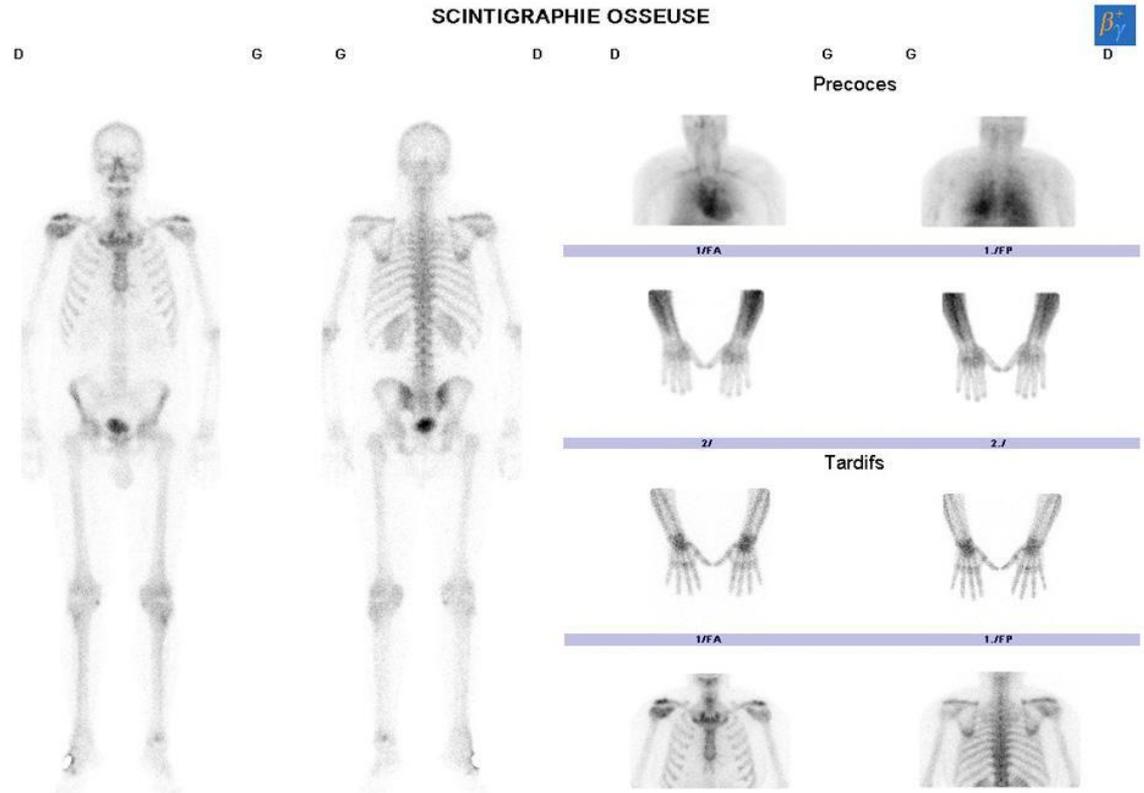
- Actes diagnostiques

Rayonnements à **pouvoir pénétrant élevé** ( $\gamma$  ,  $\beta^+$ )

- Evaluation *in vivo* atraumatique de la distribution du médicament (TRACEUR RADIOACTIF) au niveau de l'organe ou du tissu à explorer
- Détection externe à l'aide d'un détecteur ( $\gamma$  caméra, caméra TEP)

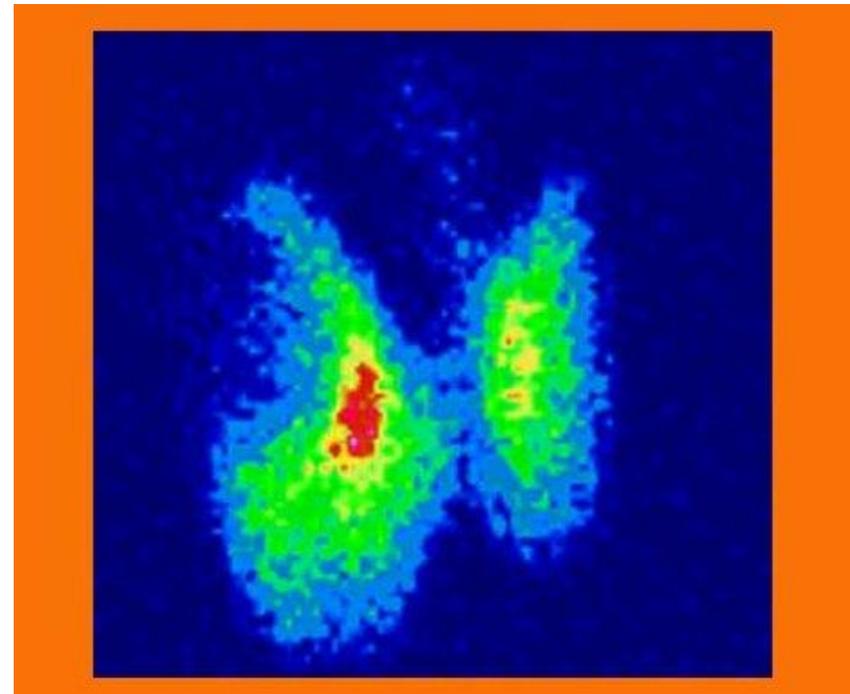
=> **SCINTIGRAPHIES** : Images numérisées **morphologiques** mais surtout **fonctionnelles**

# Scintigraphie osseuse



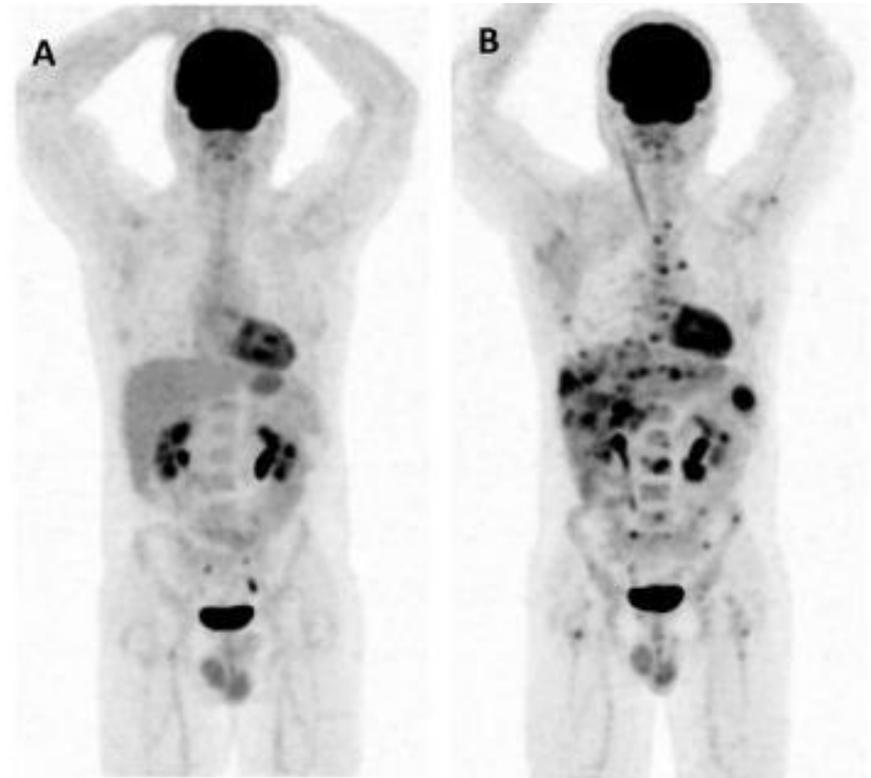
Radionucléide : Technétium 99 métastable (émetteur  $\gamma$ )

# Scintigraphie thyroïdienne



Radionucléide : Iode 123 (émetteur  $\gamma$ )

# Tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG)



Radionucléide : Fluor 18 (émetteur  $\beta^+$ )

# MEDECINE NUCLEAIRE

- Actes thérapeutiques

Rayonnements à haute énergie, arrêtés par la matière (généralement  $\beta^-$ )

- Fixation élective du médicament sur l'organe ou le tissu à traiter
- Irradiation sélective et prolongée à but thérapeutique, curatif ou palliatif

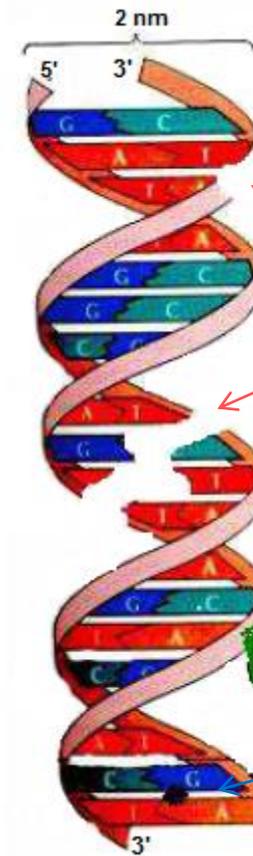
=> **RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE**

- tuer les cellules tumorales *via* l'action des RI
- empêcher les systèmes de réparation de réparer les cellules tumorales irradiées

# Conséquences biologiques

- Lésions moléculaires secondaires au transfert d'énergie à la matière vivante (fonction du TEL : + TEL élevé → + lésions importantes)
- Toutes les molécules peuvent être atteintes mais les plus importantes sont :
  - Molécules d'eau (70 % du corps)  
→ Radiolyse → Formation de radicaux libres
  - Molécules d'ADN (patrimoine génétique)
- Le but dans le contexte de la radiothérapie est de détruire les cellules malades par ce transfert d'énergie et de limiter l'irradiation des tissus normaux (→ importance de la vectorisation !)

## Différents types de radiolésions de l'ADN



- Rupture de chaînes :
  - simple brin
  - double brin
- Pontage :
  - intrabrin
  - interbrin
  - ADN-protéine
- Altération de bases :
  - Substitution
  - Addition

# Les Rayonnements Ionisants (R.I.)

## Parcours des rayonnements ionisants

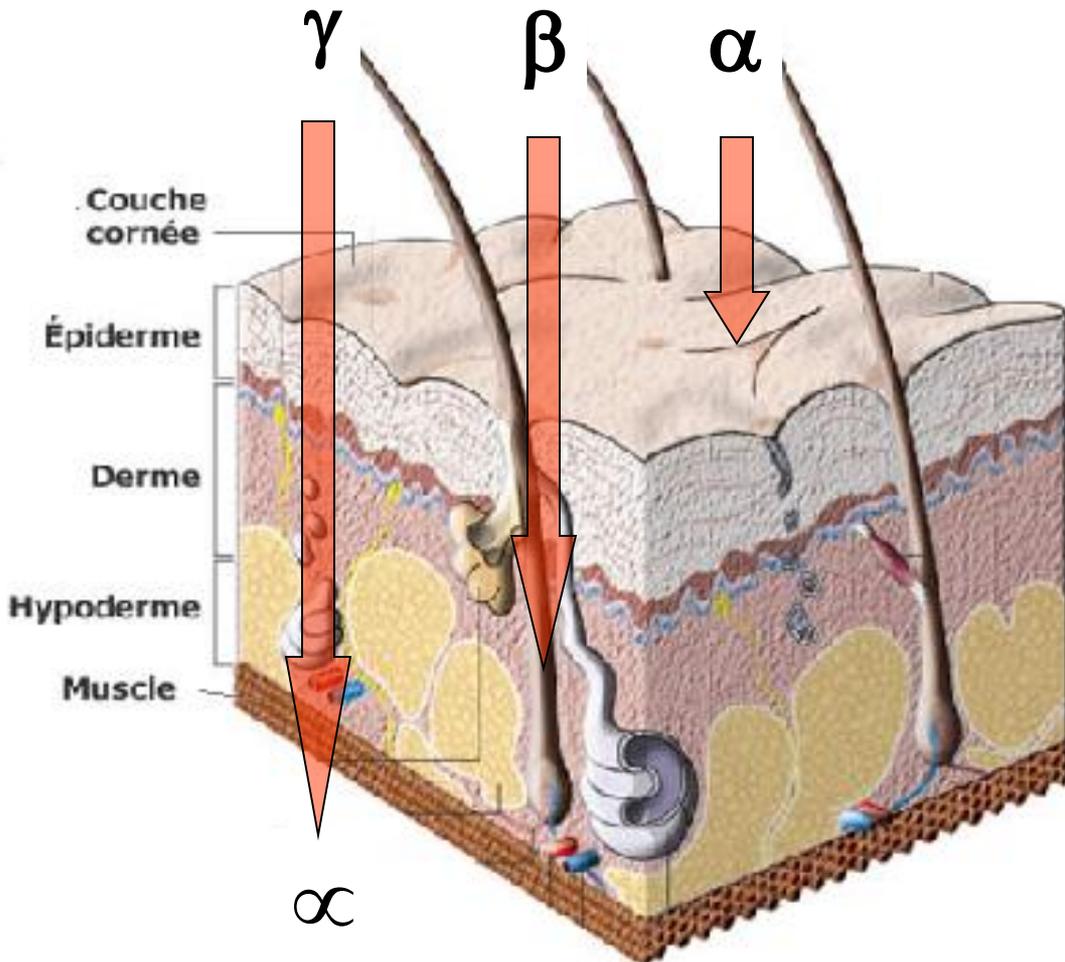
**Parcours**                      **dans**                      **dans**  
   **l'AIR**                      **l'EAU**

alpha	5-10 cm	# $\mu\text{m}$
beta	1 m	1 mm
X gamma	10m -1 km	10 cm
neutrons	100m - 1km	10 cm

Peu  
pénétrant

Pénétrant

# Les Rayonnements Ionisants (R.I.)



Couche superficielle

**Cellules mortes**

Couche basale

**Cellules vivantes**

Reproduction +++

Couche profonde

**# 80% eau**

# RADIOPHARMACIE

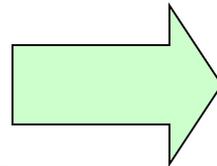
Activité de Pharmacie Hospitalière relative aux produits radiopharmaceutiques (spécialités, trousse, générateurs, précurseurs et dispositifs médicaux)

Approvisionnement, gestion, préparation, contrôle, dispensation et vigilances

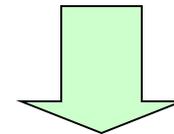
# Radiopharmacie

Mission autorisée  
si la P.U.I. dispose :

- des locaux
- du personnel
- des équipements
- d'un système  
d'information



Activité  
pharmaceutique



exercée par un  
Pharmacien  
compétent

délocalisée en  
Médecine Nucléaire

# MEDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE

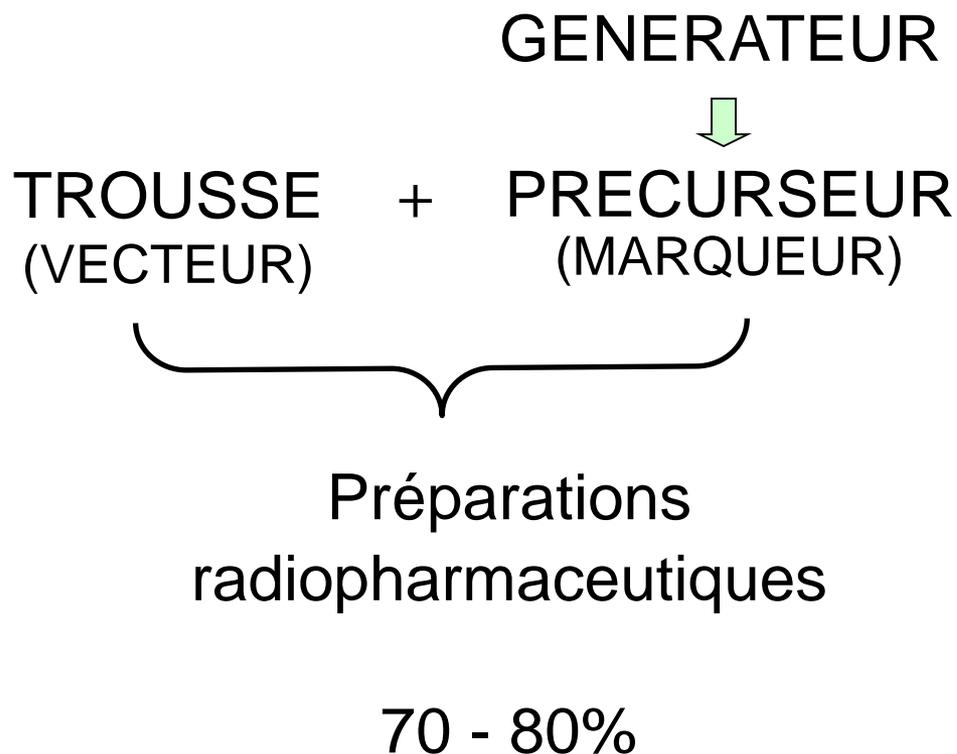
- **Définition**

Tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales

(article L.5121-1 du C.S.P.)

# MEDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE

Spécialités  
radiopharmaceutiques  
prêtes à l'emploi  
20 - 30%

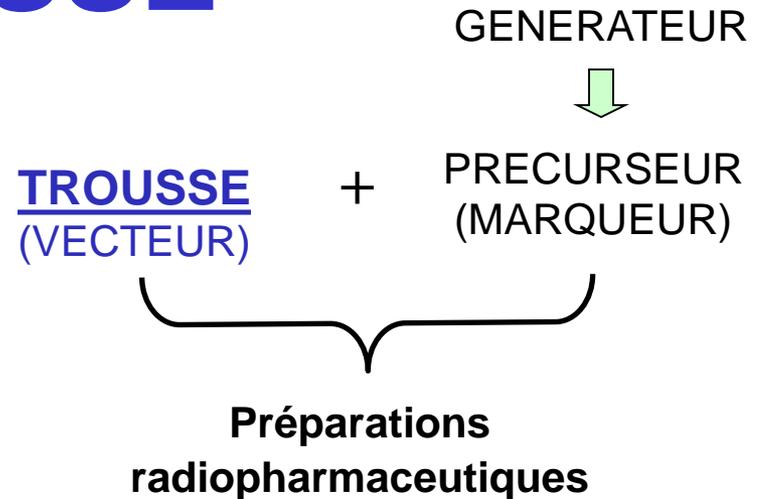


# TROUSSE

- **Définition**

Toute préparation qui doit être **reconstituée** ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final

(article L.5121-1 du C.S.P.)



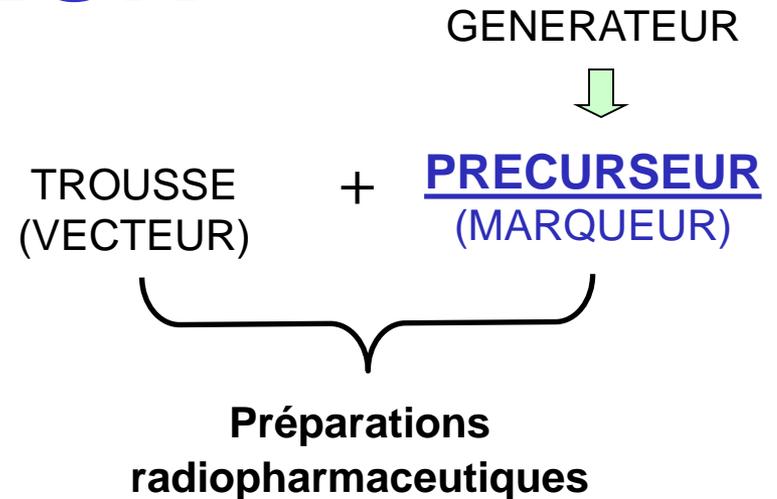
- **Molécule vectrice à tropisme pour l'organe à visualiser ou à irradier (Rôle de VECTEUR)**
- **Non radioactive (« froide »)**
- **Généralement présentée sous forme lyophilisée**

# PRECURSEUR

- **Définition**

Tout **radionucléide** produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration

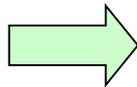
(article L.5121-1 du C.S.P.)



- **Radionucléide** utilisé pour marquer la molécule vectrice
- Rôle de **MARQUEUR**
- Sous forme de solution injectable généralement

# PRINCIPE DE LA RADIOTHERAPIE INTERNE

- **Organe cible** : irradiation importante pour obtenir des effets déterministes
- Reste de l'organisme : limitation de l'irradiation



Choix d'émetteurs  $\beta^-$

# Applications thérapeutiques

## 1. Applications thérapeutiques à visée anti-inflammatoire : synoviorthèses

- Citrate d'erbium [ $^{169}\text{Er}$ ]
- Colloïde de rhénium [ $^{186}\text{Re}$ ]
- Citrate d'yttrium [ $^{90}\text{Y}$ ]

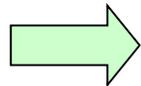
# Synoviorthèses : principe



- Injection **intra-articulaire** d'isotopes radioactifs à but thérapeutique (hypertrophie et inflammation synoviale au cours des polyarthrites et des arthroses)
- Après phagocytose de l'isotope dans la membrane synoviale, **irradiation  $\beta^-$**  locale aboutissant à la destruction synoviale avec fibrose et améliorant les symptômes et l'évolution
- Radiopharmaceutique choisi en adéquation avec la **taille de l'articulation** et les **trajets des particules  $\beta^-$**

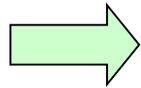
# Synoviorthèses : isotopes radioactifs

	Yttrium 90	Rhénium 186	Erbium 169
Période physique (jours)	2,7	3,8	9,4
Energie max $\beta^-$ (keV)	2280	1080	350
Trajet tissulaire max (mm)	11	3,7	1



Indications différentes en fonction du trajet des particules

# Synoviorthèses : isotopes radioactifs



## Choix du radiopharmaceutique en fonction de l'articulation à traiter

Articulations	Genoux	Epaules Coudes Poignets Chevilles	Petites articulations mains et pieds
	Yttrium 90	Rhénium 186	Erbium 169
car			
Trajet tissulaire max (mm)	11	3,7	1

# Synoviorthèses : formes pharmaceutiques

Quel que soit le radiopharmaceutique choisi :

- Forme pharmaceutique :
  - Suspension **colloïdale**

Mise en seringue extemporanée



Seringue protégée par un cache en plexiglas pour les émetteurs  $\beta^-$

# Synoviorthèses : mode opératoire



- Réalisation sous **scopie** de l'administration au niveau de l'articulation à traiter :
  - Evacuation de tout épanchement articulaire
  - **Injection intra-articulaire** de la suspension colloïdale
  - Injection par la même voie d'un **corticoïde**
  - Avant retrait de l'aiguille, **rinçage** de celle-ci avec,
    - Soit du sérum physiologique
    - Soit une solution de corticoïde pour éviter le reflux et une radionécrose cutanée (« tatouage » de la peau)
  - Pour limiter la diffusion extra-articulaire :
    - **Immobilisation** de l'articulation par atelles pour les membres supérieurs
    - Alitement du patient pendant 3 jours pour les membres inférieurs

# Synoviorthèses : précautions et contre-indications

- Précautions, mises en garde
  - Si femme en période d'activité génitale
    - Traitement dans les 10 premiers jours du cycle avec mise en place d'une contraception avant administration, qui sera poursuivie plusieurs mois le traitement
- Contre-indications
  - Grossesse
  - Allaitement
  - Enfant en période de croissance osseuse
  - Arthrite septique

## 2. Applications thérapeutiques en oncologie

- **Fixation tumorale** intense et sélective
- **Rétention** prolongée dans la cible (période effective)
- **Fixation faible** dans les tissus sains
- Rapport tumeur / tissus sains élevés

# 2. Applications thérapeutiques en oncologie

Choix du radioélément : propriétés biologiques

## Physiologie des tumeurs

- Vascularisation riche
- Prolifération intense
- Activité métabolique permanente
- Différenciation conservée
- Perméabilité cellulaire accrue

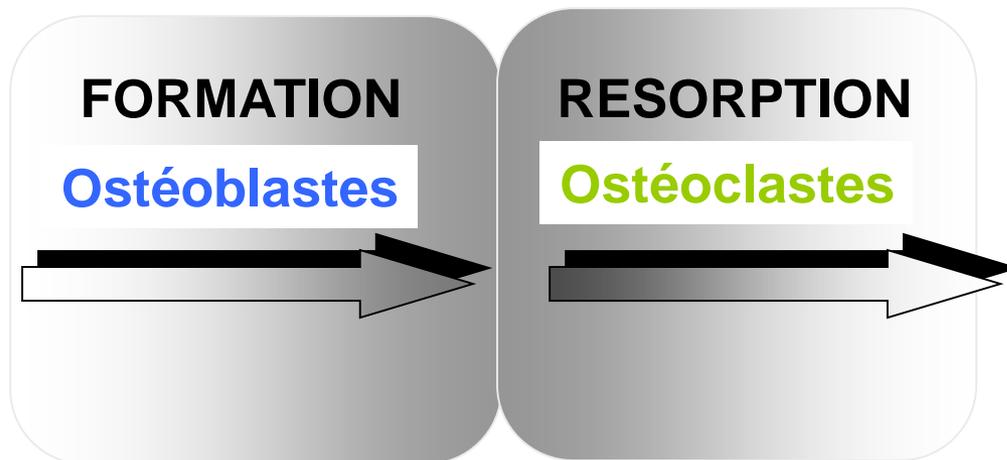
## 2. Applications thérapeutiques en oncologie

- Traitement antalgique des métastases osseuses
  - Samarium 153 [ $^{153}\text{Sm}$ ]
  - Radium 223 [ $^{223}\text{Rd}$ ]

# Traitement antalgique des métastases osseuses

## Physiologie osseuse

Remodelage osseux constant par équilibre entre :

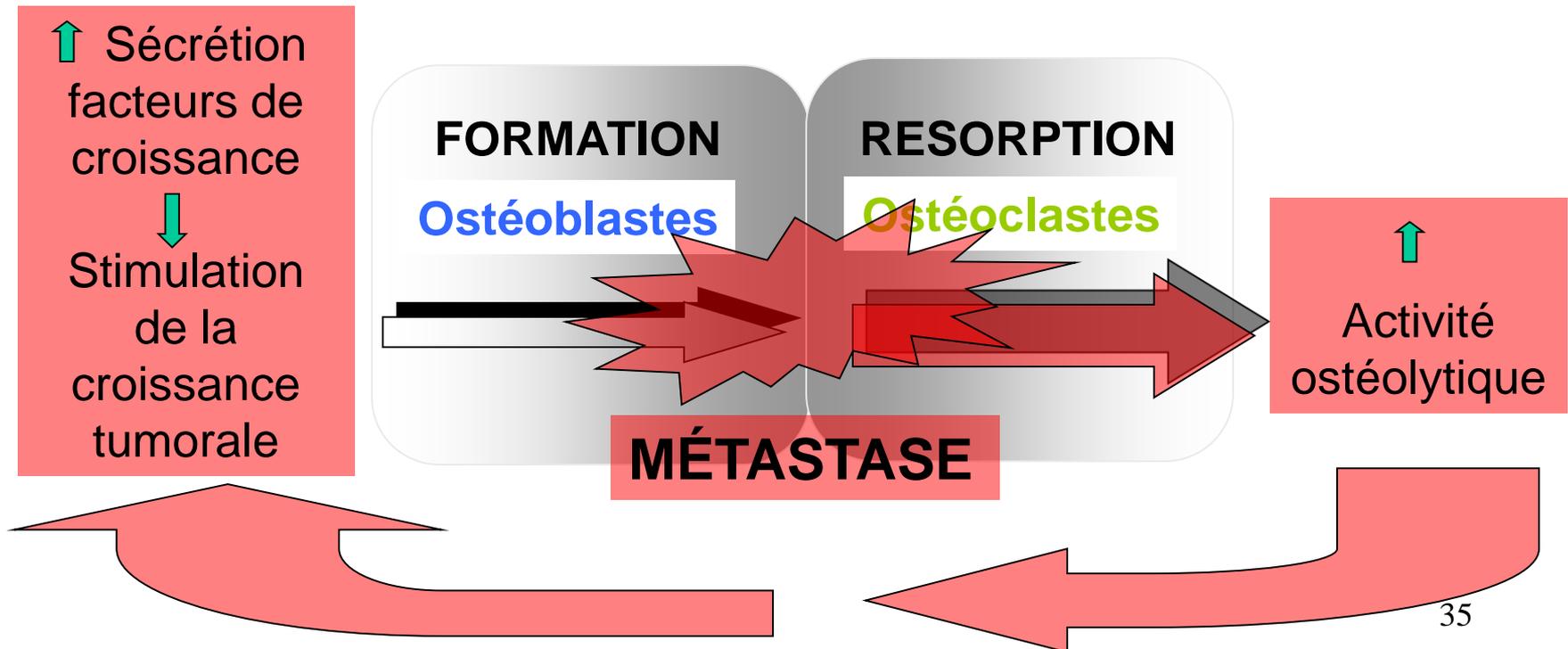


Libération de :

- facteurs de croissance,
- minéraux, calcium
- ...

# Traitement antalgique des métastases osseuses

## Métastases osseuses



# Traitement antalgique des métastases osseuses

## Métastases osseuses

### Complications associées à des métastases osseuses :

- hypercalcémie
- douleur
- fractures pathologiques
- compression médullaire

### Cancers associés aux métastases osseuses :

- sein
- prostate
- poumon
- rein
- thyroïde

# Traitement antalgique des métastases osseuses

## Contrôle de la douleur liée aux métastases osseuses

### Médicamenteux

AINS (aspirine, ibuprofène....)

Opioides faibles (codéine, tramadol...), corticoïdes

Morphine, fentanyl...

### Chirurgie

### Radiothérapie externe

Métastases  
localisées



Métastases diffuses

Radiopharmaceutiques :  
radiothérapie interne  
vectorisée

## Traitement antalgique des métastases osseuses

- Emetteur  $\beta^-$ 
  - **Samarium 153** :  $[^{153}\text{Sm}]$  lexidronam - Quadramet<sup>®</sup>
- **Emetteurs  $\alpha$** 
  - **Radium 223** :  $[^{223}\text{Ra}]$  dichlorure - Xofigo<sup>®</sup>
- Traitement **palliatif** et non curatif des douleurs des métastases osseuses, en **ambulatoire**
- Efficacité après 1 à 2 semaines après l'injection IV
- Myélosuppression faible et transitoire :
  - Surveillance hématologique
  - Respect d'un délai après les autres traitements myélosuppresseurs (au moins 6 semaines)

# [<sup>153</sup>Sm] lexidronam - Quadramet®

Période : 47 heures

- **Forme pharmaceutique :**
  - Solution **injectable** de [<sup>153</sup>Sm] lexidronam avec des **complexes de calcium et d'acide éthylène diamine-tétraméthylène phosphonique (EDTA)**
- **Pharmacologie :**
  - Forte affinité pour l'**hydroxyapatite** des tissus osseux
  - Apparenté biphosphonate
  - Concentration plus particulièrement dans les zones de **remaniement** osseux
  - Irradiation thérapeutique par les rayonnements **β<sup>-</sup>** émis par le radionucléide [<sup>153</sup>Sm]
  - Élimination urinaire en 6 heures

# [<sup>153</sup>Sm] lexidronam - Quadramet®

- Indications AMM :
  - Traitement **palliatif antalgique** des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les biphosphonates marqués au <sup>99m</sup>Tc à la scintigraphie osseuse
- Posologie et mode d'administration :
  - 37 MBq/kg
  - **IV** lente dans la tubulure d'une perfusion

# [<sup>153</sup>Sm] lexidronam - Quadramet®

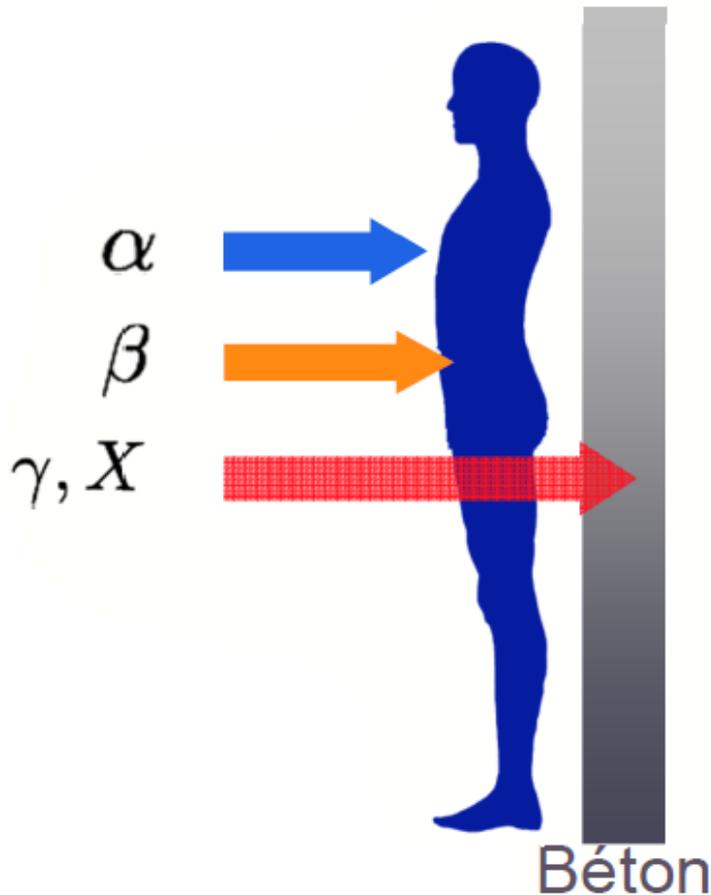
- Précautions, mises en garde :
  - Si **femme** en période d'activité génitale
    - Traitement dans les 10 premiers jours du cycle avec mise en place d'une **contraception** avant administration, qui sera poursuivie plusieurs mois après le traitement
  - Surveillance **hématologique** (leucopénie et thrombopénie) : toutes les semaines depuis la 2<sup>ème</sup> semaine après administration et pendant au minimum 6 semaines ou jusqu'à récupération d'une fonction médullaire satisfaisante
  - Augmentation transitoire des **douleurs osseuses** dans les 72 heures après traitement contrôlables par les antalgiques
- Contre-indications :
  - Grossesse - Allaitement
  - Patient traité par **chimiothérapie ou radiothérapie externe** au cours des 6 semaines précédentes

# [<sup>223</sup>Ra] dichlorure - Xofigo®

## Seul émetteur α disposant d'une AMM à l'heure actuelle

Période : 11 jours

- Forme pharmaceutique :
  - Solution injectable de dichlorure de radium [<sup>223</sup>Ra]
- Pharmacologie :
  - **Analogue du calcium**
  - Cible spécifiquement les régions touchées par les métastases osseuses (complexes avec l'hydroxyapatite)
  - Irradiation thérapeutique par les **rayonnements α** émis par le [<sup>223</sup>Ra]

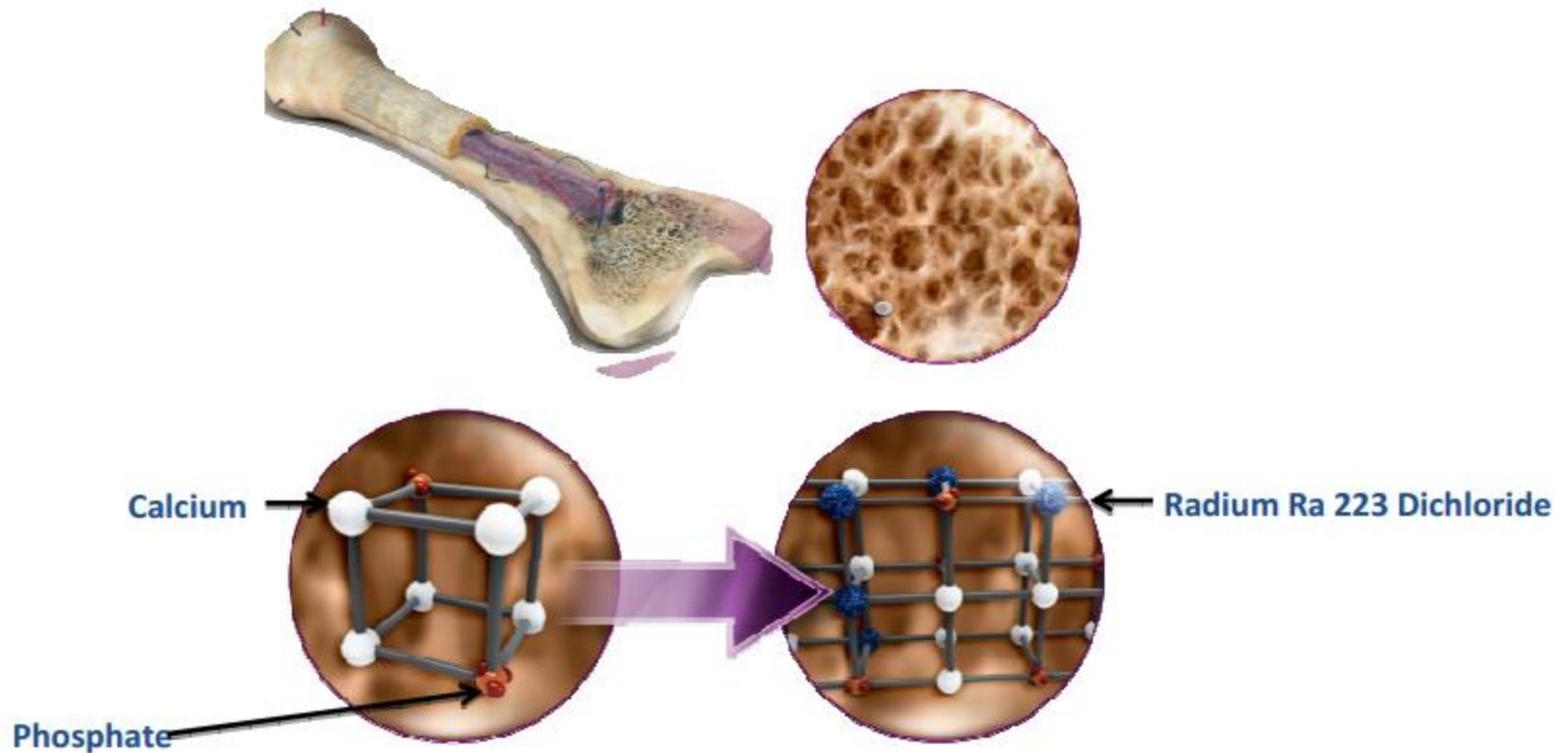


$\alpha$  Pas dangereux en exposition externe (si équipements de protection personnelle portés correctement)

Dangereux en exposition interne

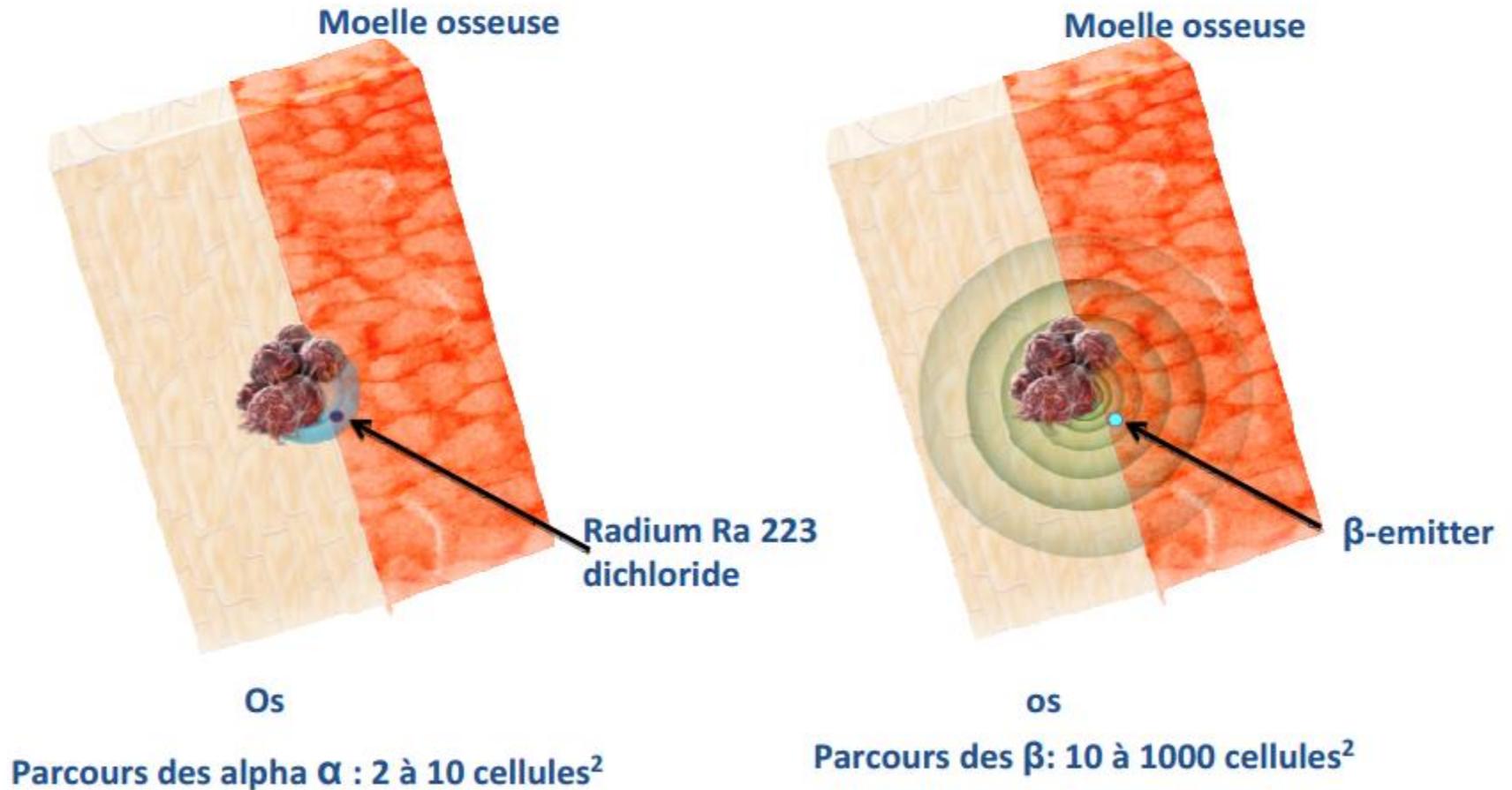
A dose égale, destruction cellulaire plus importante (x 20)

Le chlorure de Radium 223 s'incorpore  
dans les cristaux d'Hydroxyapatite, principal composant de l'os<sup>1,2</sup>



1. Bruland et al. Clin Cancer Res 2006;12:6250s.
2. Henriksen et al. Cancer Res 2002;62:3120.

# Emetteur $\alpha$ de faible parcours limitant l'exposition de la moelle osseuse<sup>1</sup>



1. Henriksen G, et al. Cancer Res. 2002;62:3120–3125.

2. Brechbiel MW. Dalton Trans. 2007;43:4918-4928

# [<sup>223</sup>Ra] dichlorure - Xofigo®

- Indications AMM :
  - Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec **métastases osseuses** symptomatiques et sans métastases viscérales connues
- Posologie et mode d'administration :
  - 55 kBq/kg en IV lente
  - Injections répétées toutes les 4 semaines (6 injections au maximum)

# [<sup>223</sup>Ra] dichlorure - Xofigo<sup>®</sup>

- Précautions, mises en garde :
  - Cas de **myélosuppression** rapportés chez certains patients traités -> Bilan hématologique indispensable avant chaque administration
  - Élimination fécale -> Précaution chez les patients atteints de maladies inflammatoires du tube digestif (MICI)
- Contre-indications :
  - Aucune

## 2. Applications thérapeutiques en oncologie

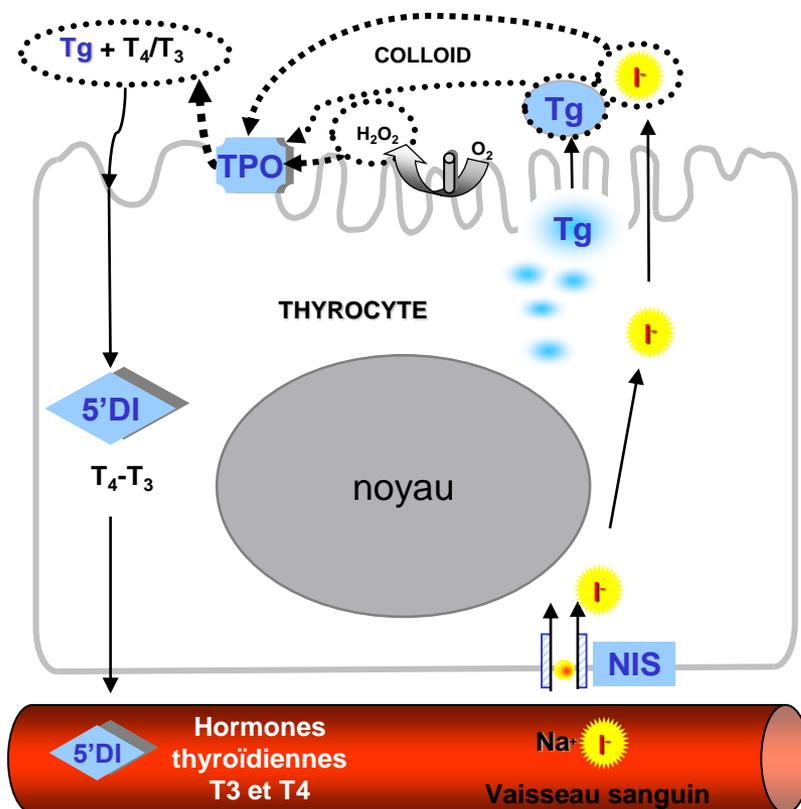
- **Pathologies thyroïdiennes**
  - Iode 131 [ $^{131}\text{I}$ ] : irathérapie
    - Hyperthyroïdie
    - Cancers thyroïdiens différenciés

# Iode 127, 125, 123, 131

- **Iode 127** : élément naturel
- **Iode 125** émet un rayonnement **gamma** de basse énergie (30 KeV) et a une période physique longue (deux mois : utilisé que pour la **biologie**)
- **Iode 123** émet un rayonnement **gamma** de 159 KeV, entre autres, très favorable à la détection, et a une période physique courte, de 13 heures. Il sera donc privilégié pour l'**imagerie (scintigraphie)**
- **Iode 131** est émetteur **gamma**, mais aussi **bêta**. La période physique de 8 jours et l'émission bêta le rendent très favorable à une **utilisation thérapeutique**. Son rayonnement gamma très énergétique à 365 KeV, fait que l'on peut le choisir pour certaines applications d'**imagerie**

# Iodure 131 de sodium - [<sup>131</sup>I]Na

Analogue de l'iodure stable : fixation principale et importante au niveau de la glande thyroïde



Seules cellules de l'organisme où l'iode est incorporé pour la fabrication des hormones thyroïdiennes = **Organification de l'iode**



Iode 131 utilisé pour le **traitement des Hyperthyroïdies et des Cancers Thyroïdiens Différenciés**

# Iodure 131 de sodium - [<sup>131</sup>I]Na

- Indications AMM - Posologie :
  - Traitement des hyperthyroïdies
    - Maladie de Basedow, goitre multinodulaire toxique ou nodules autonomes
  - Dans le traitement des cancers thyroïdiens différenciés à un stade précoce :
    - Après thyroïdectomie totale ou partielle, administration du radionucléide en vue d'éliminer le reliquat de tissu thyroïdien néoplasique en chambre radioprotégée de Médecine Nucléaire
    - Activité comprise entre 1850 et 3700MBq voire 7400MBq en cas de traitement ultérieur

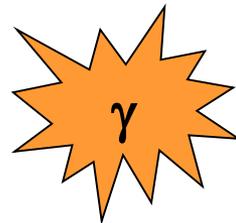
# Cancers différenciés de la thyroïde

- Selon critères pronostiques
- Geste initial recommandé : thyroïdectomie totale
- Puis totalisation par iode 131
- Suivi : scintigraphie (à l'iode 131 si post-traitement, sinon iode 123)

# Iodure 131 de sodium - [ $^{131}\text{I}$ ]Na

## Caractéristiques physiques de l'Iode 131

Émission  
mixte



364 keV

imagerie possible

irradiation du patient et de son entourage



Parcours de 3 mm

$E_{\text{max}} = 606 \text{ keV}$



destruction du tissu thyroïdien



destruction des lésions  
de petites tailles captant  
intensément l'iode

# Iodure 131 de sodium - [ $^{131}\text{I}$ ]Na

## Caractéristiques physiques de l'Iode 131

Période physique : 8 jours

Période effective : 6 jours dans la thyroïde  
(12h dans le plasma)

**irradiation  
continue  
et prolongée  
des cellules  
tumoraux**

**HOSPITALISATION**

**patient irradiant  
pour son  
entourage  
pendant plusieurs  
jours**

# Iodure 131 de sodium - [<sup>131</sup>I]Na

## Modalités de l'Irathérapie

## HOSPITALISATION

✓ due au rayonnement  $\beta^-$  de l'iode 131

- hospitalisation entre 2 et 4 j

dans une chambre protégée :

- murs plombés
- équipements de radioprotection pour le personnel
- sanitaires adaptés au recueil des urines radioactives
- recueil des déchets radioactifs

patient irradiant  
aux doses  
administrées

# Iodure 131 de sodium - [ $^{131}\text{I}$ ]Na

## Modalités de l'irathérapie

❖ Hospitalisation en chambre protégée



# Iodure 131 de sodium - [ $^{131}\text{I}$ ]Na

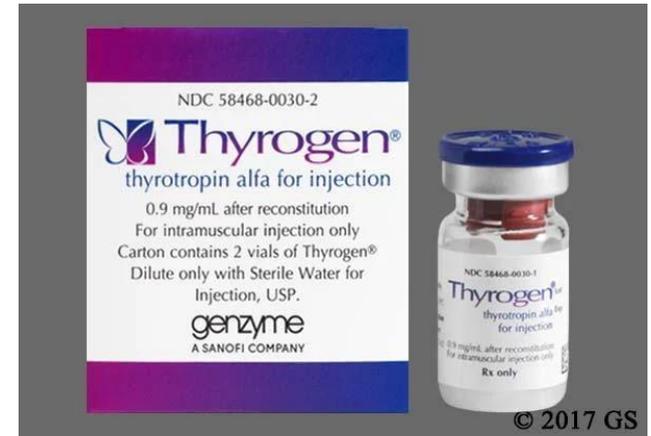
- Forme pharmaceutique : **Gélules d'iodure de sodium [ $^{131}\text{I}$ ]Na**  
Hyperthyroïdie : faibles doses (jusqu'à 740 MBq) → Ambulatoire  
Cancers de la thyroïde : fortes doses (~3700 MBq) → Hospitalisation



# Iodure 131 de sodium - [<sup>131</sup>I]Na

- Préparation du patient :
  - Régime pauvre en iode avant le traitement par irathérapie afin d'augmenter la fixation de l'iode 131 par le tissu thyroïdien
    - Ne pas administrer de produits à contraste iodés et de médicaments modifiant la fixation thyroïdienne de l'iode
    - Activité variable en fonction de la taille de la thyroïde, de la fixation et de la clairance de l'iode
  - Si hyperthyroïdie : Arrêter le traitement par ATS (carbimazole ou propylthiouracile par ex) une semaine avant le traitement par irathérapie
  - En cas de carcinome thyroïdien, arrêter le traitement substitutif afin de stimuler la TSH.

Amélioration de la sensibilité du traitement par I-131 si obtention d'un taux de TSH élevé (sevrage en hormone thyroïdienne ou injection de rhTSH) qui permet d'augmenter la captation thyroïdienne de l'iode



## Protocole d'utilisation pour la totalisation isotopique des reliquats

Pour la totalisation isotopique<sup>(1,3)</sup>

0h	24h	48h	Les experts recommandent de réaliser une scintigraphie post-thérapeutique entre 72h et 168h après l'administration de l'iode
Thyrogen® intramusculaire 0,9 mg	Thyrogen® intramusculaire 0,9 mg	3,7 Gbq (100 mCi iode <sup>131</sup> ) (dosage éventuel de la TSH)	

# Iodure 131 de sodium - [<sup>131</sup>I]Na

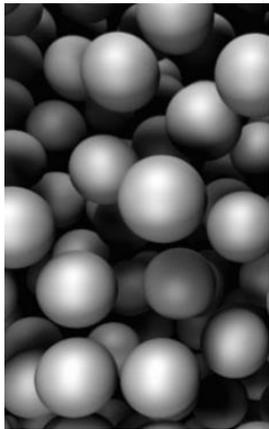
- Administration et précautions :
  - Pour les femmes en âge de procréer : vérifier l'absence de grossesse, ne pas administrer en cas de doute (pas de règles récentes) et éviter toute grossesse pendant 1 an suivant le traitement
  - Faire boire au patient des boissons citronnées afin de stimuler sa sécrétion salivaire afin d'éviter la survenue d'une sialadénite
  - Faire boire abondamment pour limiter l'irradiation vésicale par des mictions fréquentes
- Contre-indications :
  - Grossesse
  - Patient présentant une dysphagie, une sténose oesophagienne des lésions gastriques érosives ou un ulcère gastro-duodéal

## 2. Applications thérapeutiques en oncologie

- **Tumeurs hépatiques**
  - Sphères marquées à l'Yttrium 90

# Radiothérapie intra-artérielle hépatique

- SIRT : **S**elective **I**nternal **R**adiation **T**herapy
- Microsphères contenant de l'Yttrium-90
- Autorisations :
  - FDA approval
  - **Dispositif Médical Implantable Actif** → Marquage CE



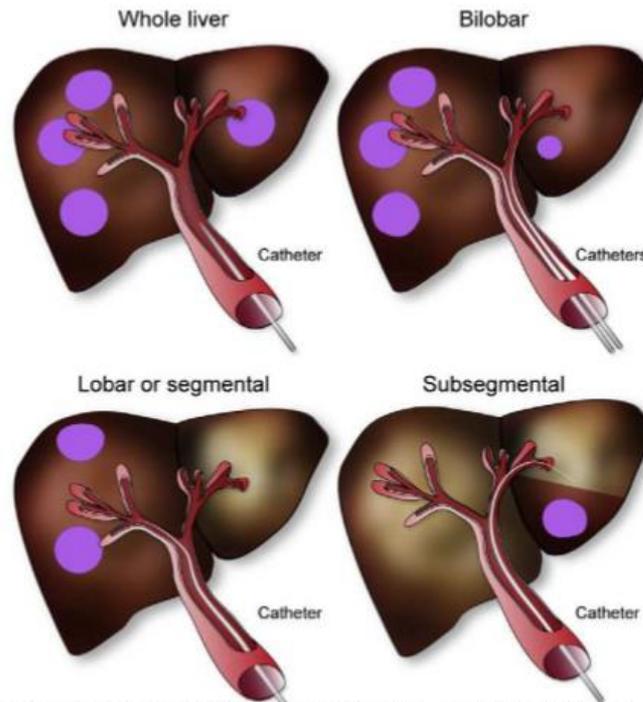
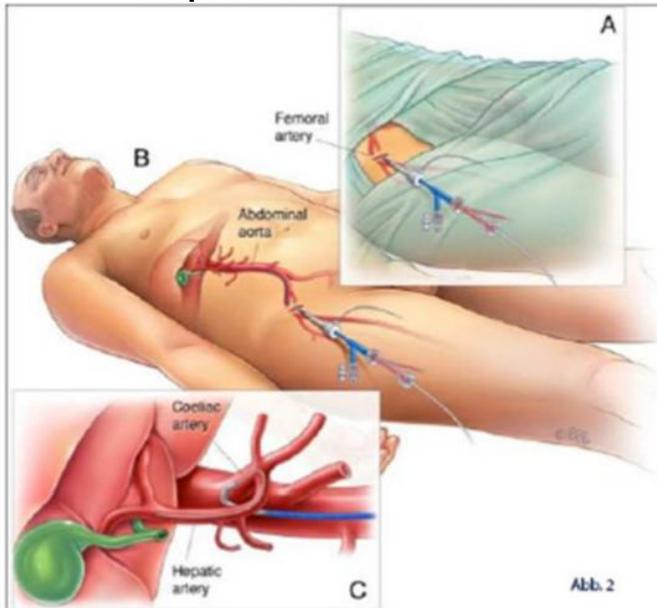
Produit	TheraSphere®	SIR-Sphère®
Fournisseur	BTG (Canada)	SIRTEX (Australie)
Microsphère	Verre	Résine
Taille $\mu$ sphères	$25 \pm 10 \mu\text{m}$	$32 \pm 10 \mu\text{m}$
Nb $\mu$ sphères	1,2 millions / 3 GBq	40 - 80 M / 3 GBq
Activité	2500 Bq/sphère	50 Bq/sphère
Dilution initiale	0,6 mL d'eau PPI	5 mL d'eau PPI



# Radiothérapie intra-artérielle hépatique

- Indications thérapeutiques :
  - Traitement palliatif des CHC (carcinome hépatocellulaire) non résecables sous conditions
  - Métastases hépatiques du CCR (carcinome colorectal) en échappement thérapeutique
  - Cholangiocarcinomes intrahépatiques naïfs, non résecables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection

- Injection intra-artérielle



Injection en **intra-artériel** sous contrôle scopique → en radiologie interventionnelle, à 4 mains (radiologue + médecin nucléaire)

Liver volume exposed to radiation is defined by the arteries into which radioactive microspheres are injected.<sup>63</sup>

# Radiothérapie intra-artérielle hépatique

- Foie sain : 20 % artère hépatique – 80 % système porte  
Métastases : rapport inversé (80 % artère hépatique)



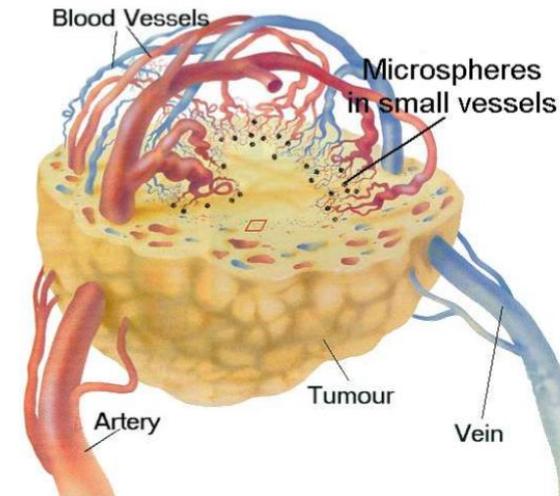
- Injection sélective dans l'artère hépatique (droite ou gauche) : les microsphères se bloquent dans la microvascularisation maligne



- Y-90 émetteur  $\beta^-$  pur ( $T = 64\text{h}$ )  $\rightarrow$  94 % des radiations  $\beta^-$  de l'Y-90 sont délivrées en 11 J



- Radioembolisation sélective : forte dose au compartiment tumoral mais dose tolérable au foie normal



## 2. Applications thérapeutiques en oncologie

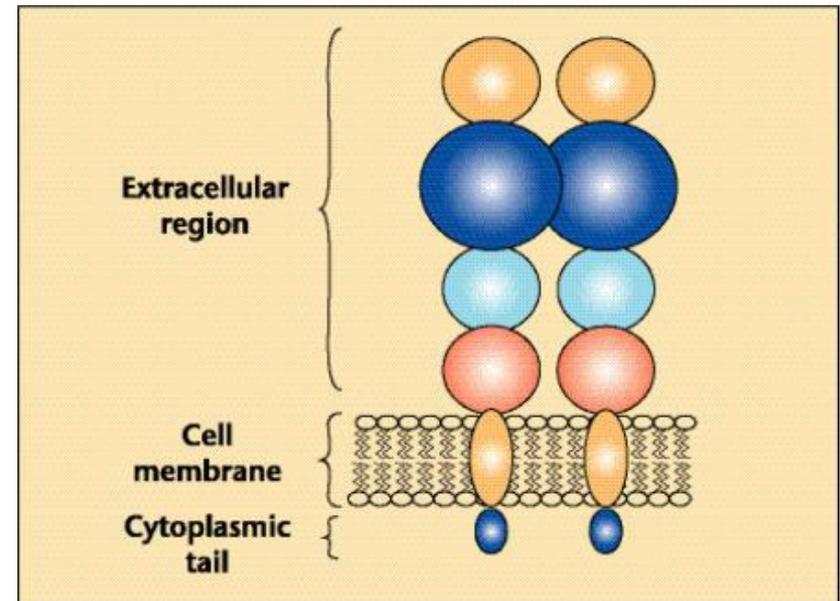
- **Cancer de la prostate**
  - Ligands du PSMA marqués au lutétium-177 et théranostique

# Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)

- Protéine transmembranaire surexprimée dans les cancers prostatiques et peu décelable dans le reste du corps
- Exprimée de façon intense dans les hauts grades tumoraux, les maladies métastatiques et l'hormonorésistance
- Corrélée à l'agressivité tumorale  
→ Facteur de mauvais pronostic

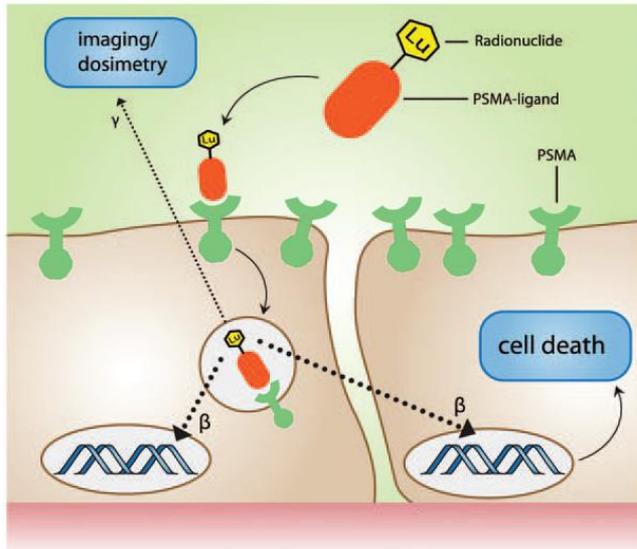


**Cible diagnostique  
et thérapeutique**

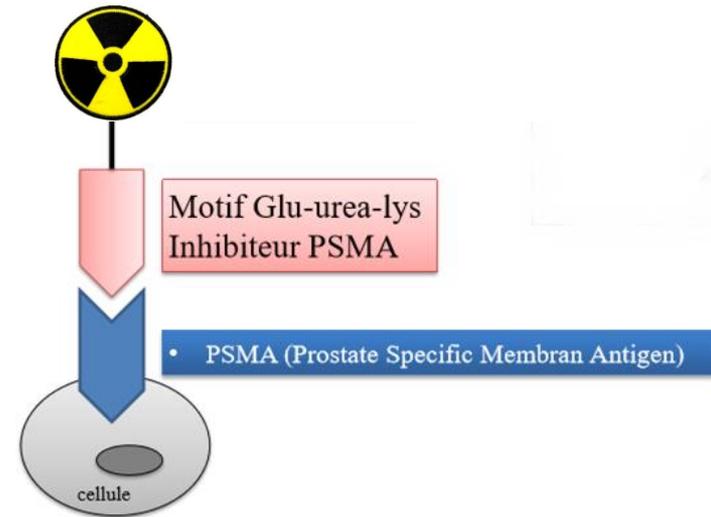


*Chang, Reviews in Urology, 2004*

# Ligands du PSMA



Ferdinandus, *Curr Op Urol*, 2018



Eiber, *Journal of Nuclear Medicine*, 2017

Overview of Most Commonly Used Glu-Urea-Based PSMA Ligands

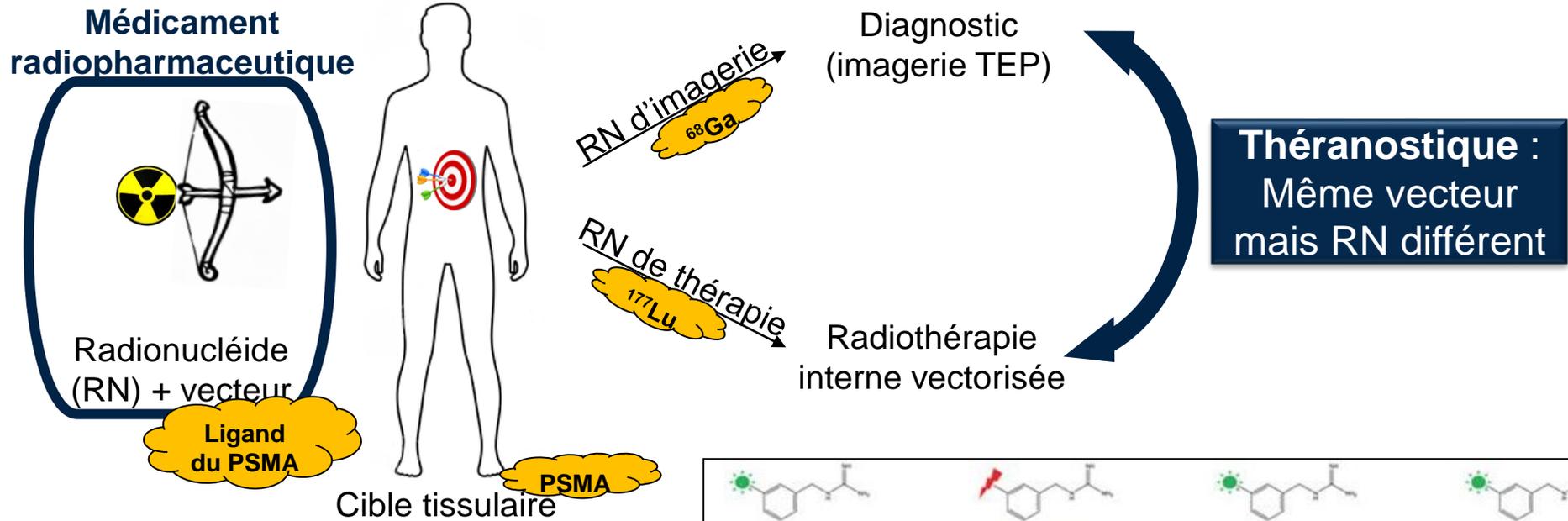
Chelator molecule		
Ligand	Label	Prosthetic group molecule
PSMA-11 (PSMA-HBED-CC)	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F-DCFBC
Theranostic ligands		
PSMA-617	<sup>68</sup> Ga, <sup>177</sup> Lu, <sup>225</sup> Ac	<sup>18</sup> F-DCFPyL
PSMA-I&T	<sup>68</sup> Ga, <sup>177</sup> Lu, <sup>111</sup> In	<sup>18</sup> F-PSMA-1007
MIP-1404	<sup>99m</sup> Tc	<sup>123</sup> I-MIP-1072, <sup>131</sup> I-MIP-1095, <sup>123</sup> I-MIP-1095
PSMA-I&S	<sup>99m</sup> Tc	

HBED-CC = *N,N*-bis-[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]ethylenediamine-*N,N*-diacetic acid; PSMA-I&S = PSMA for imaging and surgery.  
For theranostic ligands, only labels having published data are shown.

## <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 :

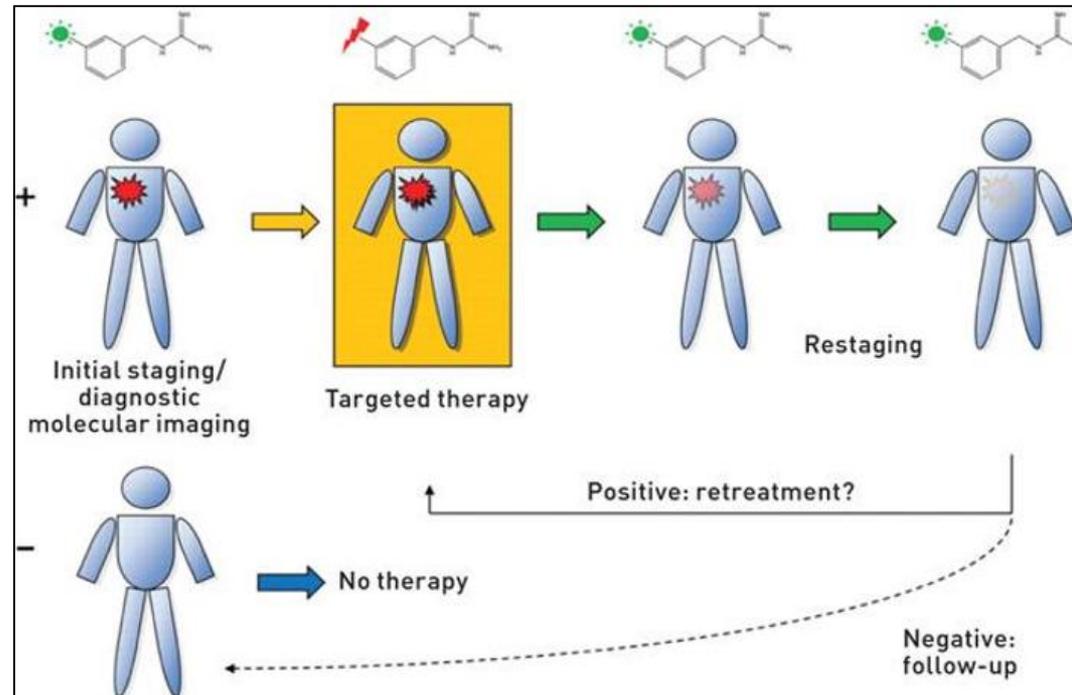
- Emetteur β<sup>-</sup> administré par voie intra-veineuse
- Fixation sur le PSMA puis internalisation dans la cellule cancéreuse
- Irradiation interne prolongée (T<sub>p</sub> = 6,5 jours) et ciblée (parcours maximal de 2,2 mm)

# Théranostique : exemple des ligands du PSMA



## Objectifs de la théranostique :

- Déterminer la localisation et l'accessibilité d'une lésion étudiée à un agent thérapeutique potentiel
- Explorer la biodistribution d'un agent thérapeutique potentiel afin de prédire ses effets
- Déterminer la dose ou l'activité thérapeutique optimale à administrer
- Evaluer la réponse au traitement



# <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 1000 MBq/mL solution injectable pour perfusion

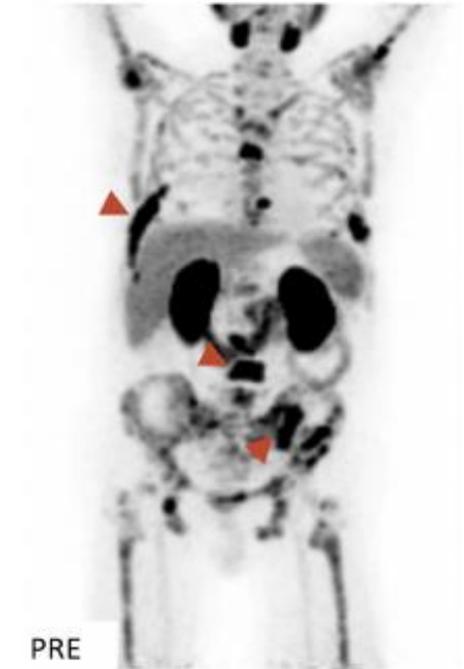
- Pluvicto® (<sup>177</sup>Lu-vipivotide tétraxétan)

- SMR important
  - ASMR III
- } Mai 2023

Actuellement distribué dans le cadre d'un programme d'accès précoce

- Indiqué en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes, en 3<sup>ème</sup> ligne du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CRPRm), progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA), c'est-à-dire après échec d'une hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et d'une chimiothérapie à base de taxane.
- La présence de lésions cancéreuses exprimant le PSMA doit être confirmée par imagerie TEP avec un ligand du PSMA avant de débuter le traitement (<sup>68</sup>Ga-PSMA)

## Imagerie TEP au <sup>68</sup>Ga-PSMA



Heinzel,  
*Eur J Nucl Med Mol Imaging*,  
2019

# <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 1000 MBq/mL solution injectable pour perfusion

- Administrations recommandées à une posologie de 7 400 MBq espacées de 6 semaines (+/- 1 semaine) avec un maximum de 6 cycles en fonction de la tolérance du patient et de l'efficacité du traitement.

## Modalités d'administration :

- En chambre radioprotégée où le patient doit rester les 6h suivant l'administration
- Pose d'un cathéter périphérique puis rinçage par une solution saline ( $\geq 10$  mL) pour s'assurer de la perméabilité de la voie intraveineuse
- Administration du <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 par perfusion intraveineuse lente (pousse-seringue ou flacon équipé d'une pompe à perfusion péristaltique)
- Rinçage par 500 mL de solution saline perfusés à un débit de 125 mL/h
- **Elimination majoritairement urinaire** (50% de l'activité administrée excrétée dans les 24 à 48h)
  - Encourager l'apport hydrique le jour du traitement et le poursuivre jusqu'à 48h afin de limiter l'exposition vésicale
  - Déconseillé chez les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>

# <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 1000 MBq/mL solution injectable pour perfusion

- **Troubles hématologiques possibles** (anémie, leucopénie ou neutropénie voire pancytopénie) transitoires et réversibles à l'arrêt du traitement

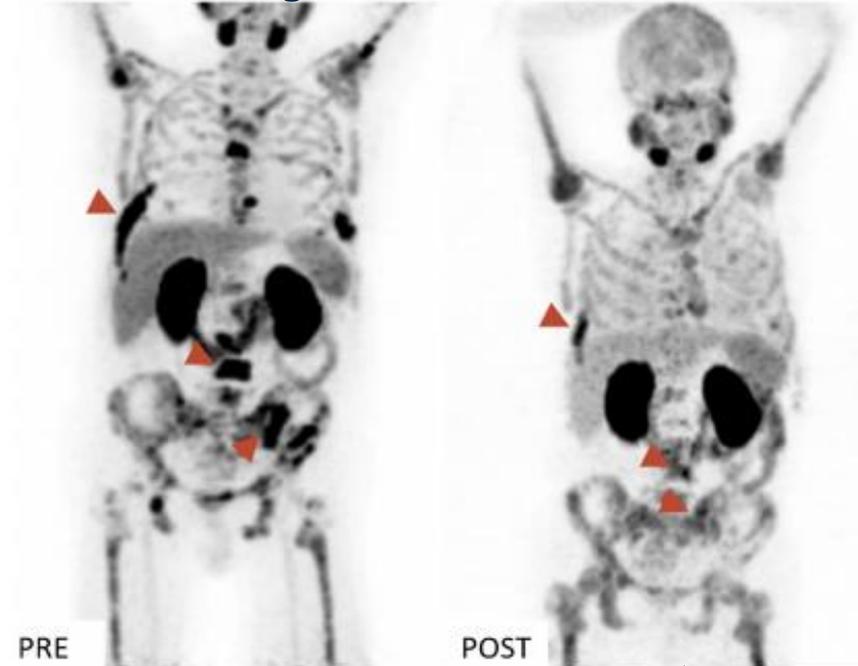
→ Association déconseillée avec la chimiothérapie et la radiothérapie externe

## Surveillance :

- **Fonction hépatique** (ALAT, ASAT, PAL, albuminémie, bilirubine totale)
- **Fonction rénale** (créatinine sérique ou estimation de la clairance de la créatinine)
- **Numération formule sanguine** (Hb, leucocytes, PNN, plaquettes)
- **TEP au <sup>68</sup>Ga-PSMA**

3 jours avant et 3 semaines après chaque administration

## Imagerie TEP au <sup>68</sup>Ga-PSMA



4 administrations <sup>177</sup>Lu-PSMA-617

Heinzel,  
*Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019

### 3. Utilisation des **sources scellées** à des fins thérapeutiques

**Curiethérapie** : Irradiation tumoricide à l'intérieur même de la tumeur

Technique mise au point à l'Institut Curie

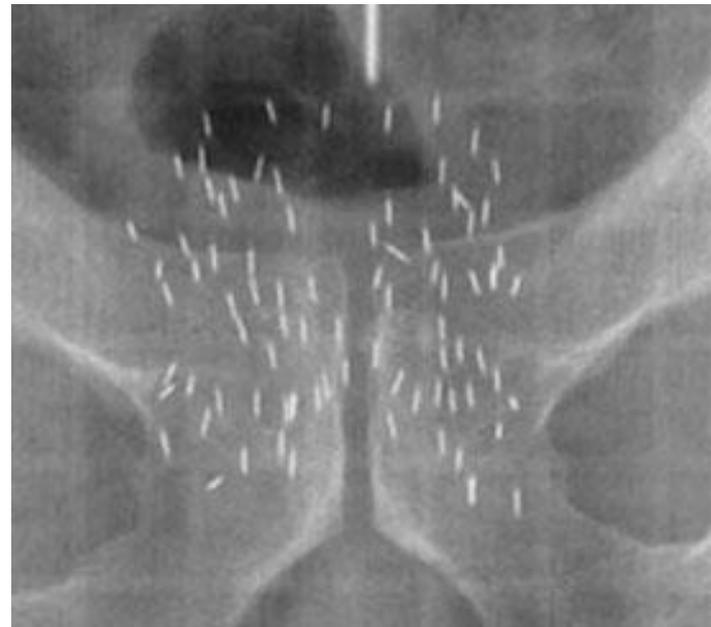
**(cours en distanciel)**

# La curiethérapie

- Technique d'irradiation consistant à introduire des **sources radioactives scellées** (émetteurs X) à l'intérieur ou à proximité immédiate de la tumeur.
- Mise en place de **vecteurs creux** inactifs (tubes en plastique, aiguilles vectrices ou applicateur gynécologique), sous anesthésie locale ou générale → «**Chargés**» des éléments radioactifs.
- Peut être utilisée seule ou en association avec d'autres traitements (chirurgie, radiothérapie externe, chimiothérapie)

# La curiethérapie

Grains mis en place dans la prostate



# La curiethérapie

- **Applications** : **interstitielle** (dans le tissu) ou **endocavitaire** (dans une cavité)
  - Cancers ORL (lèvre, langue, nez)
  - Tumeurs cutanées
  - Cancers du sein
  - Cancers gynécologiques (col, vagin, endomètre)
  - Cancers de la prostate
- ♦ Traitement de tumeurs de **petit volume**, aux contours précis et facilement accessibles.

# La curiethérapie

## Avantages :

- Cible directement et avec précision des doses élevées sur la zone concernée par le cancer, sans trop irradier les organes situés à proximité.
  - Traitement à visée conservatrice : objectif de guérir le patient mais également de préserver au maximum la fonction et de limiter les séquelles des traitements
- Alternative à la chirurgie lorsque les séquelles attendues de celle-ci sont importantes.

# La curiethérapie

Effets indésirables : Variables selon la localisation de la tumeur, le volume traité, le type d'implants posés, la dose totale reçue, et les autres traitements associés.

- **Cancer de la prostate** : troubles urinaires, érectiles et rectaux.
- **Cancers cutanés** : rougeurs et inflammations.
- **Cancers ORL** : réactions au niveau des muqueuses persistant parfois quelques semaines après la fin du traitement.
- **Cancers gynécologiques** : séquelles pelviennes, en particulier vaginales.

# La curiethérapie

Projecteur contenant une source radioactive, relié par un « câble » à l'applicateur mis en place dans le tissu à traiter, au bloc opératoire. La source se déplace dans l'applicateur sous forme de « séances » ou « pulses ».

## Ultra bas débit de dose

Ex : Iode 125  
→ prostate  
Grains insérés dans la tumeur

- ◆ Mise en place sous anesthésie et laissés de façon définitive

## Débit de dose pulsé (PDR)

Ex : Iridium 192  
→ canal anal, col utérin  
Projecteur en chambre, pulse toutes les heures

- ◆ Dose totale délivrée sous forme de pulses horaires (20 à 45 min, 24h/24)

## Haut débit de dose (HDR)

Ex : Iridium 192  
→ col utérin, endomètre, prostate, peau  
Projecteur au bloc opératoire dans une salle dédiée

- ◆ Séances répétées de qq min (2 à 10 fois, 2 séances par jour)
- ◆ Ambulatoire ou hospitalisation (fonction clinique et si anesthésie pour mise en place de la source)

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Radiothérapie interne vectorisée et tumeurs solides



délimitation rationnelle de son utilisation



Lésions de petite taille

- localisées
- inaccessibles à un traitement chirurgical



Utilisation

- en complément des gestes d'exérèse
- en situation adjuvante ou néo adjuvante



association ou combinaison à des chimiothérapies, immunothérapies et radiothérapies externes