

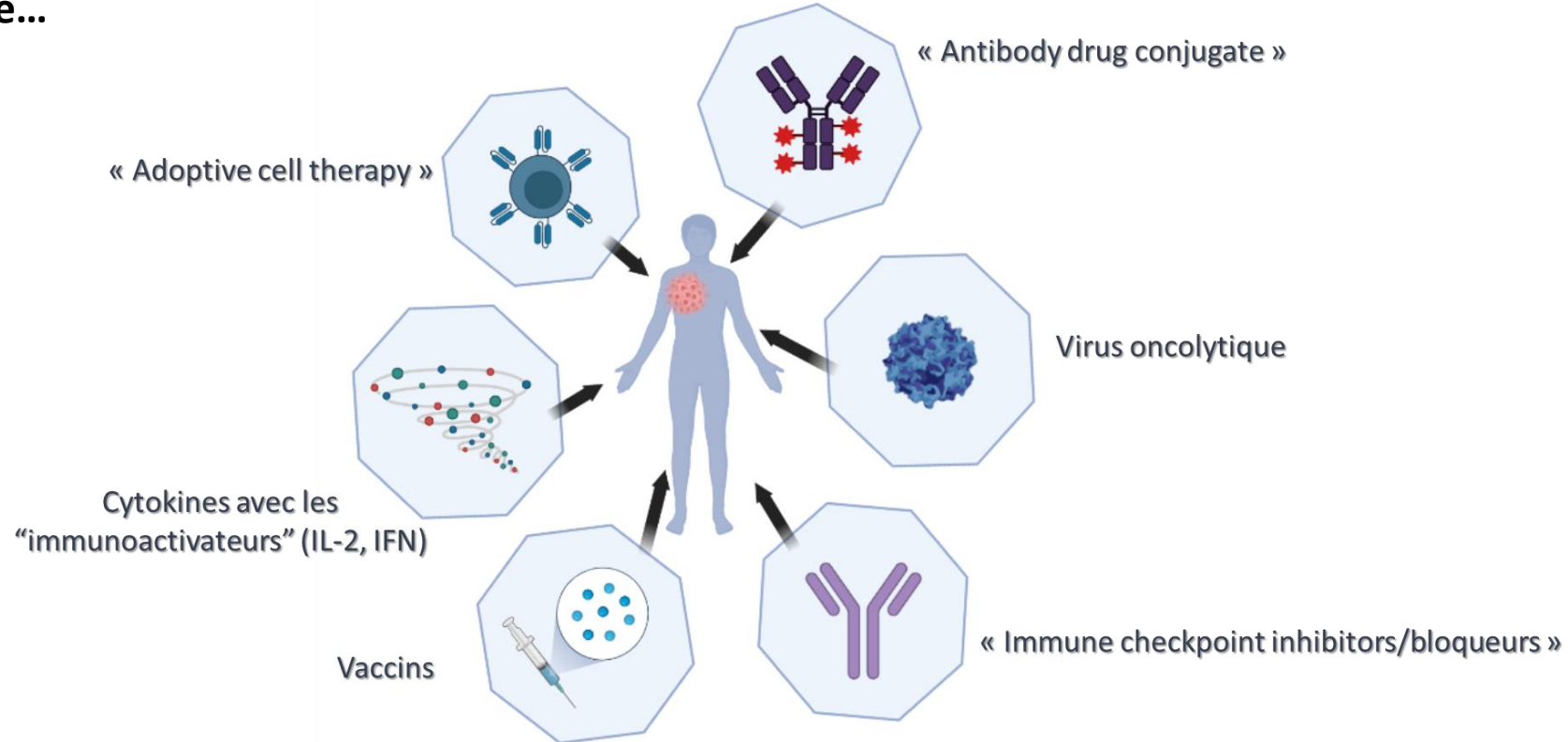
Les radiopharmaceutiques : Innover pour une meilleure prise en charge des patients

Charles TRUILLET

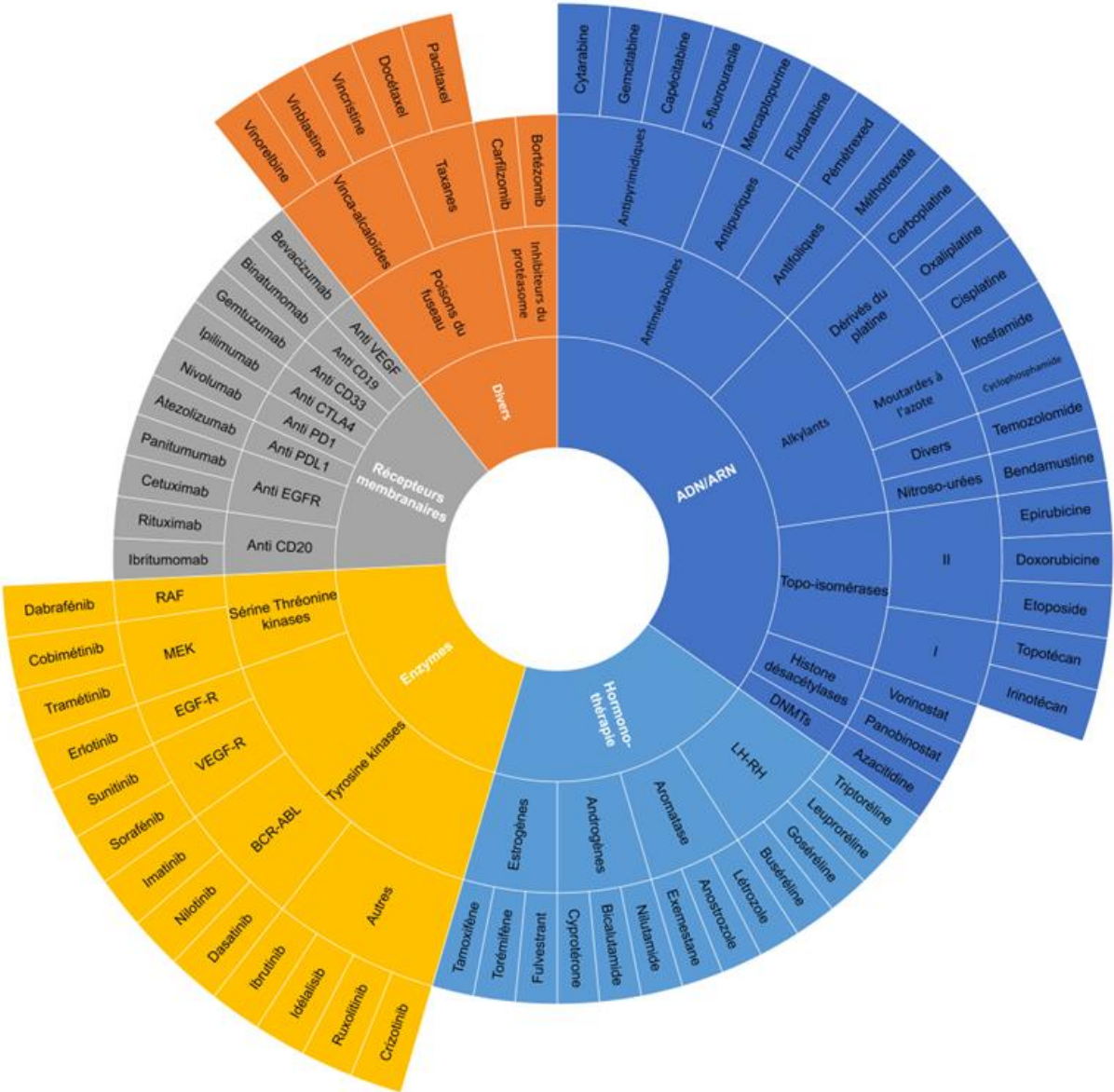
charles.truillet@cea.fr

Contexte

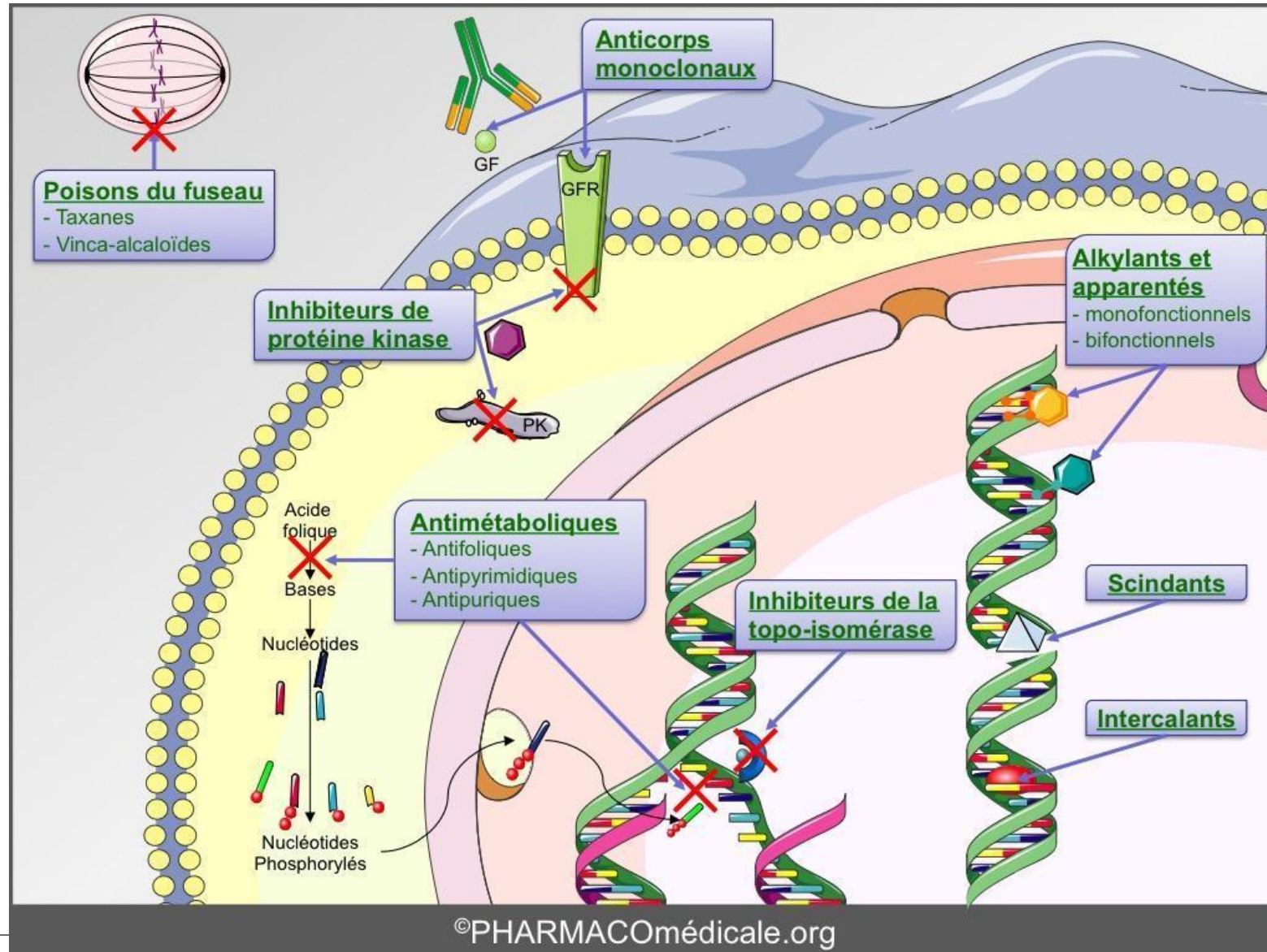
- Développement de nouvelles thérapies (oncologie)
- Besoin d'imagerie en recherche : biodistribution, essais cliniques précoces...
- Besoin d'imagerie en routine clinique : médecine personnalisée, screening pré-thérapeutique, évaluation thérapeutique...



Contexte



Contexte



Une médecine personnalisée au centre des thérapies “Nouvelles Générations”

→ Un besoin fort d’aller vers une médecine personnalisée

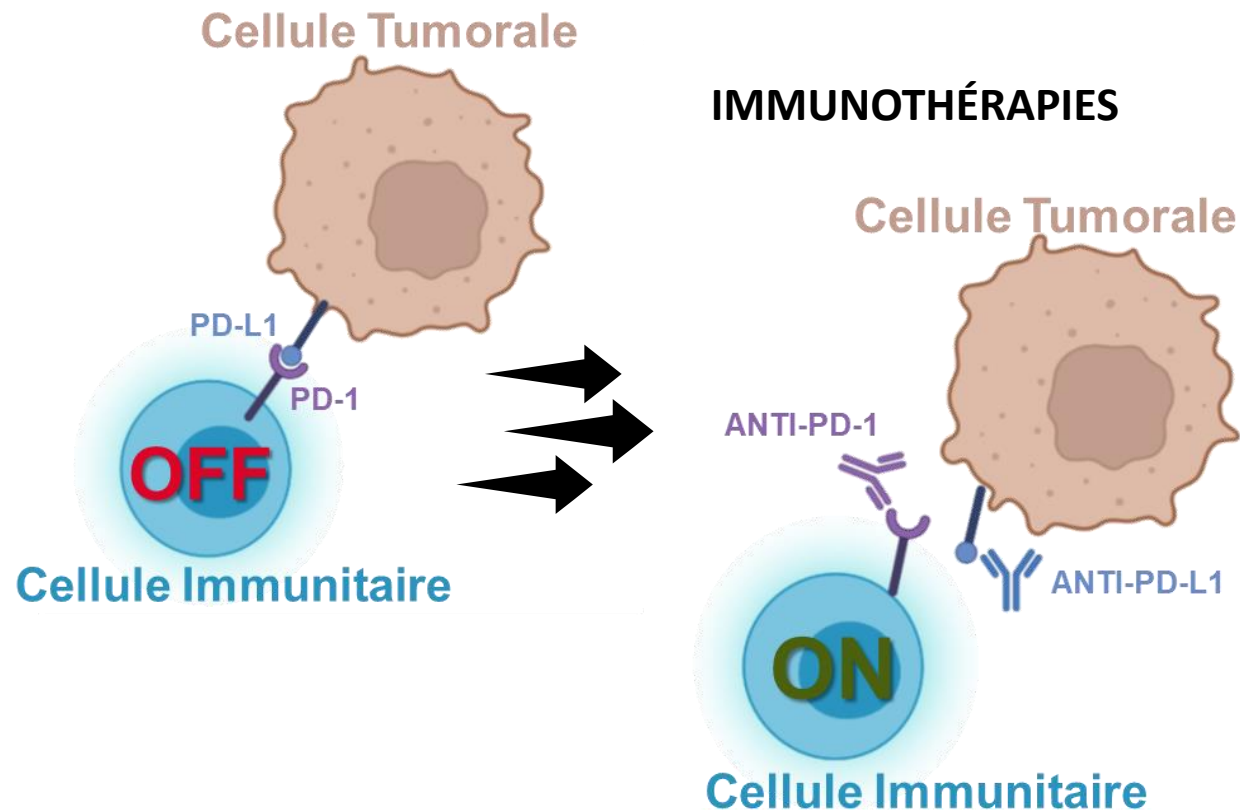


- ✓ Pronostique
- ✓ Prédictif
- ✓ Surveillance
- ✓ Progression
- ✓ Pharmacodynamique

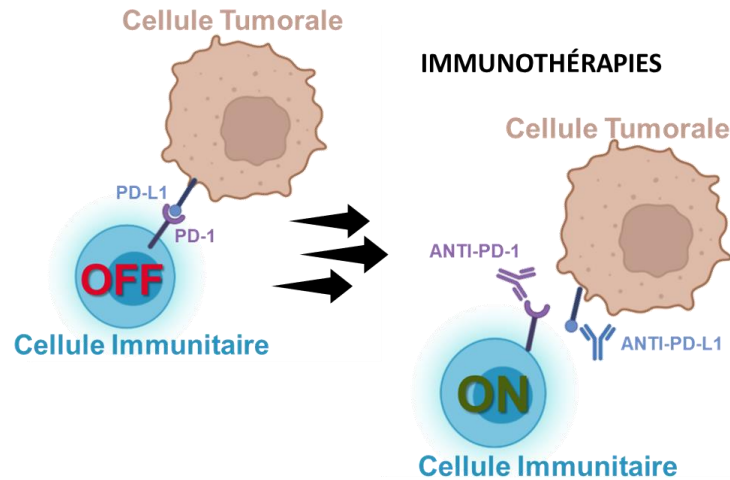
Contexte



Contexte : un exemple avec les immunothérapies anti-PD-L1/PD-1



Contexte : un exemple avec les immunothérapies anti-PD-L1/PD-1



→ Exemple de PD-1/PD-L1



Réponses durables



Seulement quelques répondeurs positifs
(~20% de taux de réponse chez les patients NSCLC)

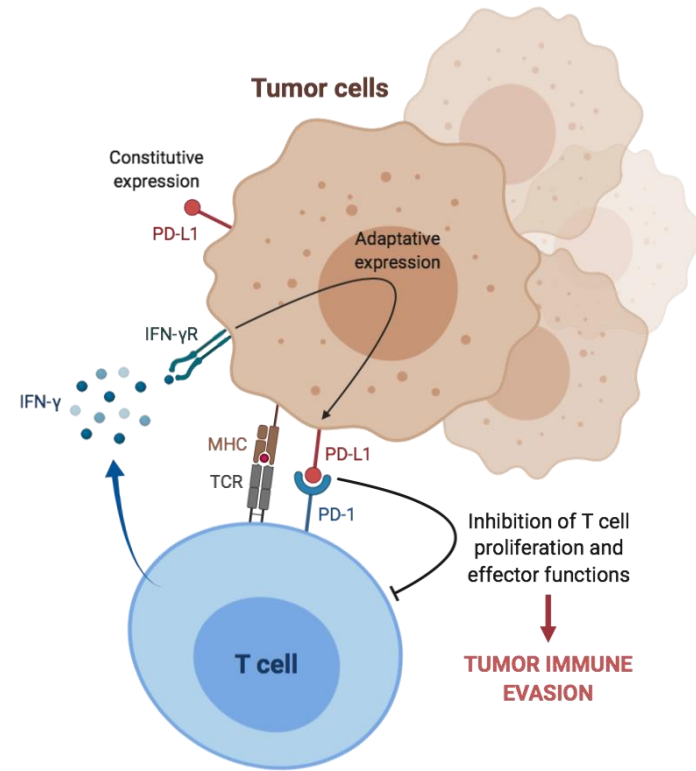


Risque d'effets indésirables
(p. Ex. Pneumopathie, colite)



Coût élevé

Contexte : un exemple avec les immunothérapies anti-PD-L1/PD-1

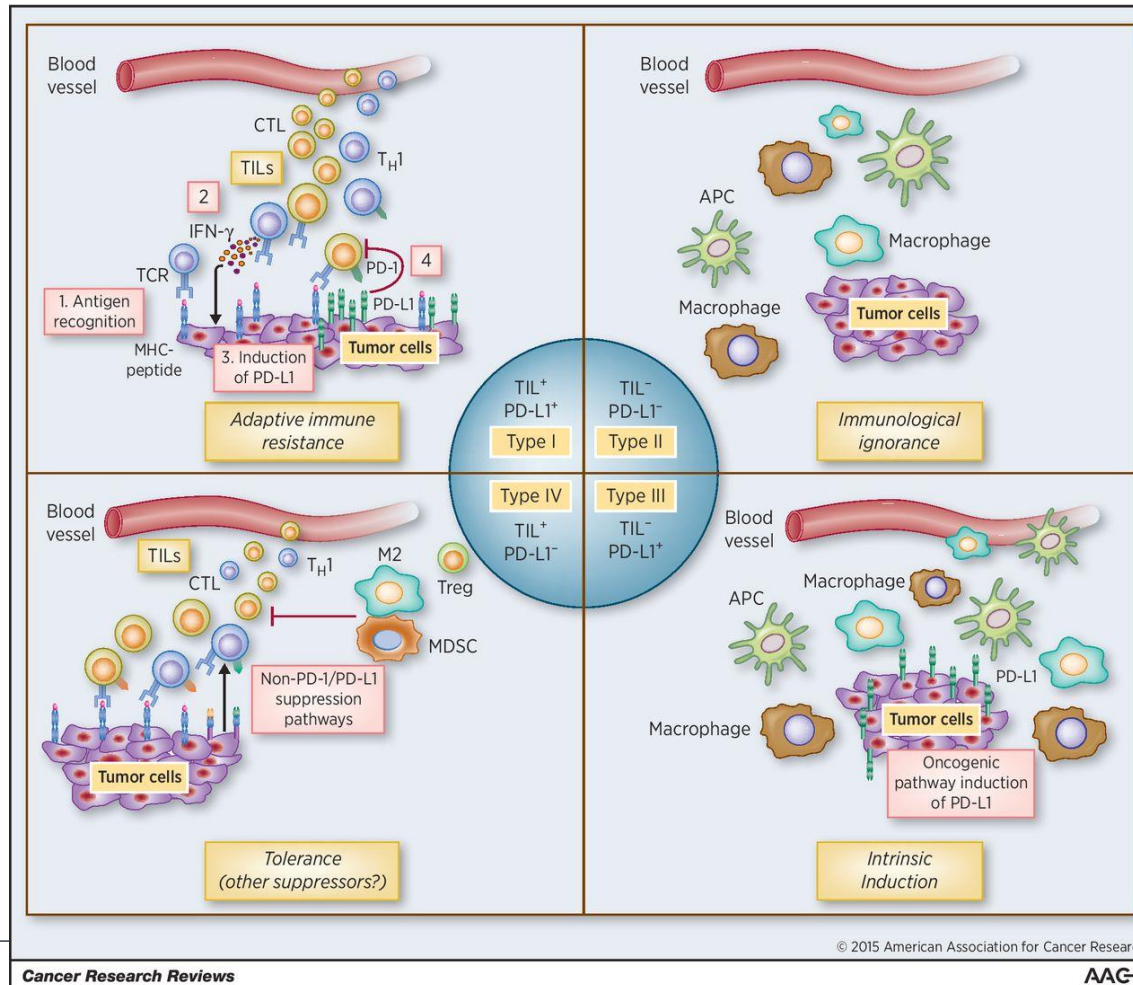


➔ **Importance** de trouver des biomarqueurs d'intérêts pour caractériser l'**environnement tumoral complexe** pour optimiser le traitement individuel.

Exemple : dosages par immunohistochimie (IHC) de PD-L1 et CD8+.

Contexte : un exemple avec les immunothérapies anti-PD-L1/PD-1

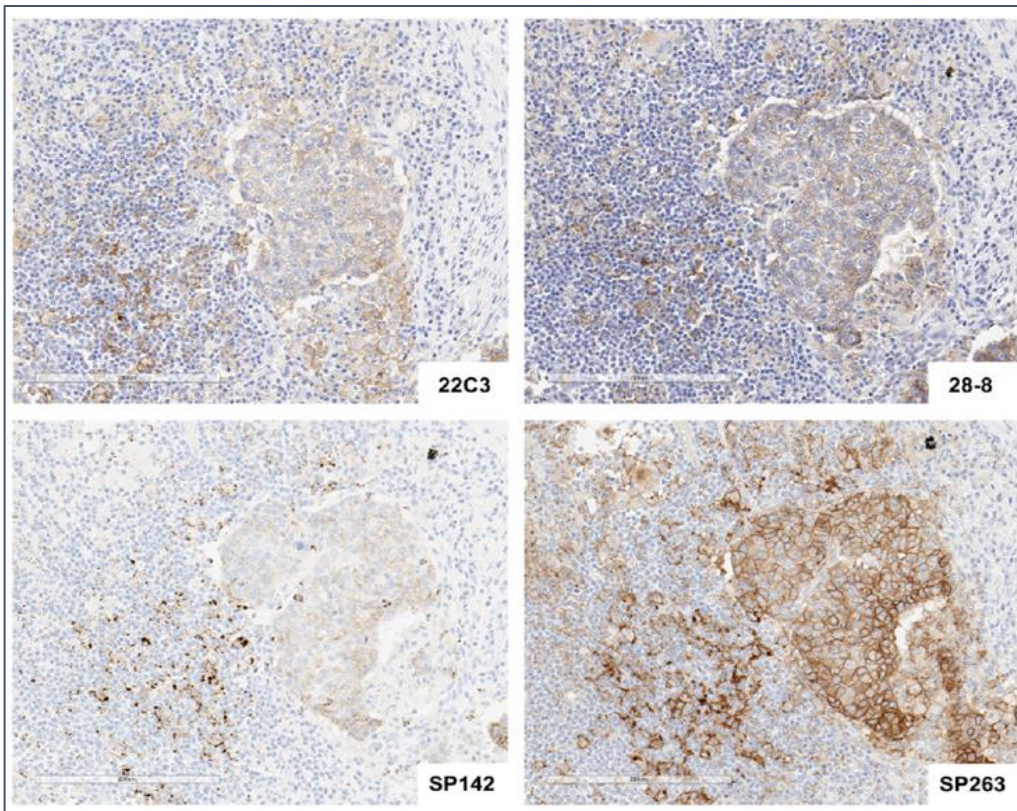
PD-L1 & CD8 sont actuellement les biomarqueurs en IHC les plus utilisés comme diagnostic compagnon clinique pour la stratification des patients atteints du poumon.



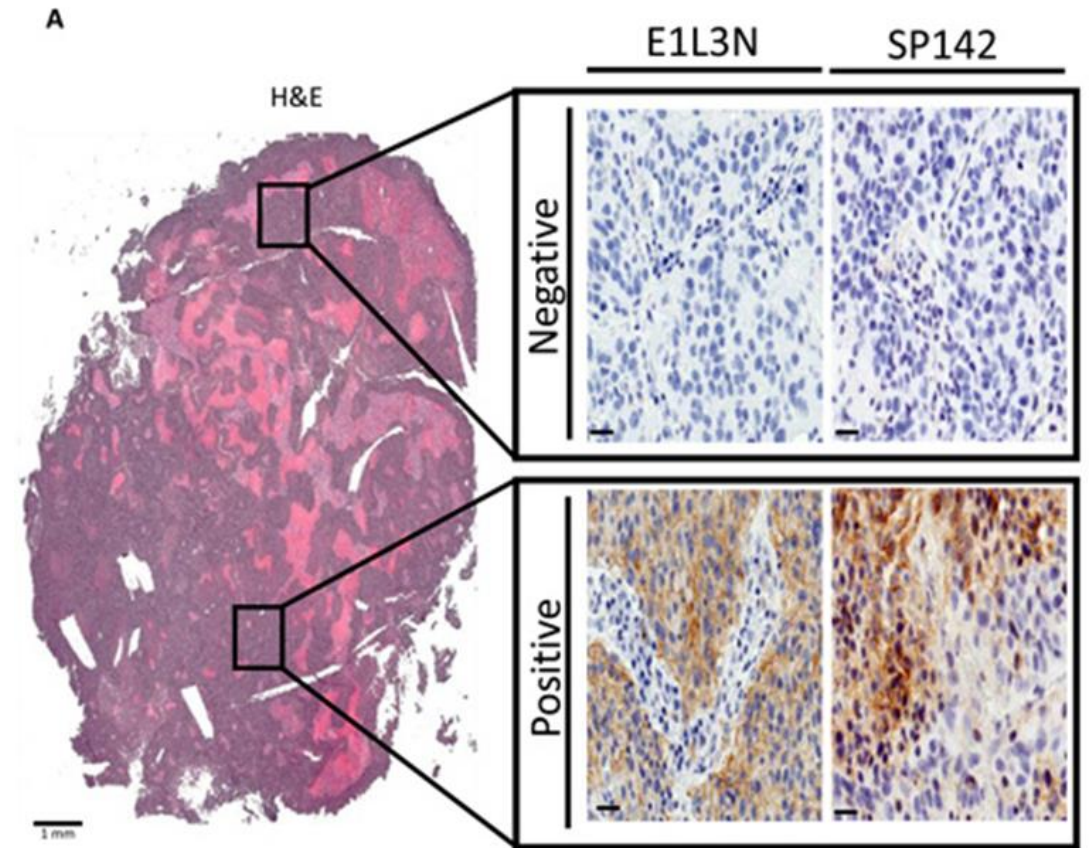
Theranostics. 2019; 9(17): 5085–5104.

Contexte : un exemple avec les immunothérapies anti-PD-L1/PD-1

- ! IHC sur biopsie présente plusieurs limites :
- Variabilité entre les protocoles d'IHC
 - Mauvaise estimation de l'expression spatiale et temporelle de PD-L1.



NSCLC tumor stained with four PD-L1 IHC assays (22C3, 28-8, SP142, and SP263) used in clinic. Hirsch et al. 2016.



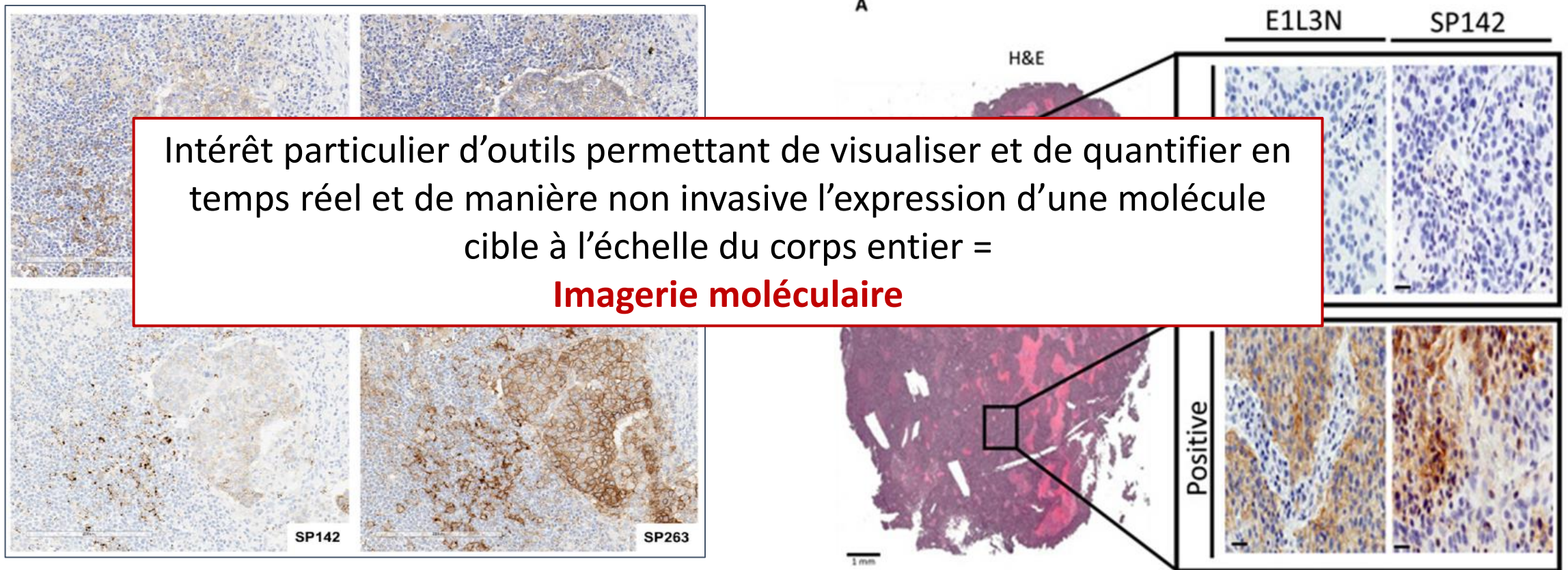
Tumeur entière

Problème de « gold standard » en IHC

Contexte : un exemple avec les immunothérapies anti-PD-L1/PD-1

! IHC sur biopsie présente plusieurs limites :

- Variabilité entre les protocoles d'IHC
- Mauvaise estimation de l'expression spatiale et temporelle de PD-L1.



NSCLC tumor stained with four PD-L1 IHC assays (22C3, 28-8, SP142, and SP263) used in clinic. Hirsch et al. 2016.

Tumeur entière

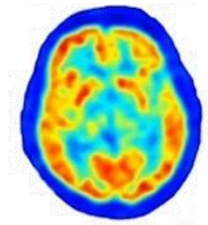
Problème de « gold standard » en IHC

Contexte

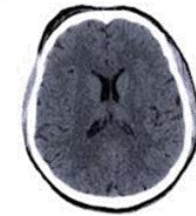
- Développement de l'immunothérapie (oncologie)
- Besoin d'imagerie en recherche : biodistribution, essais cliniques précoces...
- Besoin d'imagerie en routine clinique : médecine personnalisée, screening pré-thérapeutique, évaluation thérapeutique...

Imagerie fonctionnelle *in vivo*

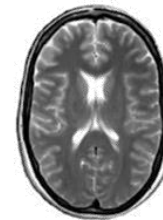
- Imagerie optique (bioluminescence, fluorescence)
- Radiologie : US, IRM, TDM
- Médecine nucléaire : TEP, TEMP



PET/SPECT
Nuclear Medicine



CT
Computerized Axial
Tomography



MRI
Magnetic Resonance Imaging



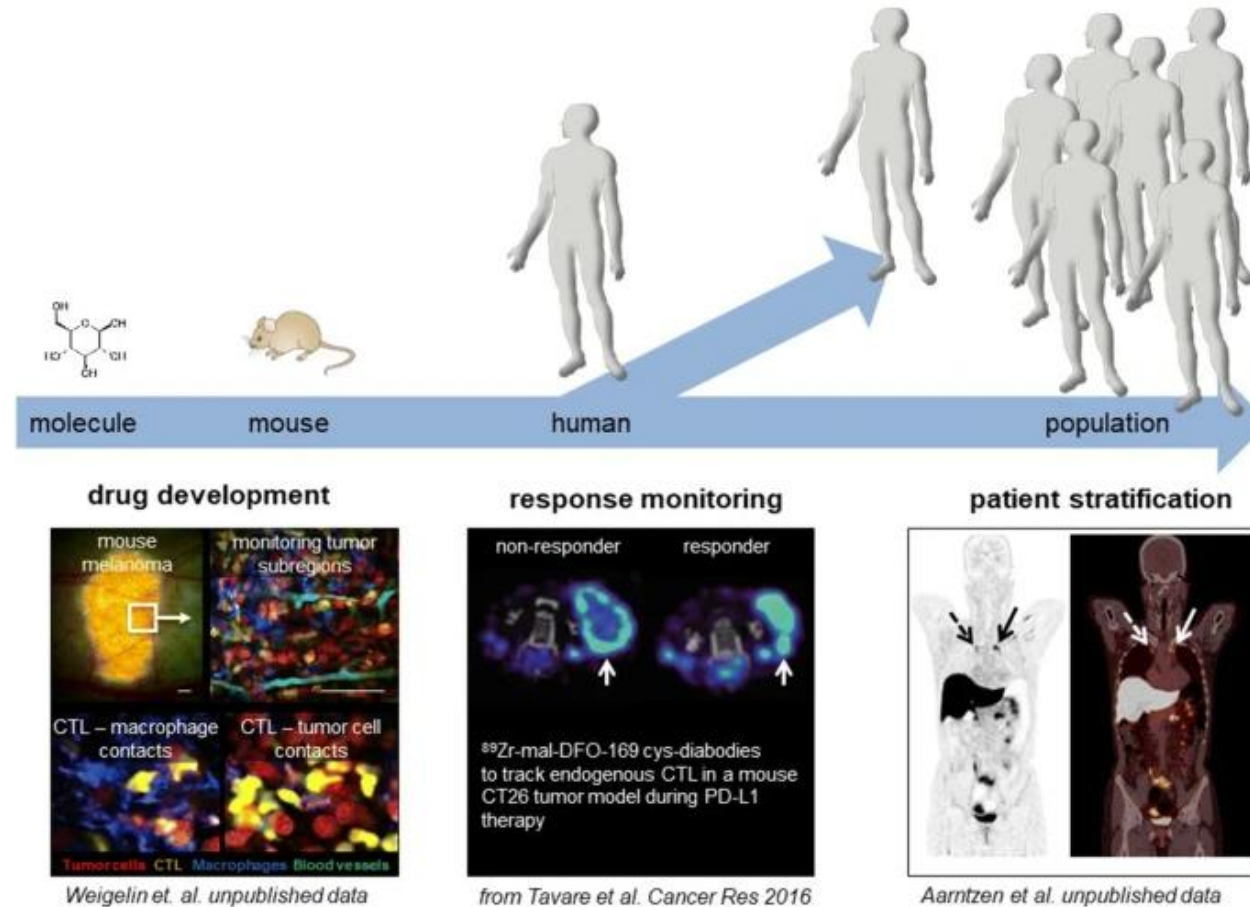
ULTRASOUND
Sonography

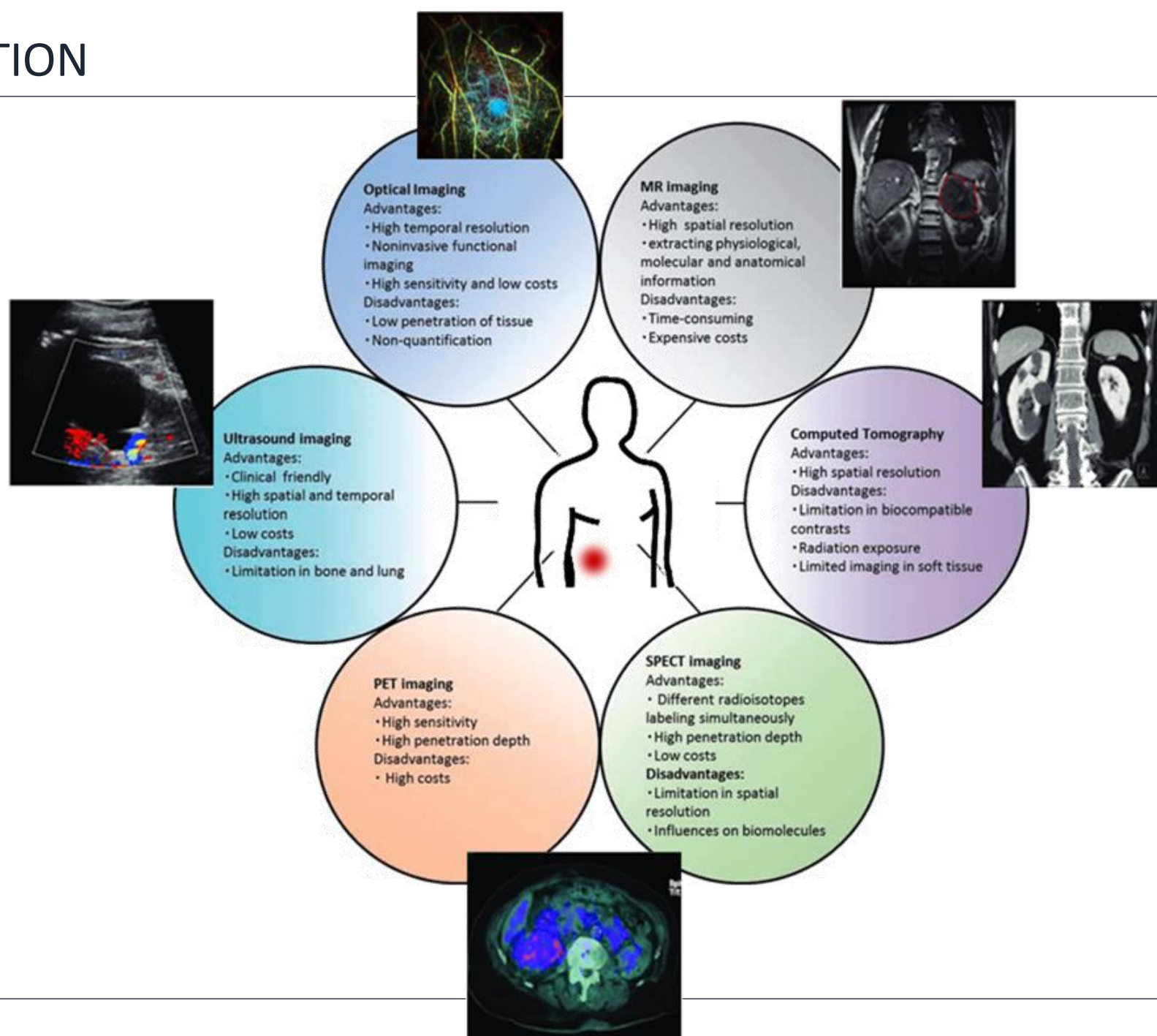


X-RAY
Electromagnetic
Radiation

Le rôle de l'imagerie non invasive in vivo

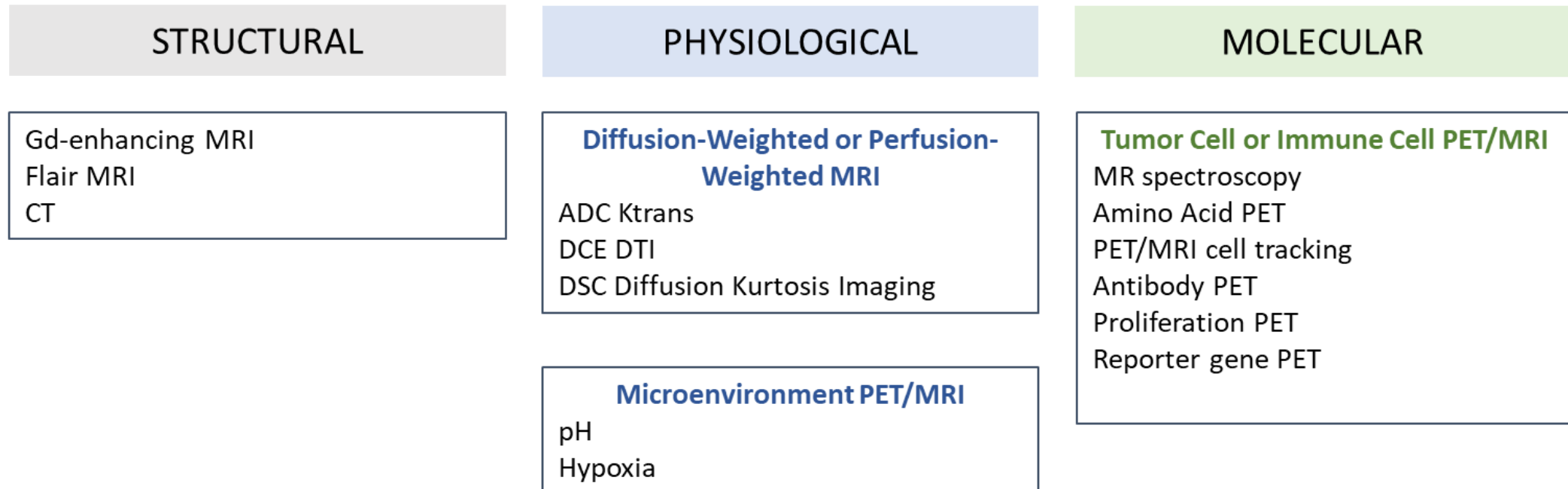
Besoin urgent de méthodes ou/et biomarqueurs pour prédire et sélectionner les patients pouvant répondre positivement.





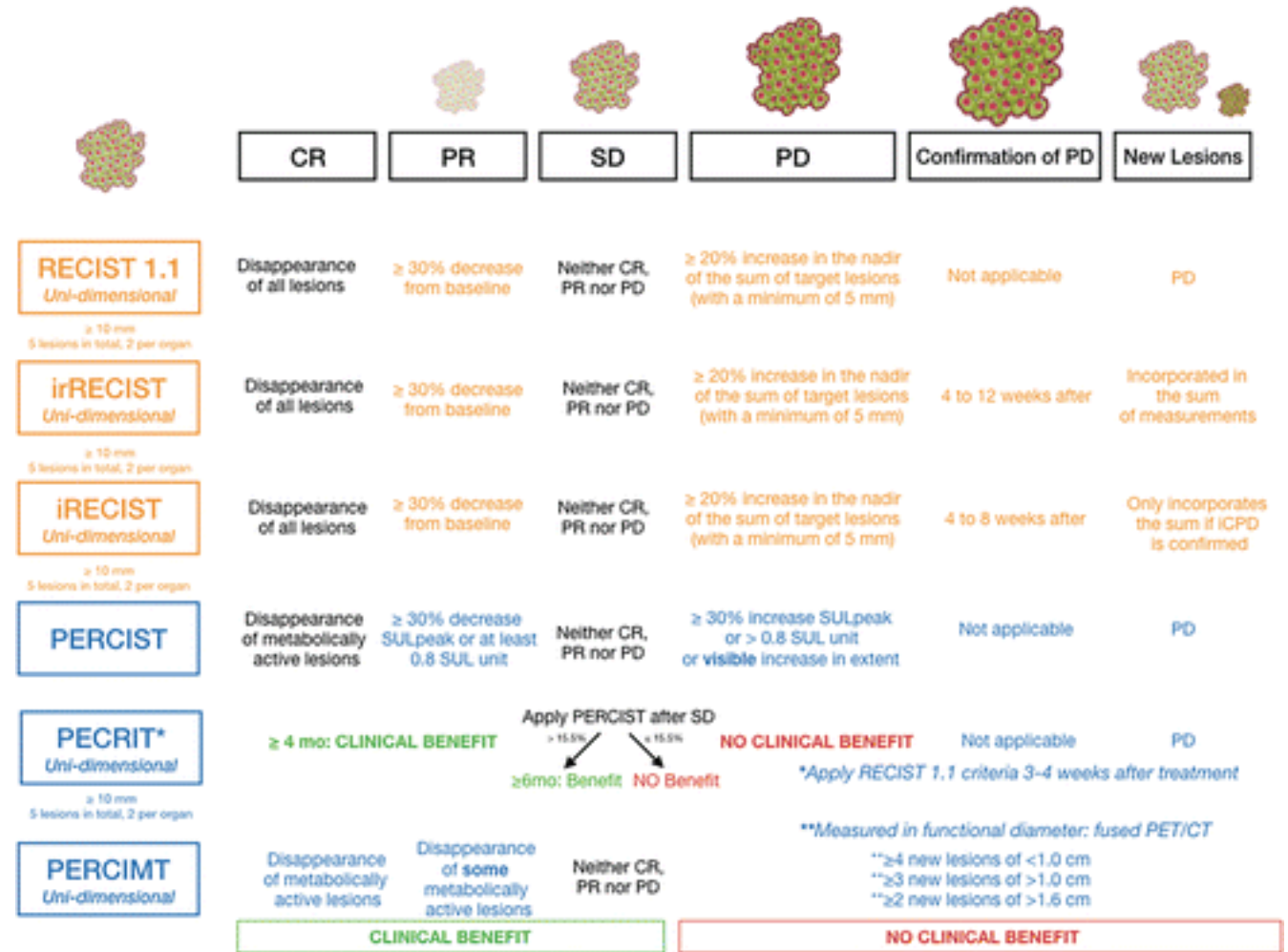
Le rôle de l'imagerie non invasive in vivo

L'imagerie comme biomarqueur central en oncologie/immuno-oncologie



➔ L'évaluation de la réponse thérapeutique fondée sur l'imagerie est utilisée depuis des années pour prédire la progression de la maladie et l'efficacité thérapeutique.

- Critères morphologiques (OMS, SWOG) et les deux versions des critères RECIST - sont les plus couramment utilisés.
- Ces critères reposent sur les changements de taille de la tumeur.



➔ L'évaluation de la réponse thérapeutique fondée sur l'imagerie est utilisée depuis des années pour prédire la progression de la maladie et l'efficacité thérapeutique.

STRUCTURAL

Gd-enhancing MRI
Flair MRI
CT

Gold standard en oncologie :

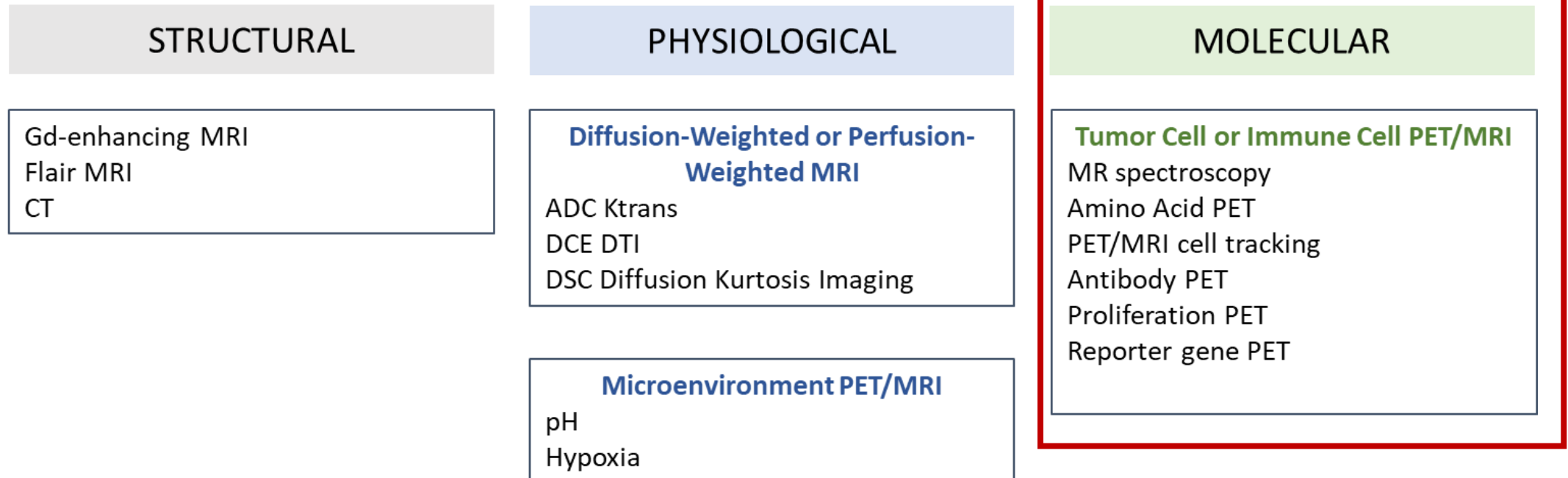
Réponse objective tumorale basée sur les critères RECIST et RANO des essais cliniques.

Adaptation de ces critères pour les essais impliquant des immunothérapies : iRECIST et iRANO (2016).

Stratégie « wait and see » : potentiellement une perte de chance pour les patients.

Le rôle de l'imagerie non invasive in vivo

L'imagerie comme biomarqueur central en oncologie/immuno-oncologie



Contexte

- Développement de l'immunothérapie (oncologie)
- Besoin d'imagerie en recherche : biodistribution, essais cliniques précoces...
- Besoin d'imagerie en routine clinique : médecine personnalisée, screening pré-thérapeutique, évaluation thérapeutique...

Imagerie fonctionnelle *in vivo*

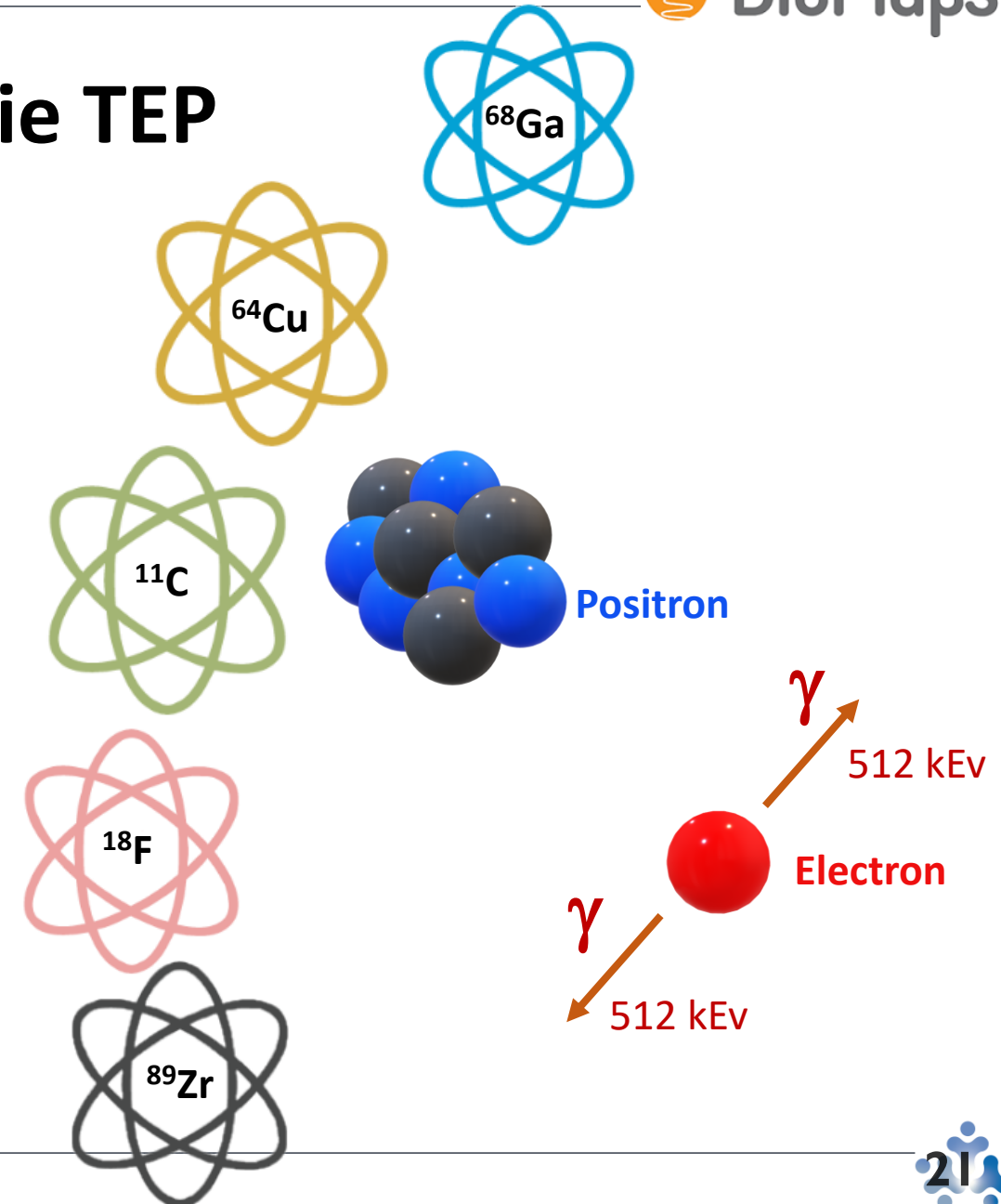
- Imagerie optique (bioluminescence, fluorescence)
- Radiologie : US, IRM, TDM
- Médecine nucléaire : TEP, TEMP

Atouts de la TEP

- Sensible : nano- à pico-mole/L
- Couvre tout l'organisme (imagerie corps entier)
- Quantitatif : SUV (standard uptake value)
- Versatile : possibilités infinies de synthèse de radiotraceurs
- Disponible pour la préclinique et pour la clinique

L'essor des biomarqueurs en imagerie TEP

- ✓ Hautement quantifiable
- ✓ Corps entier
- ✓ Temps réel
- ✓ Non invasive



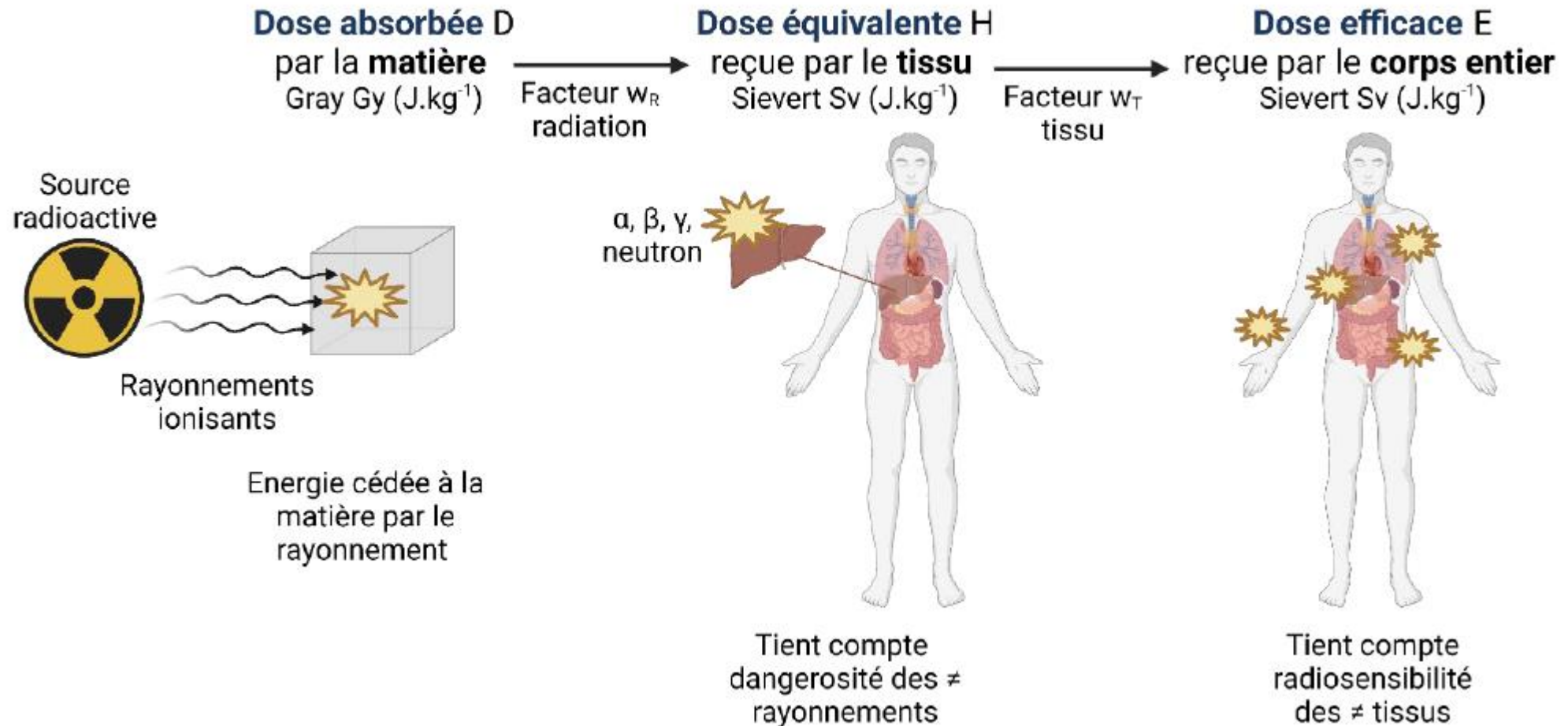
L'essor des biomarqueurs en imagerie TEP

- ✓ Hautement quantifiable
- ✓ Corps entier
- ✓ Temps réel
- ✓ Non invasive

H	The Imaging Periodic Table																He
Li	Be	Alpha emitters α ; Beta (electron) emitters β^- ; Positron emitters β^+ ; Gamma emitters γ ; Auger electrons Ae										B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
		γ β^-					β^+	β^+		β^- β^+ γ		β^- β^+ γ		β^-		Ae	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
		β^-	β^+			γ	γ β^-	γ β^-	β^-	γ β^-		γ				γ β^- Ae	
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
						γ β^-				Ae			β^- Ae	α		α	
Fr	Ra	Ac															
	α	α															

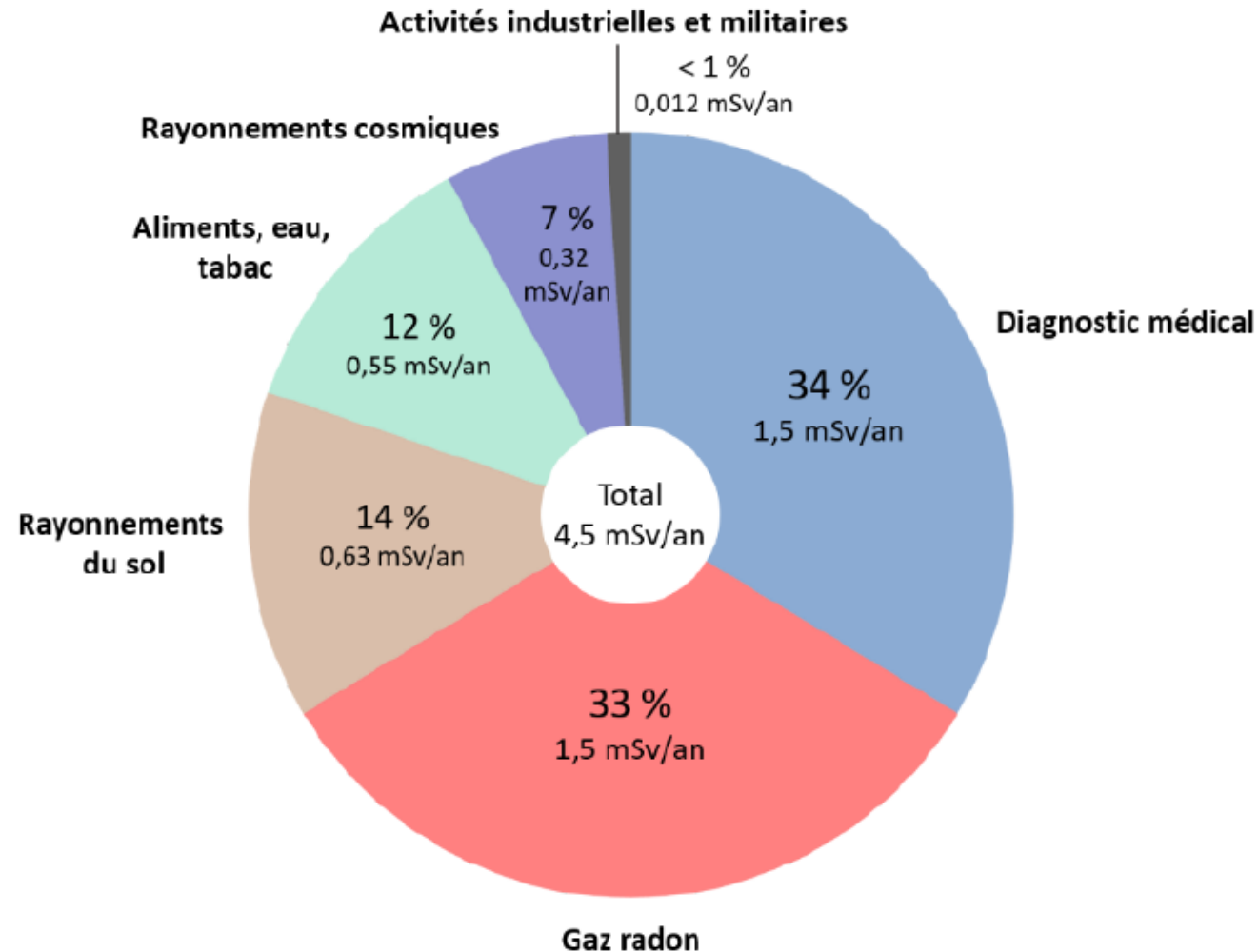
Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
				γ β^-				β^-	β^-			β^-	β^-
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

Relation entre la dose absorbée, la dose équivalente et la dose efficace.



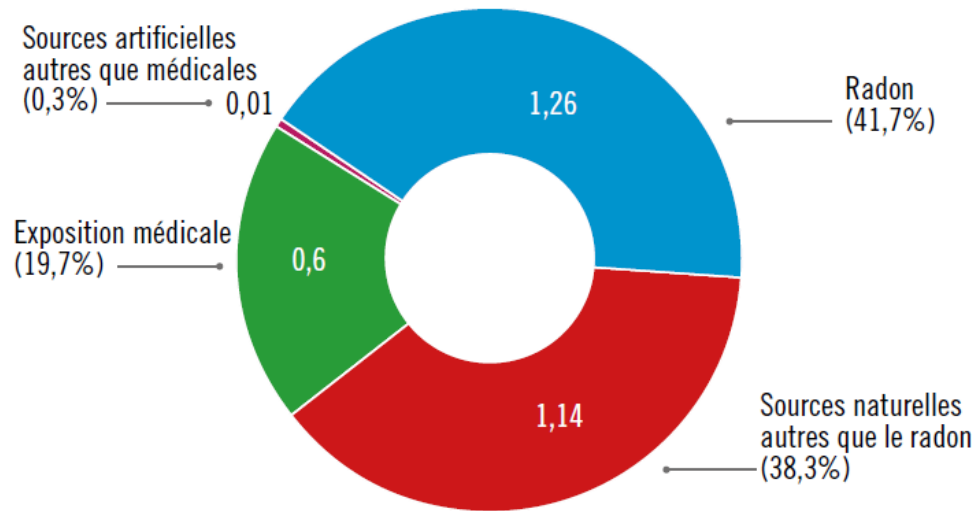
INTRODUCTION

Exposition moyenne d'un individu en France métropolitaine aux diverses sources de radioactivité naturelles et artificielles.



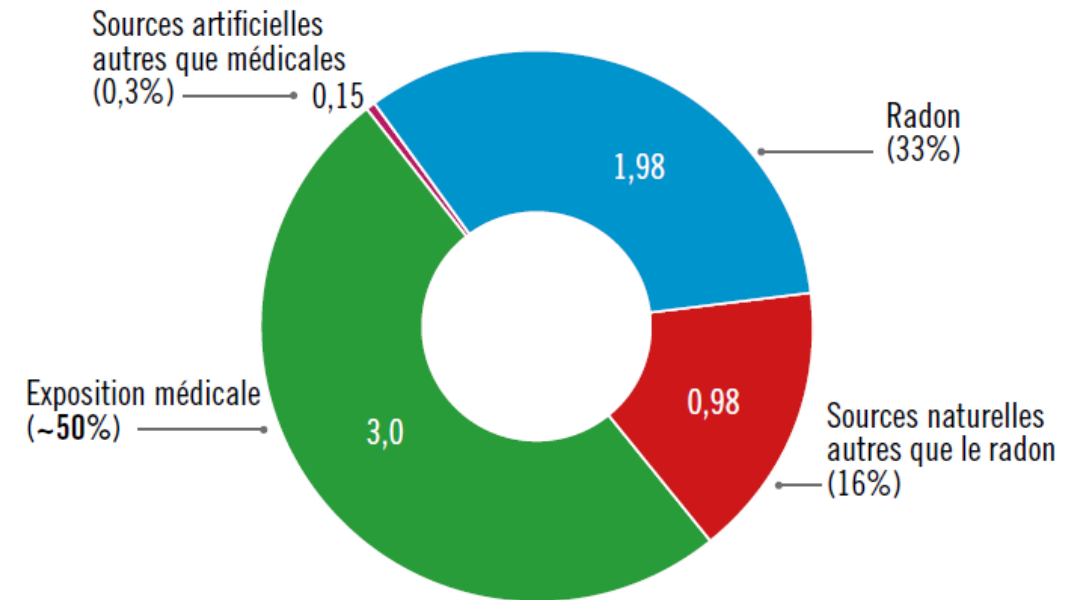
Exposition moyenne d'un individu en France métropolitaine aux diverses sources de radioactivité naturelles et artificielles.

Exposition moyenne mondiale aux rayonnements (mSv)
Total : 3 mSv



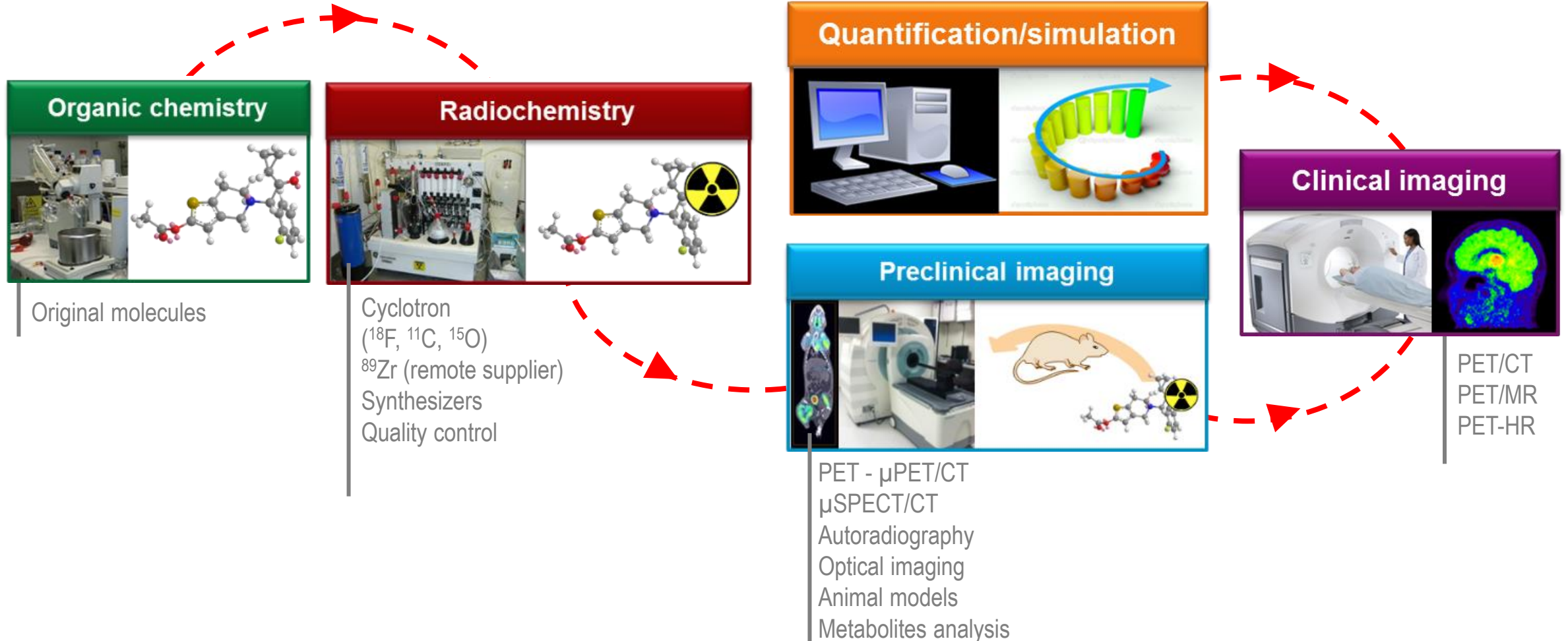
Source: adapté, avec autorisation, de l'UNSCEAR (2010)

Exposition moyenne aux rayonnements aux Etats-Unis (mSv) Total : 6,11 mSv



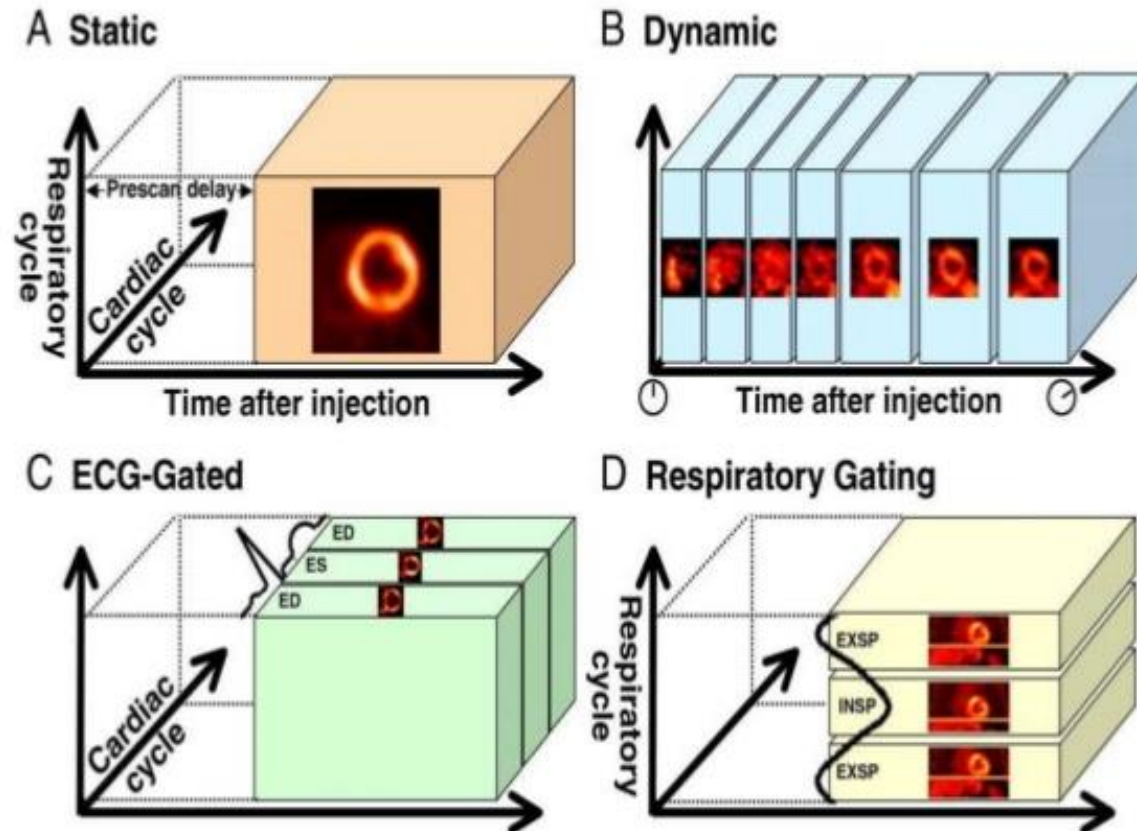
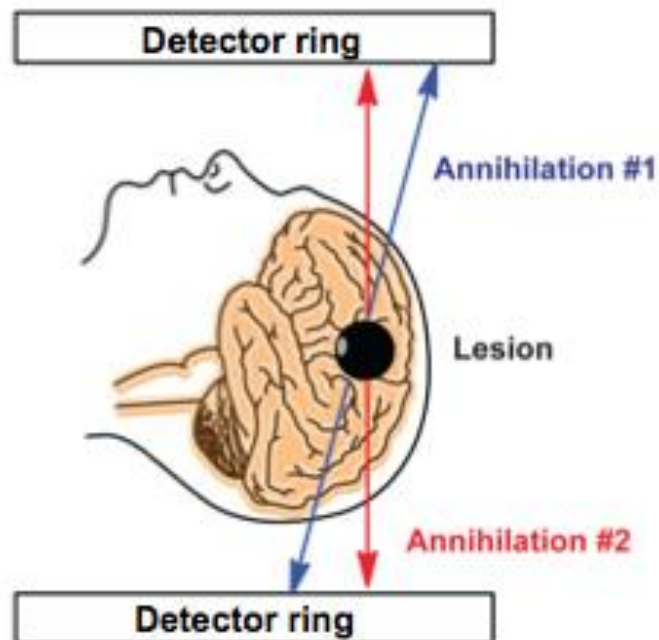
Source: adapté, avec autorisation, du NCRP (2009)

La TEP étape par étape

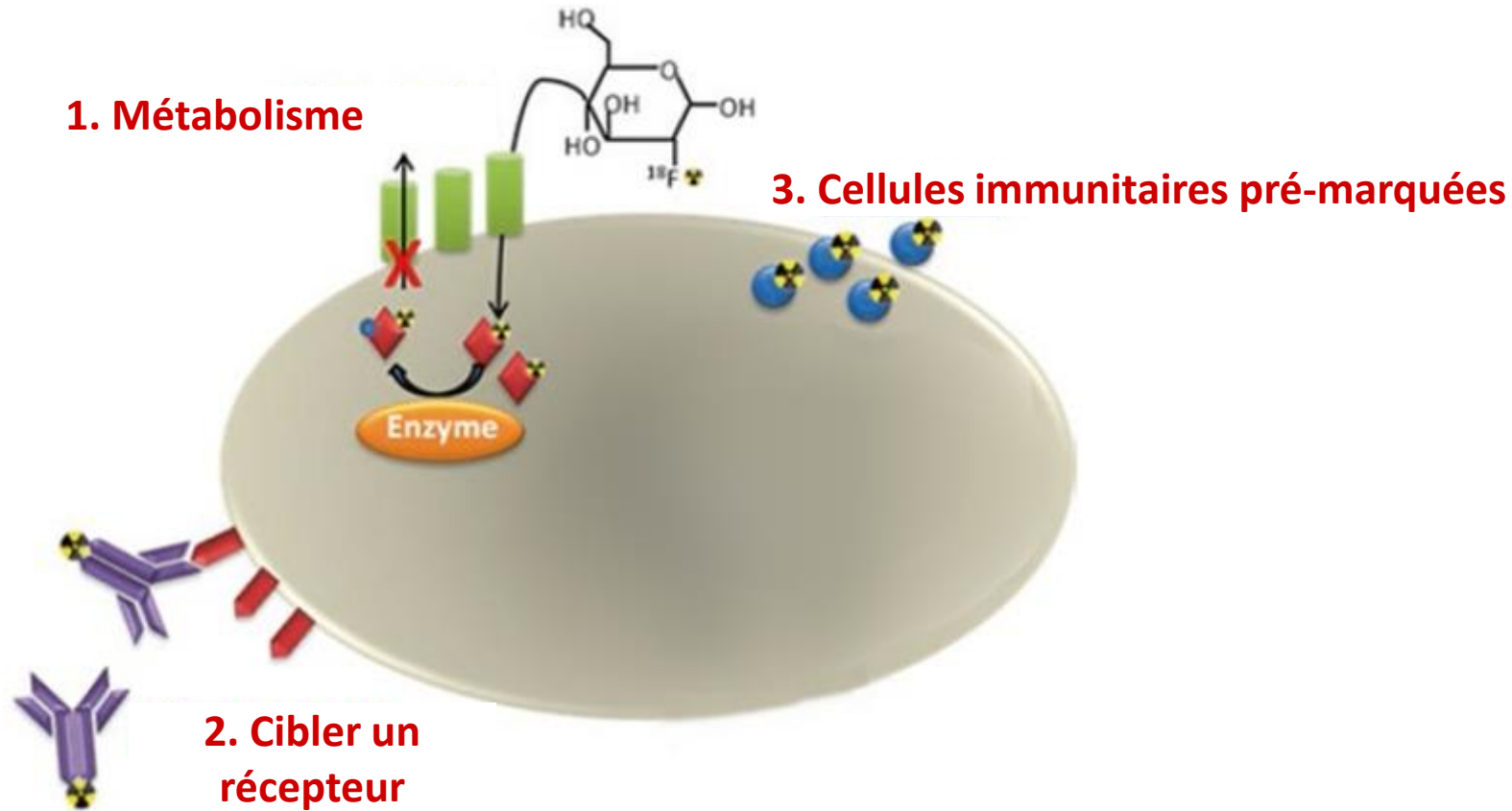


Les différent principe d'acquisition :

- Statique (un temps donné)
- Dynamique (dans un intervalle de temps donné)
- Synchronisée à l'électrocardiogramme
- Synchronisée à la respiration



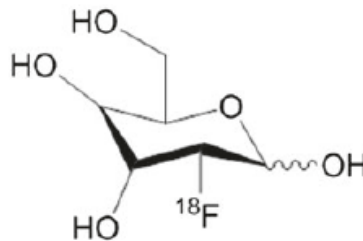
Différentes grilles de lecture en TEP :



Métabolisme glucidique : TEP au ^{18}F -FDG

Radiopharmaceutique principal en TEP de routine : le ^{18}F -FDG :

- **analogue** du glucose marqué au fluor-18
- **Mécanisme** : s'accumule dans les cellules en fonction de leur activité métabolique
- **Indication** : reflète le métabolisme glucidique, utile pour détecter les zones à forte consommation de glucose (ex. tumeurs, inflammation)

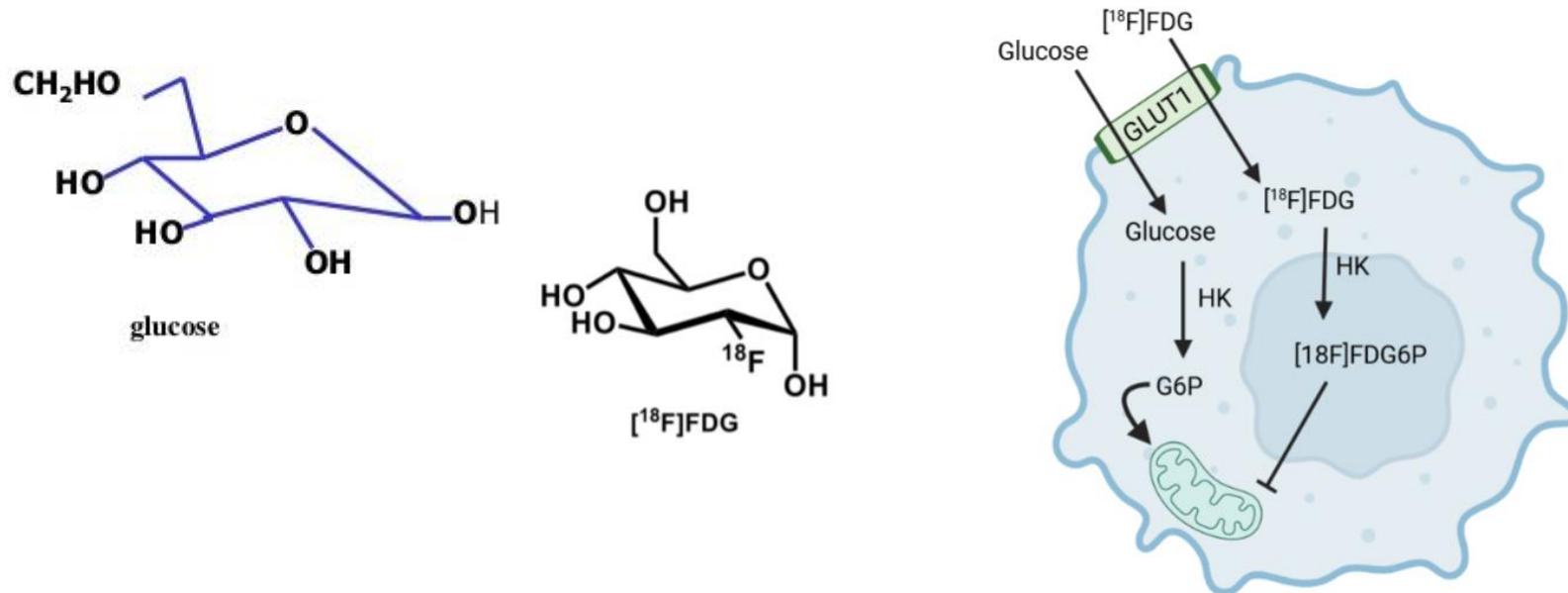


Rq : un radiopharmaceutique est un radiotraceur qualifié pour administration chez l'Homme

Métabolisme glucidique : TEP au ^{18}F -FDG

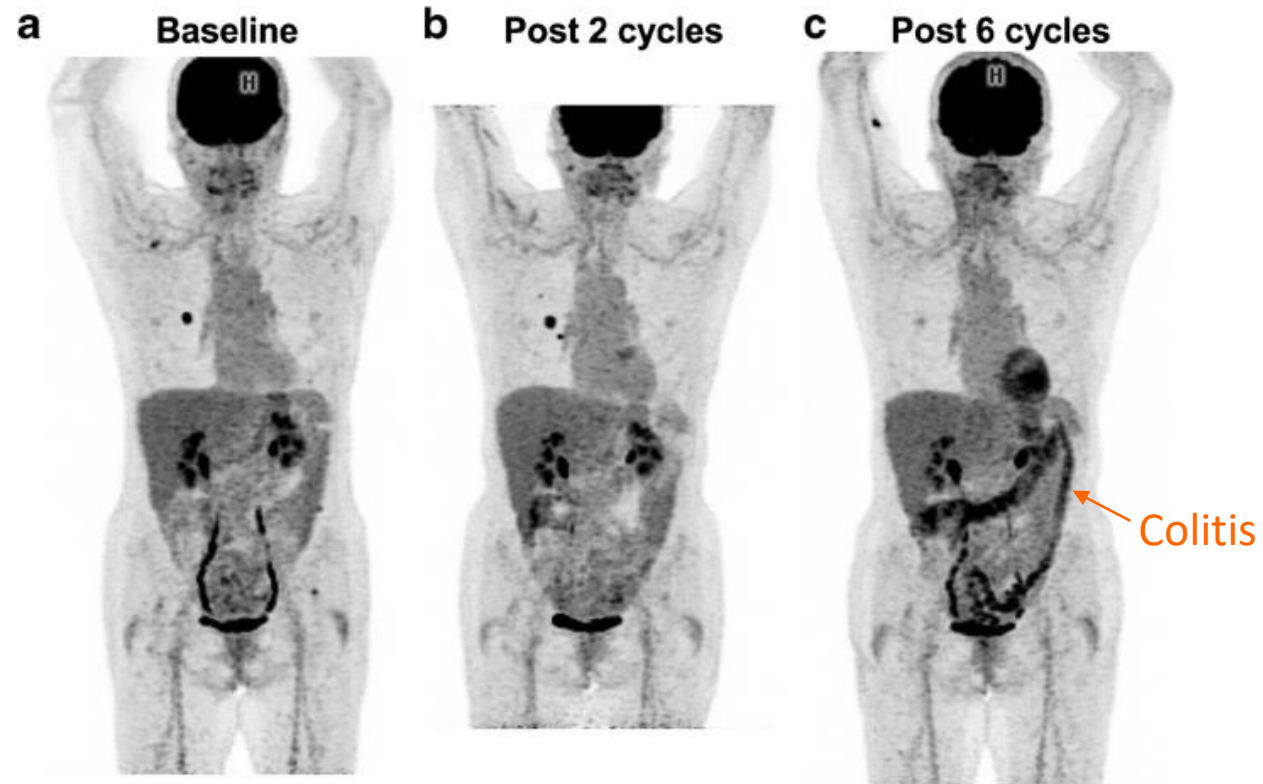
- **Sensibilité élevée de la TEP au ^{18}F -FDG au métabolisme cellulaire**

➔ Augmentation de l'expression des **transporteurs de glucose** et des **enzymes de la glycolyse** par les **macrophages** et les **granulocytes** pour répondre aux besoins énergétiques de la phagocytose et de la sécrétion de cytokines dans les lésions inflammatoires + **effet Warburg** (synthèse d'énergie majoritairement glycolytique par la plupart des cellules cancéreuses).



La perte de l'hydroxyle en position 2 empêche la dégradation du $[^{18}\text{F}]$ FDG6P par l'isomérase, ce métabolite du $[^{18}\text{F}]$ FDG produit par phosphorylation par l'hexokinase s'accumule alors dans la cellule. HK : Hexokinase ; G6P : glucose-6-phosphate ; $[^{18}\text{F}]$ FDG6P : 2-déoxy-2- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-D-glucose-6-phosphate

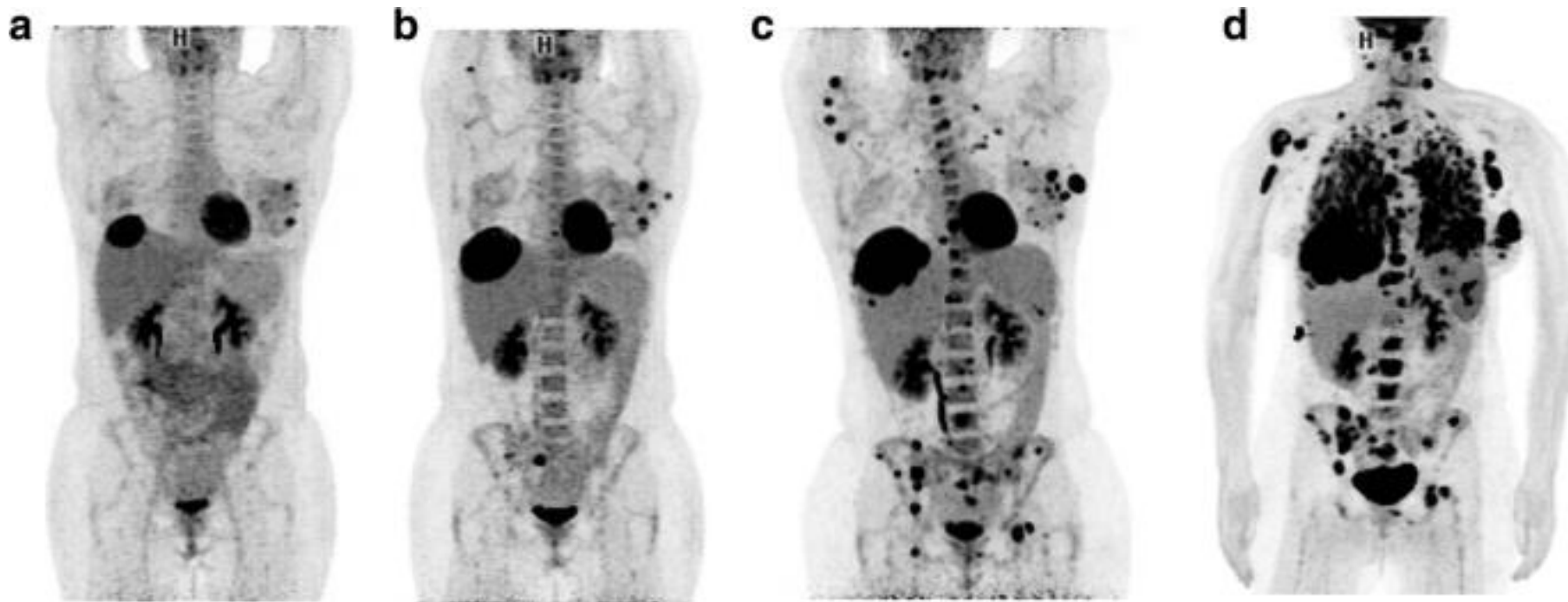
TEP au ^{18}F -FDG : relier efficacité en immunothérapie et uptake du FDG



Aide et al, EANM, 46, 238-250, 2019

Image FDG - Patient atteint de mélanome avec des métastases pulmonaires traité par nivolumab

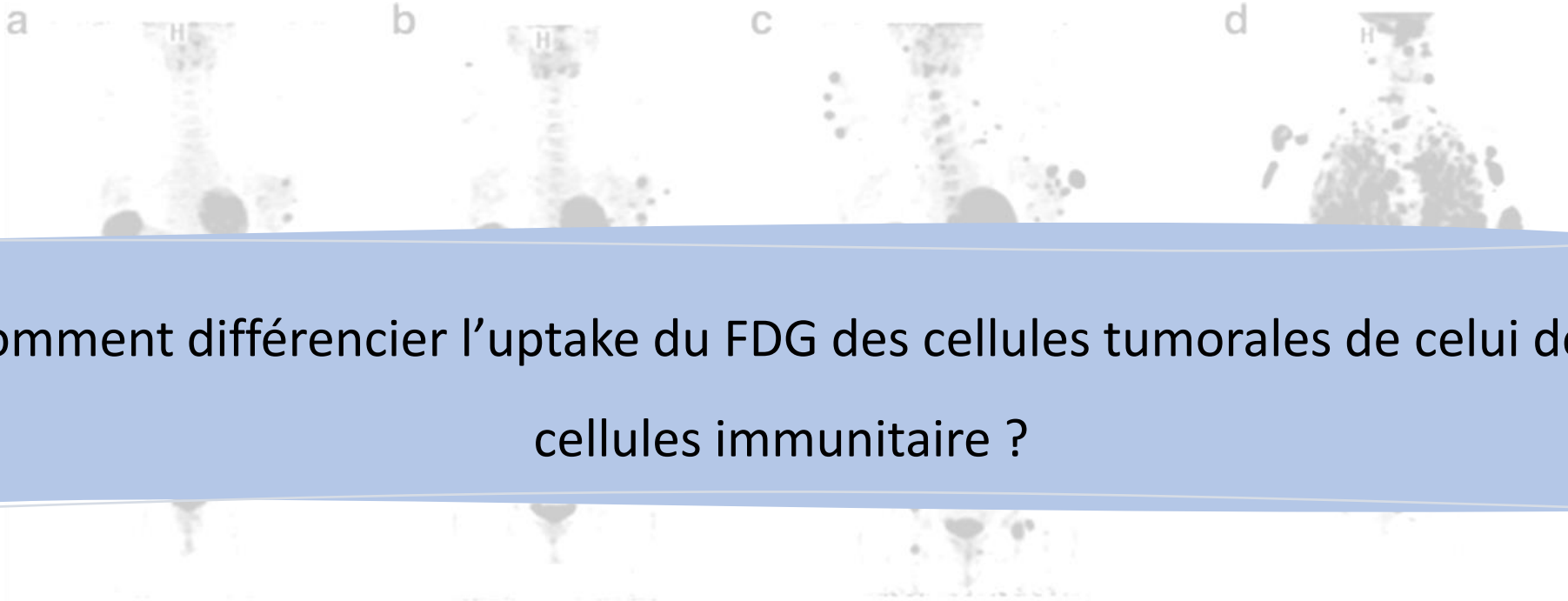
TEP au ^{18}F -FDG : relier efficacité en immunothérapie et uptake du FDG



Aide et al, EANM, 46, 238-250, 2019

Images de TEP au FDG chez un patient atteint de mélanome avec des métastases au sein et au foie, traité par nivolumab après une progression sous traitement anti-BRAF et anti-MEK.

TEP au ^{18}F -FDG : relier efficacité en immunothérapie et uptake du FDG



Comment différencier l'uptake du FDG des cellules tumorales de celui des cellules immunitaire ?

Aide et al, EANM, 46, 238-250, 2019

Images de TEP au FDG chez un patient atteint de mélanome avec des métastases au sein et au foie, traité par nivolumab après une progression sous traitement anti-BRAF et anti-MEK.

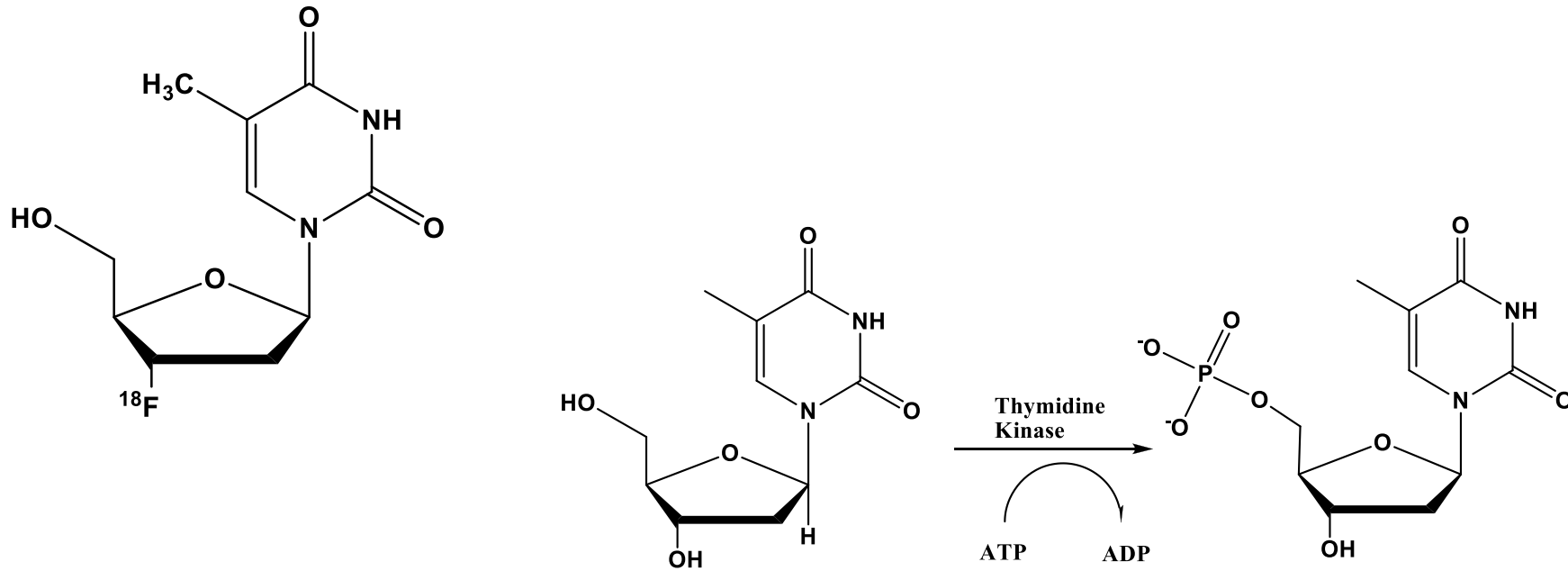
Métabolisme glucidique : TEP au ^{18}F -FDG

Mauvaise spécificité

- ! Le ^{18}F -FDG est capté indifféremment par les cellules immunitaires**
- ! Le ^{18}F -FDG est capté par le SNC et s'accumule dans les voies urinaires**

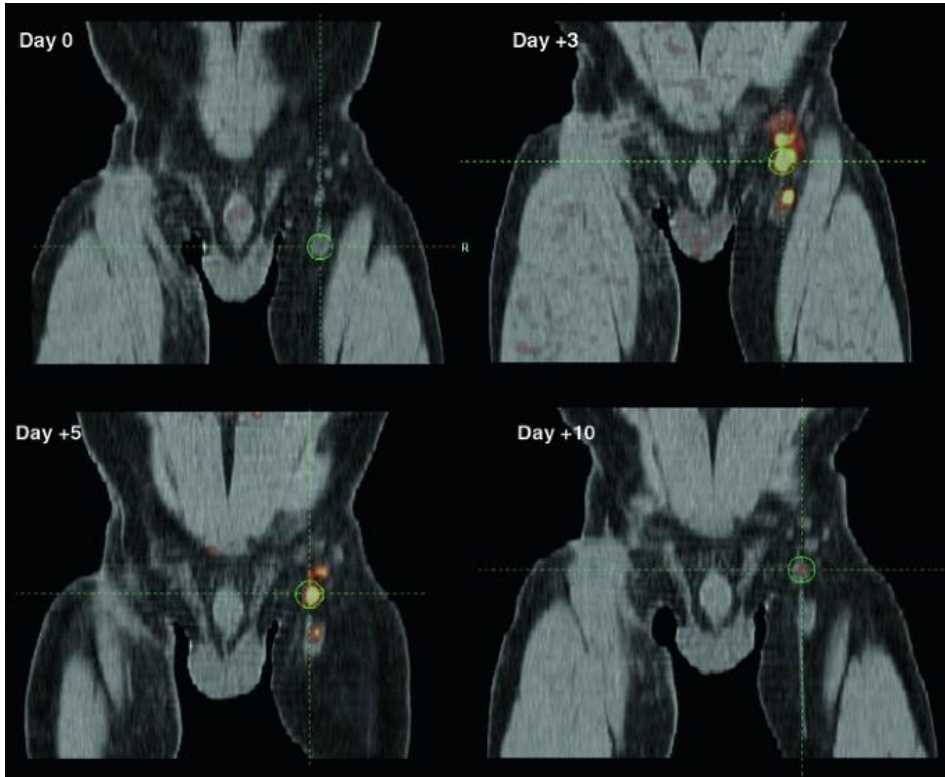
Synthèse d'ADN : TEP au ^{18}F -FLT

- FLT = fluorothymidine = désoxyribonucléoside précurseur de l'ADN marqué au ^{18}F



Synthèse d'ADN : TEP au ^{18}F -FLT

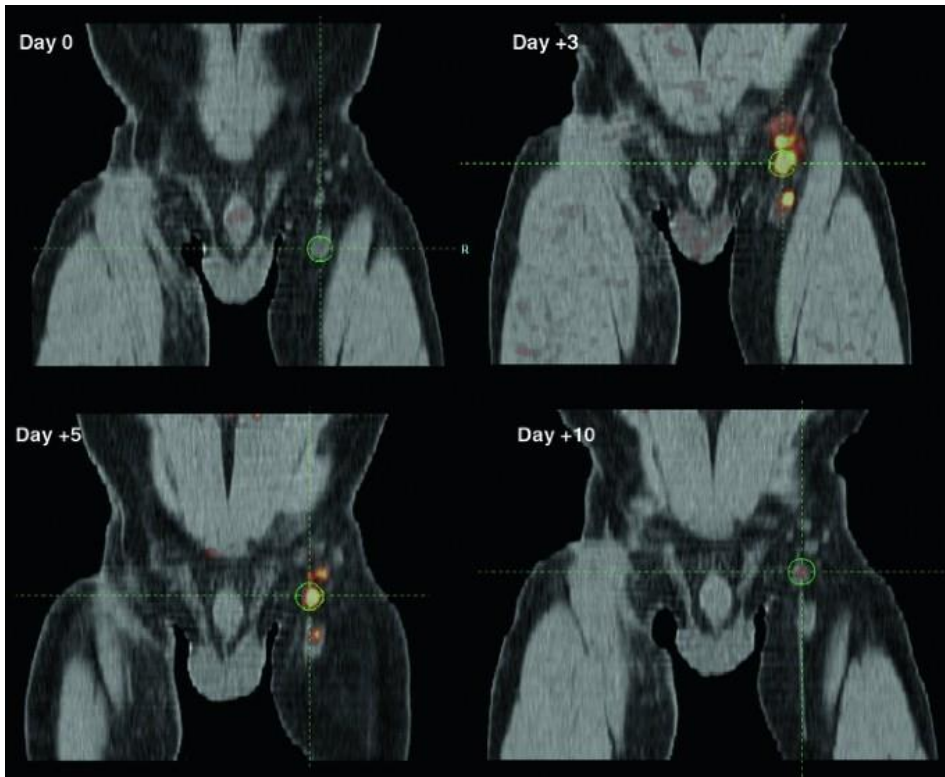
- FLT = fluorothymidine = désoxyribonucléoside précurseur de l'ADN marqué au ^{18}F



Scans TEP/TDM de la dynamique de la captation de ^{18}F -FLT dans les ganglions lymphatiques après la vaccination (cellules dendritiques chargées d'antigènes).

Synthèse d'ADN : TEP au ^{18}F -FLT

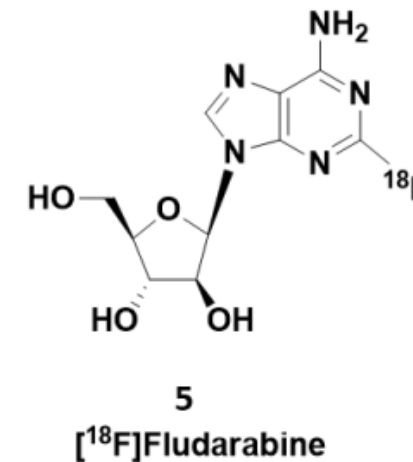
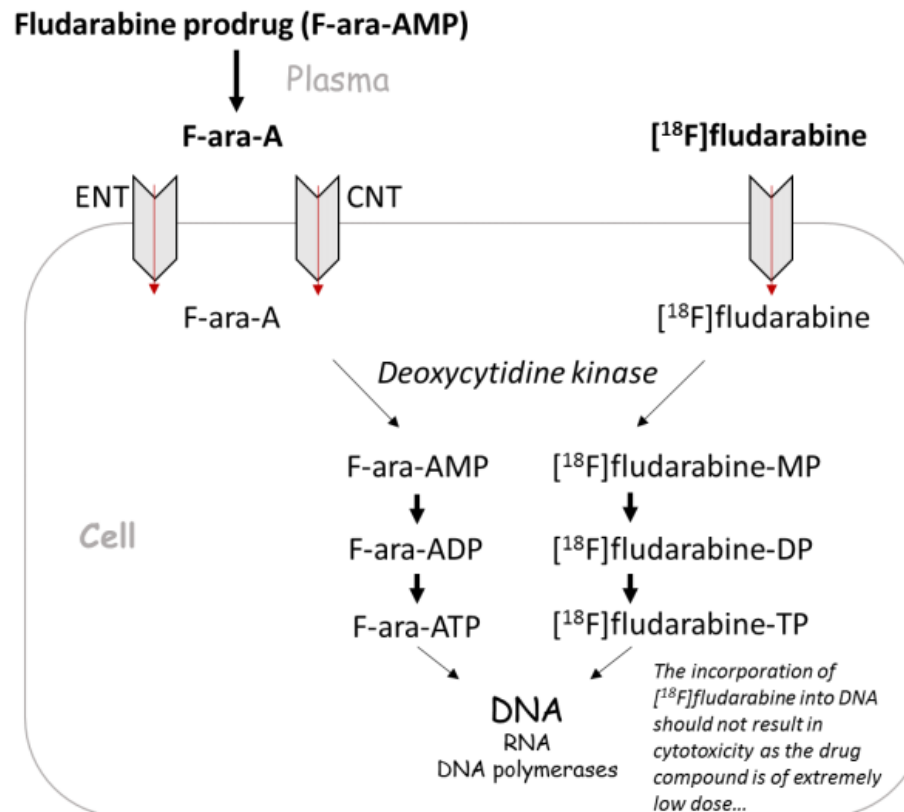
- FLT = fluorothymidine = désoxyribonucléoside précurseur de l'ADN marqué au ^{18}F
- **Problème similaire de spécificité**



Scans TEP/TDM de la dynamique de la captation de ^{18}F -FLT dans les ganglions lymphatiques après la vaccination (cellules dendritiques chargées d'antigènes).

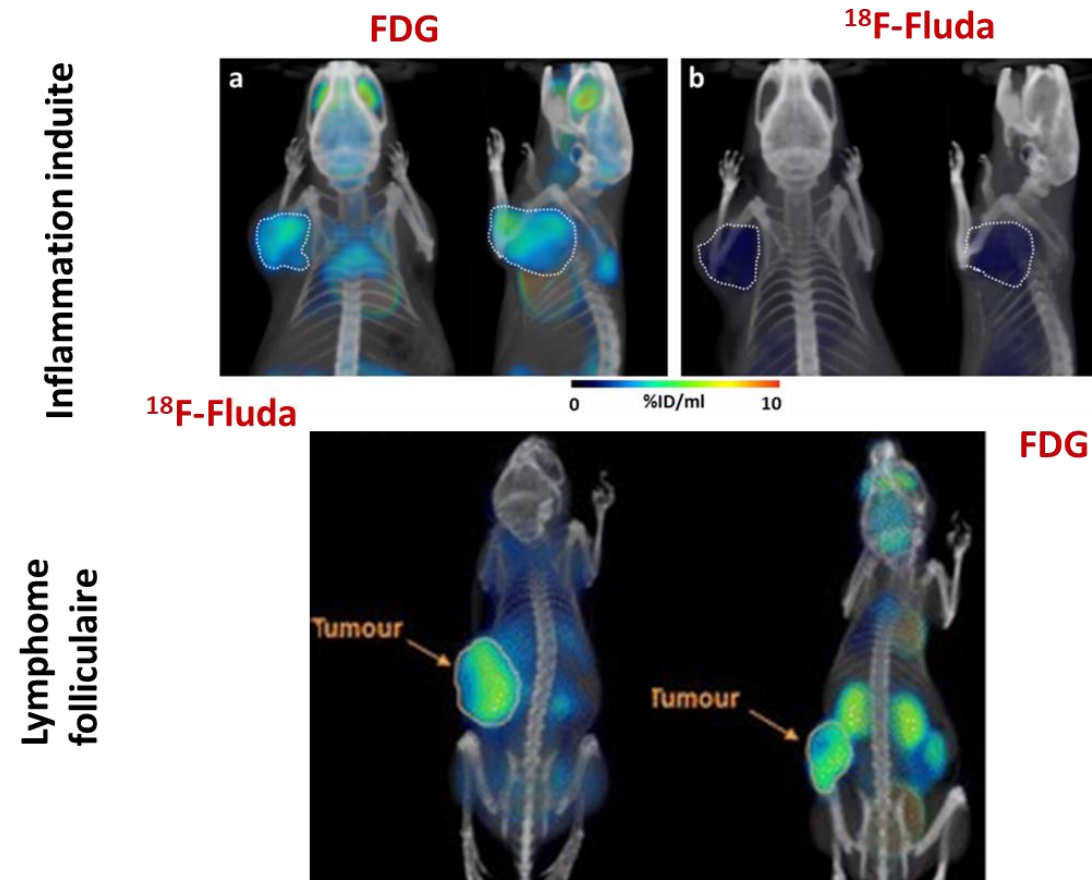
La Fludarabine : marqueur des lymphocytes

- La fludarabine est un précurseur médicamenteux qui est converti en nucléoside libre 9-D-arabinosyl-2-fluoroadénine (F-ara-A).



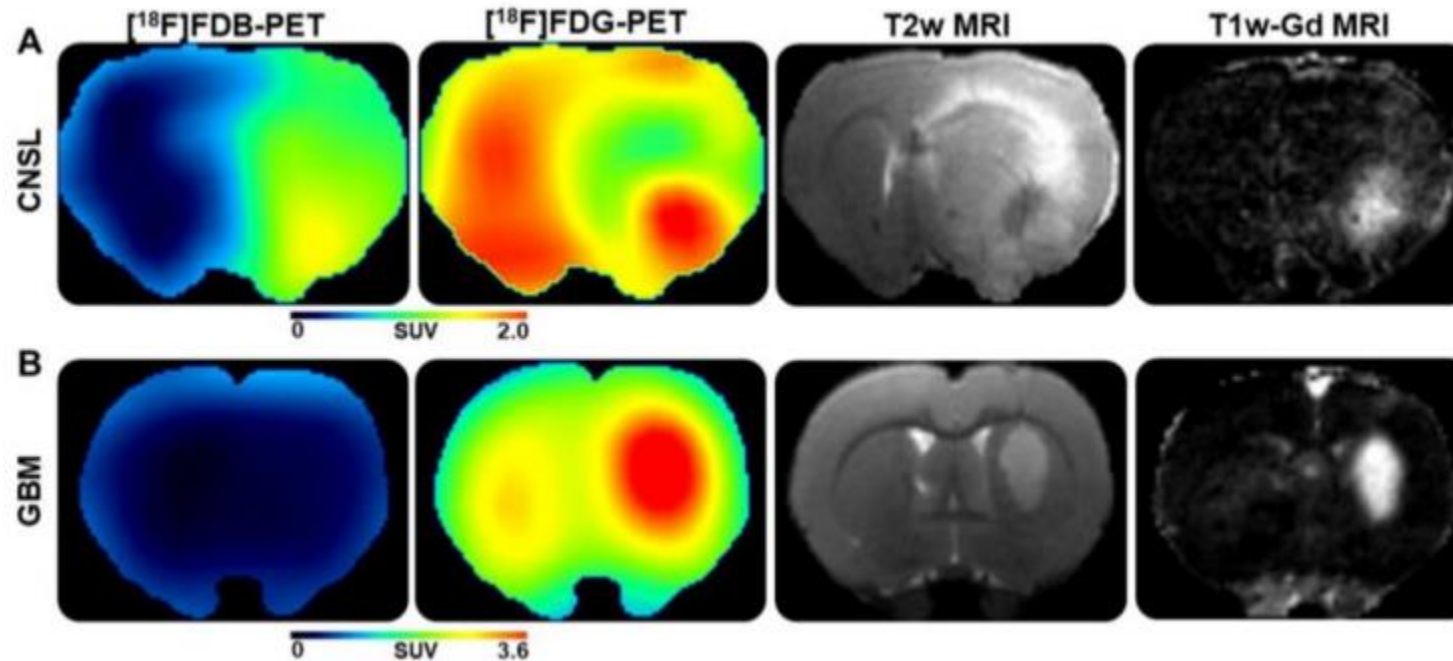
La Fludarabine : marqueur des lymphocytes

- La fludarabine est un précurseur médicamenteux qui est converti en nucléoside libre 9-D-arabinosyl-2-fluoroadénine (F-ara-A).
- Traceur plus **spécifique**



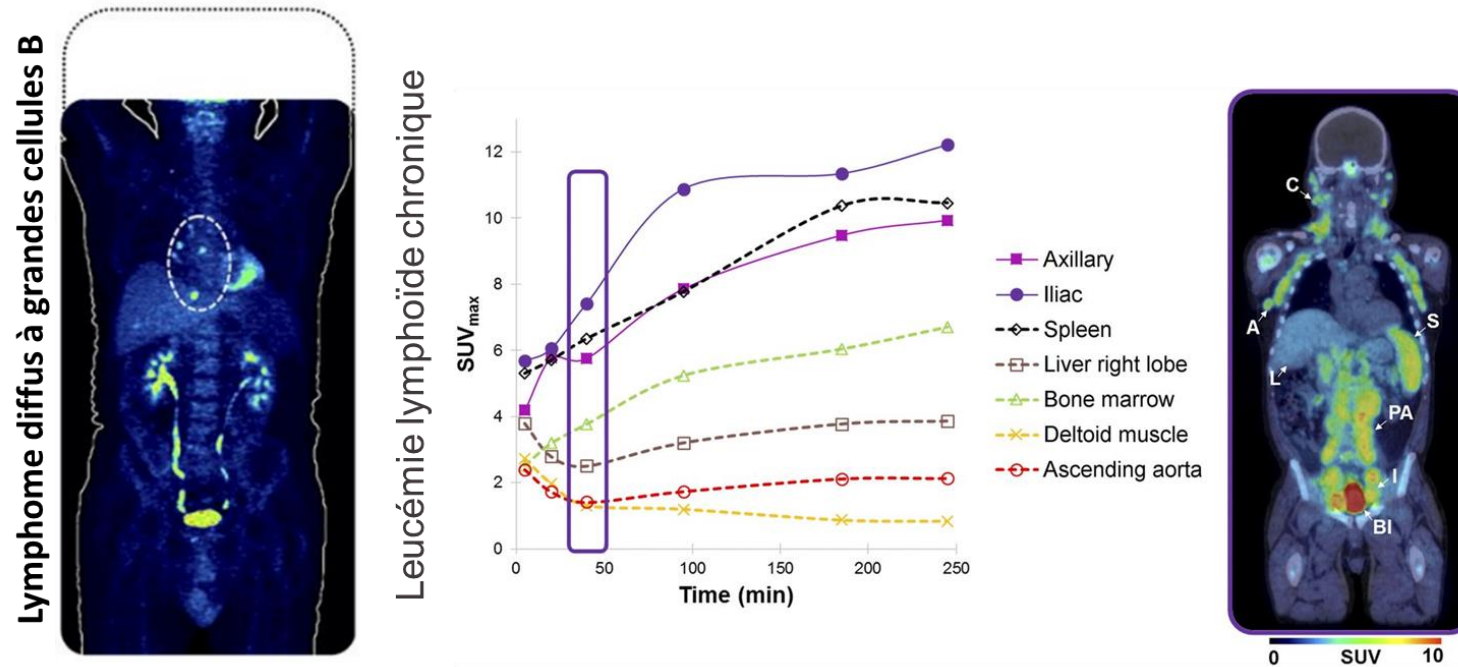
La Fludarabine : marqueur des lymphocytes

- Traceur **plus spécifique**.

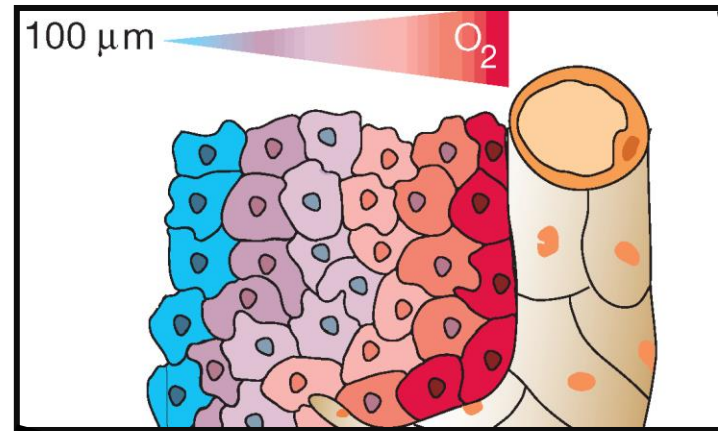


La Fludarabine : marqueur des lymphocytes

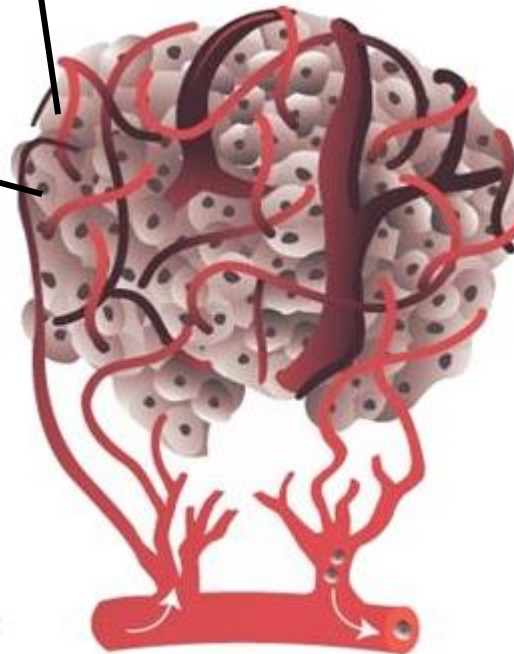
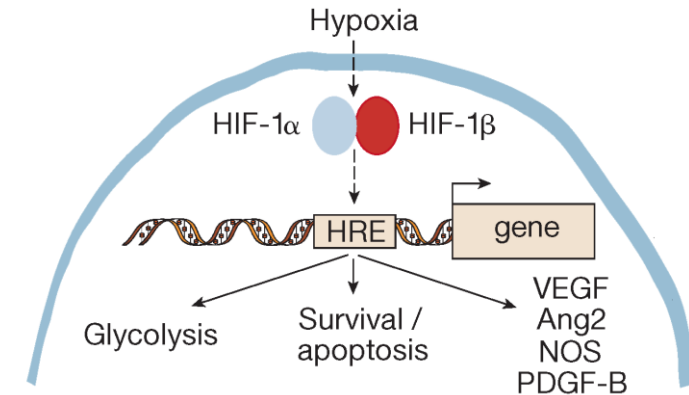
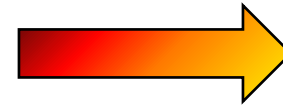
- La fludarabine est un précurseur médicamenteux qui est converti en nucléoside libre 9-D-arabinosyl-2-fluoroadénine (F-ara-A).
- Traceur plus **spécifique**,
- **Aucune distinction entre lymphocytes (B, T,...)**



Imagerie de l'hypoxie : qu'est ce que l'hypoxie?

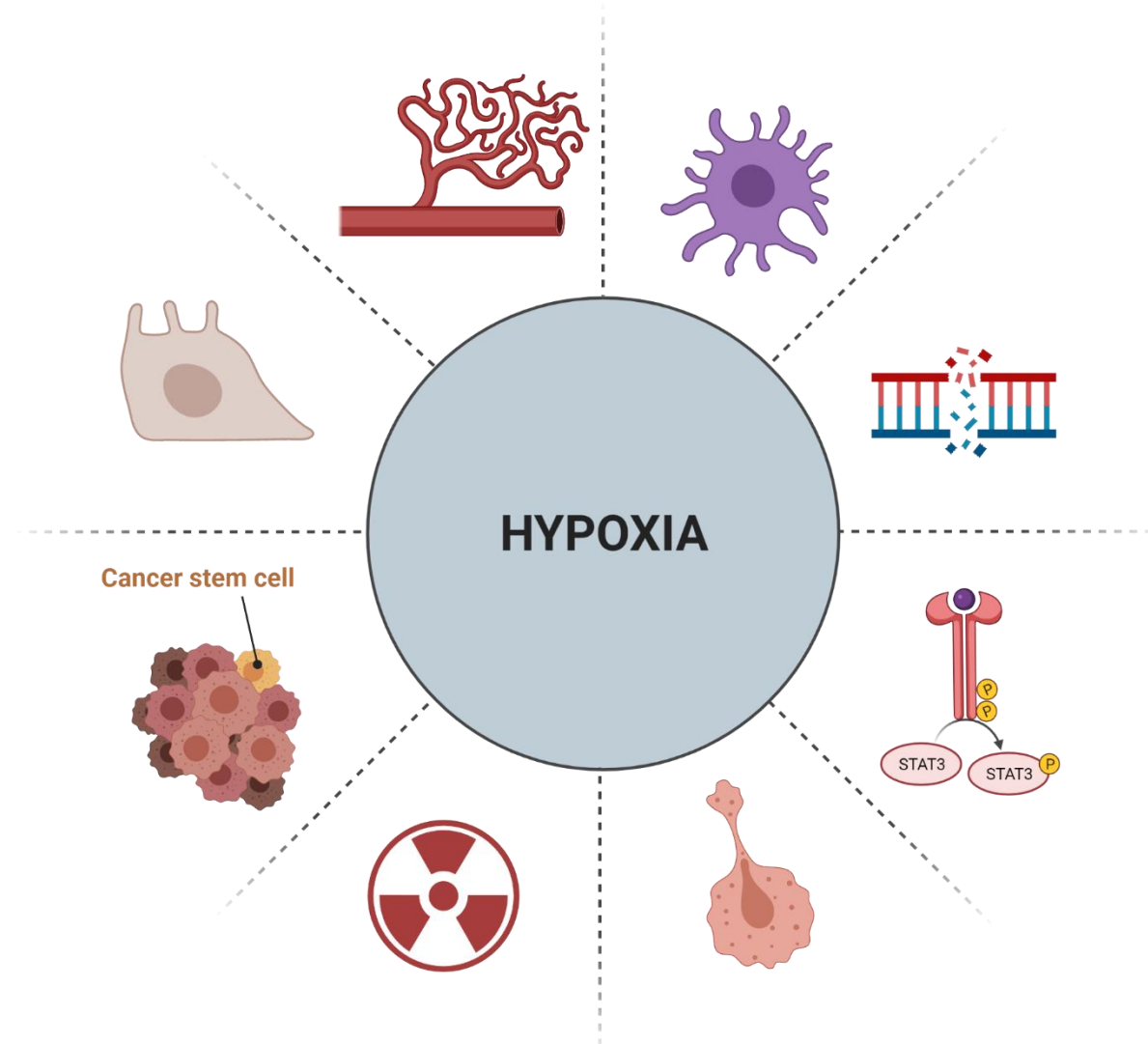


Air: 21% O₂ (160 mmHg)
Normal tissue: 5-9% O₂ (40 - 75mmHg)
Hypoxia: < 3% O₂ (0 - 20 mmHg)

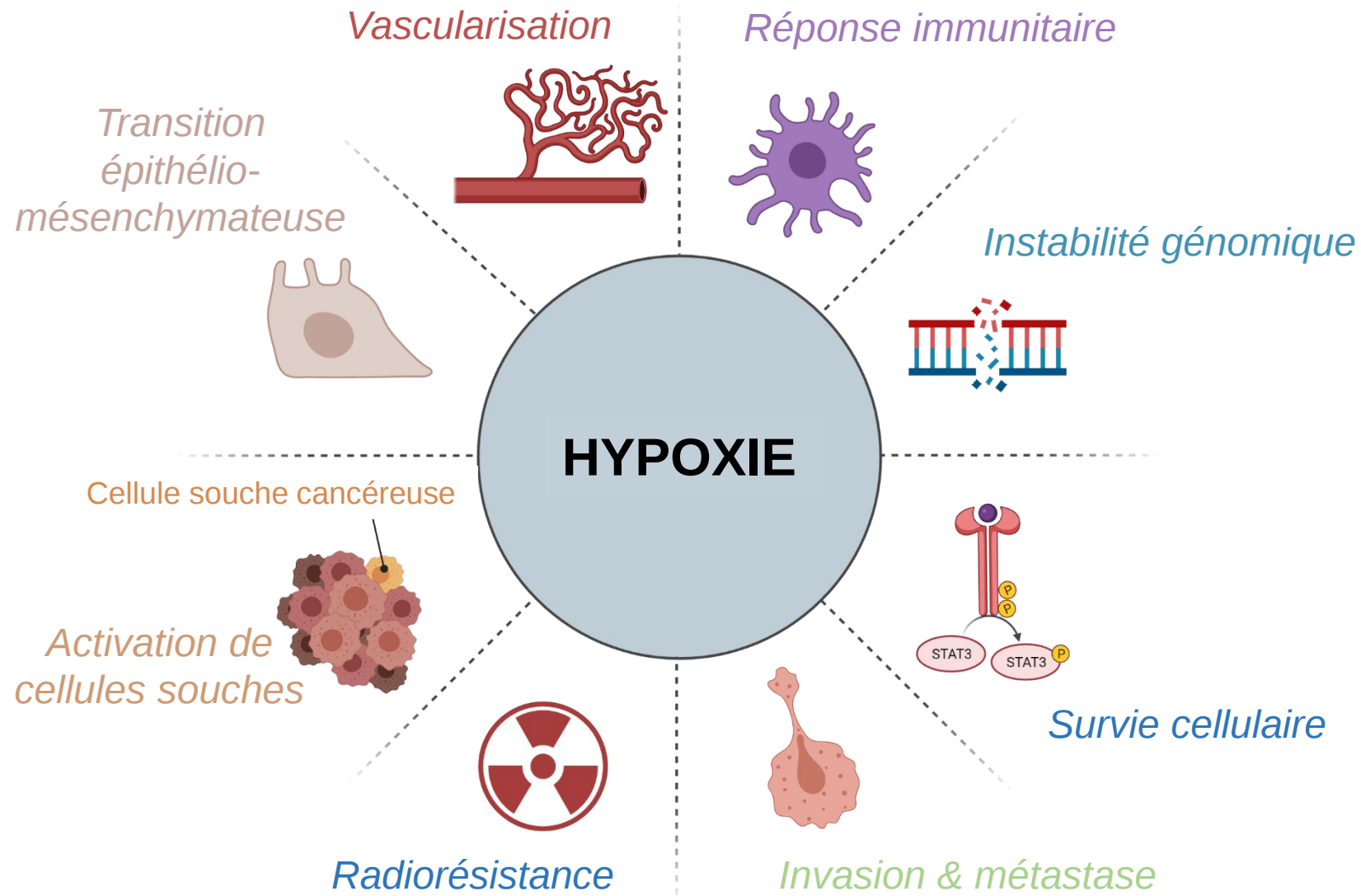


- Radiobiological hypoxia: < 0.5% O₂ (4 mmHg)
- Activation of hypoxia inducible factor 1 (HIF1):
< 1% O₂ (7-8 mmHg)
- Important clinically: < 1.5% O₂ (10 mmHg)

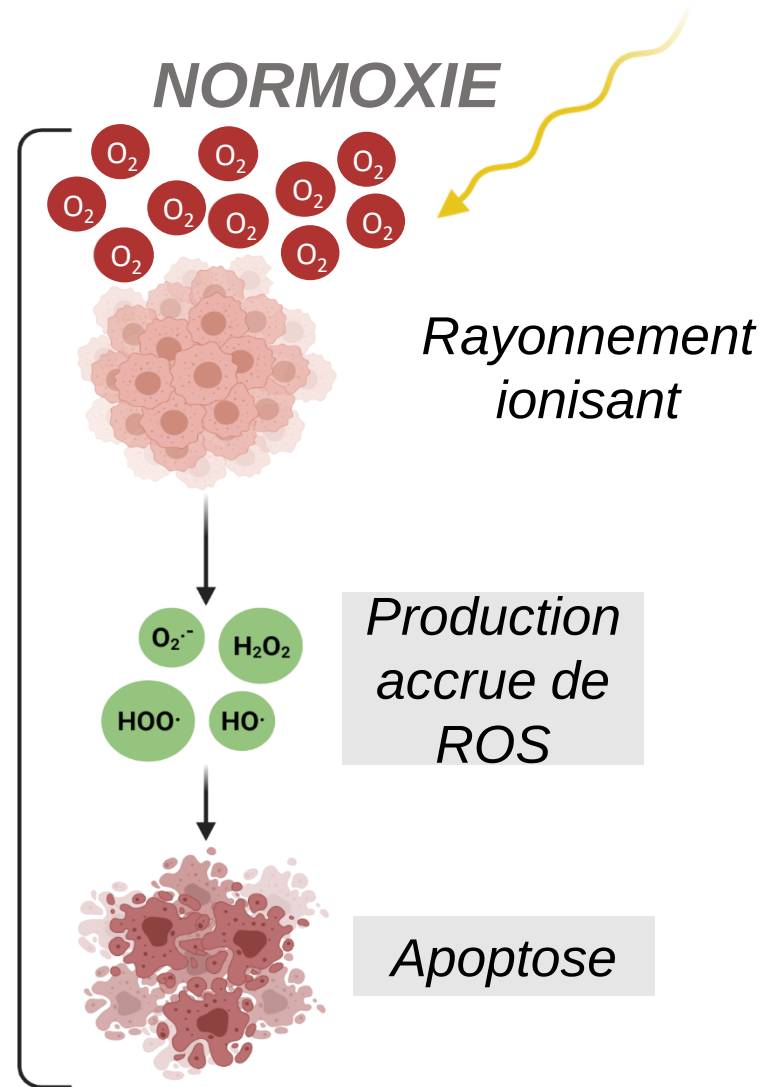
Imagerie de l'hypoxie : pourquoi imager l'hypoxie?



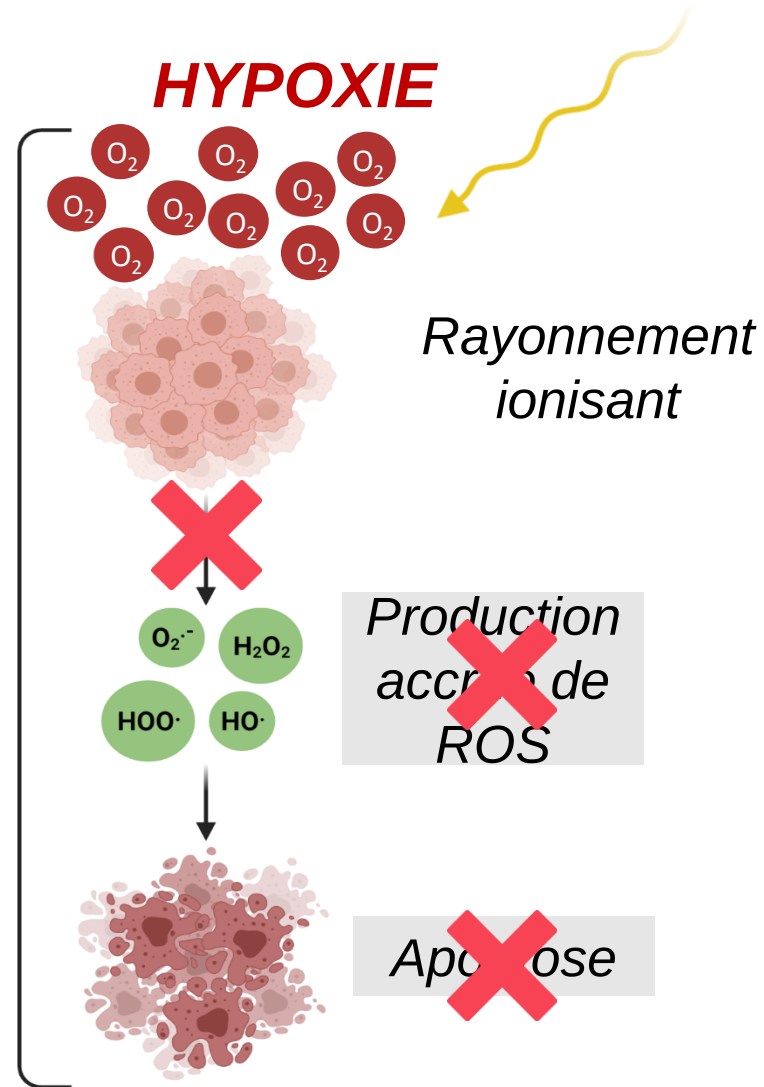
Imagerie de l'hypoxie : pourquoi imager l'hypoxie?



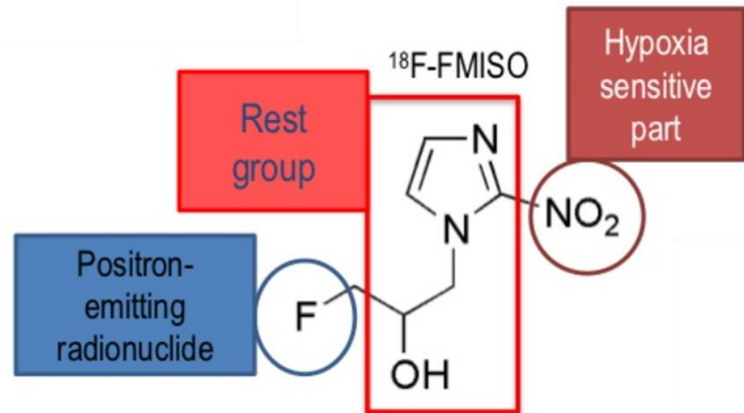
Imagerie de l'hypoxie : pourquoi imager l'hypoxie?



Imagerie de l'hypoxie : pourquoi imager l'hypoxie?

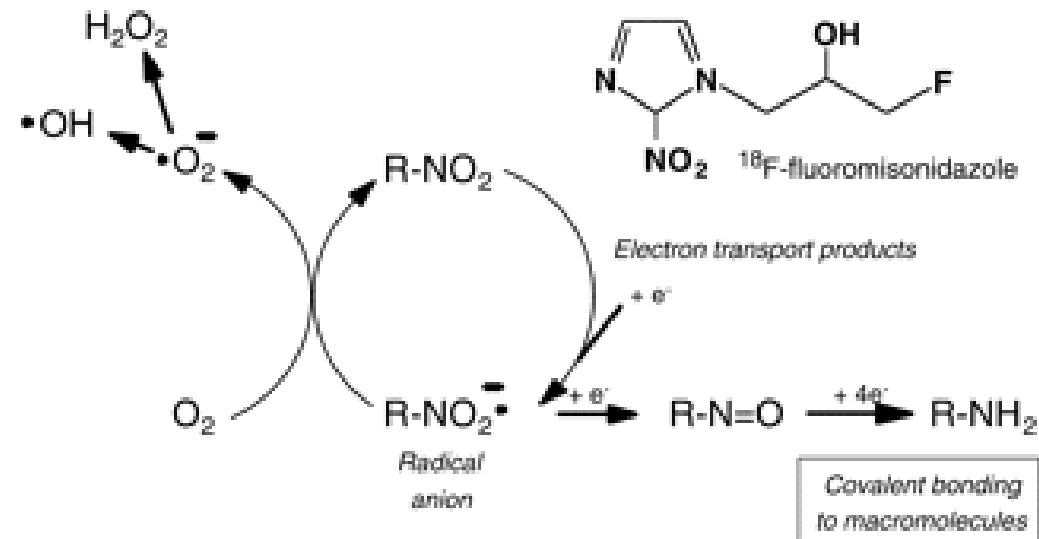


Imagerie de l'hypoxie : quels traceurs?

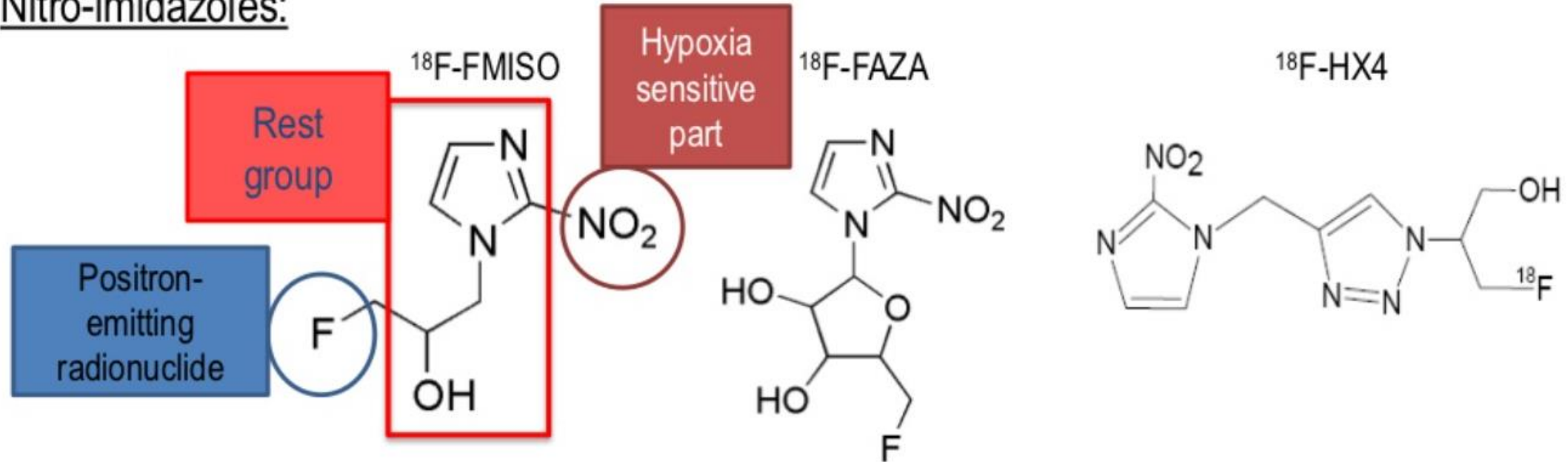


Imidazole = composé aromatique hétérocyclique avec 5 atomes (3 carbones et 2 azotes)

Nitro-imidazoles = imidazoles ayant un groupe nitro NO_2



Nitro-imidazoles:



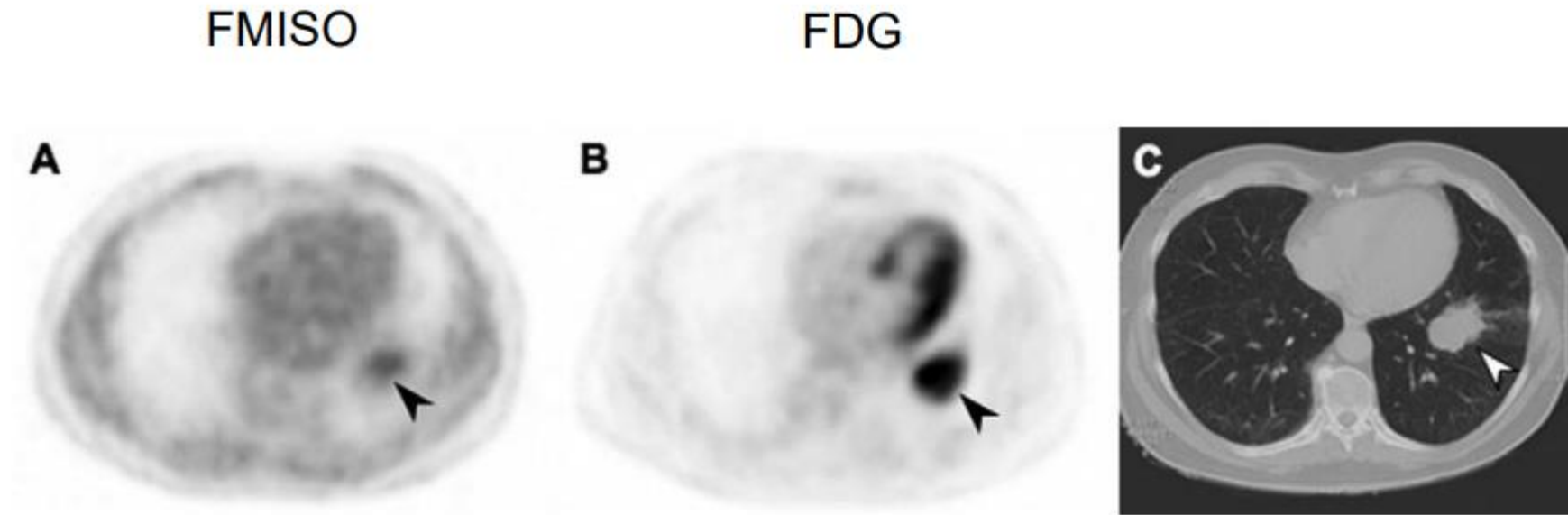
- Clearance: Liver –intestine – kidney Kidney – intestine – liver Kidney – bladder

- Hydrophilicity:

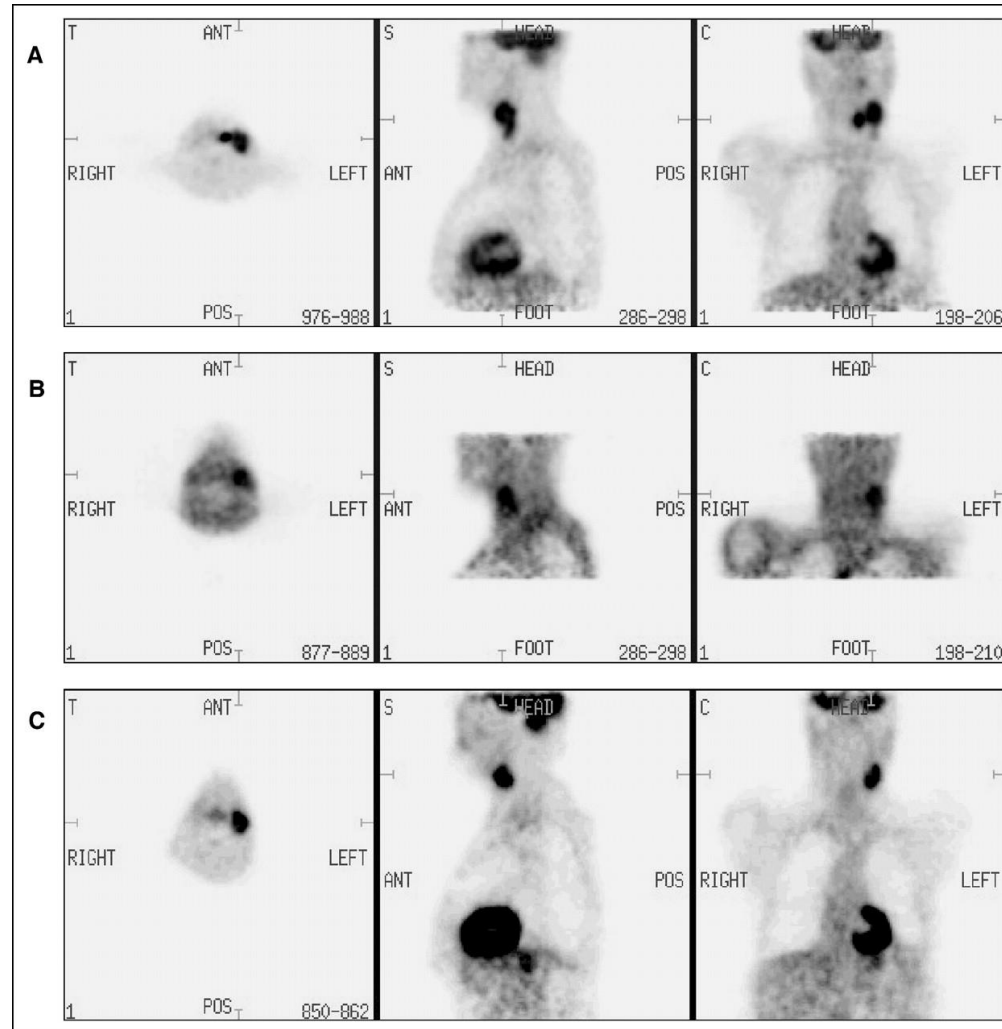


Imagerie de l'hypoxie : quels traceurs?

Les images TEP peuvent être acquises en mode statique dans le cancer du poumon non à petites cellules.

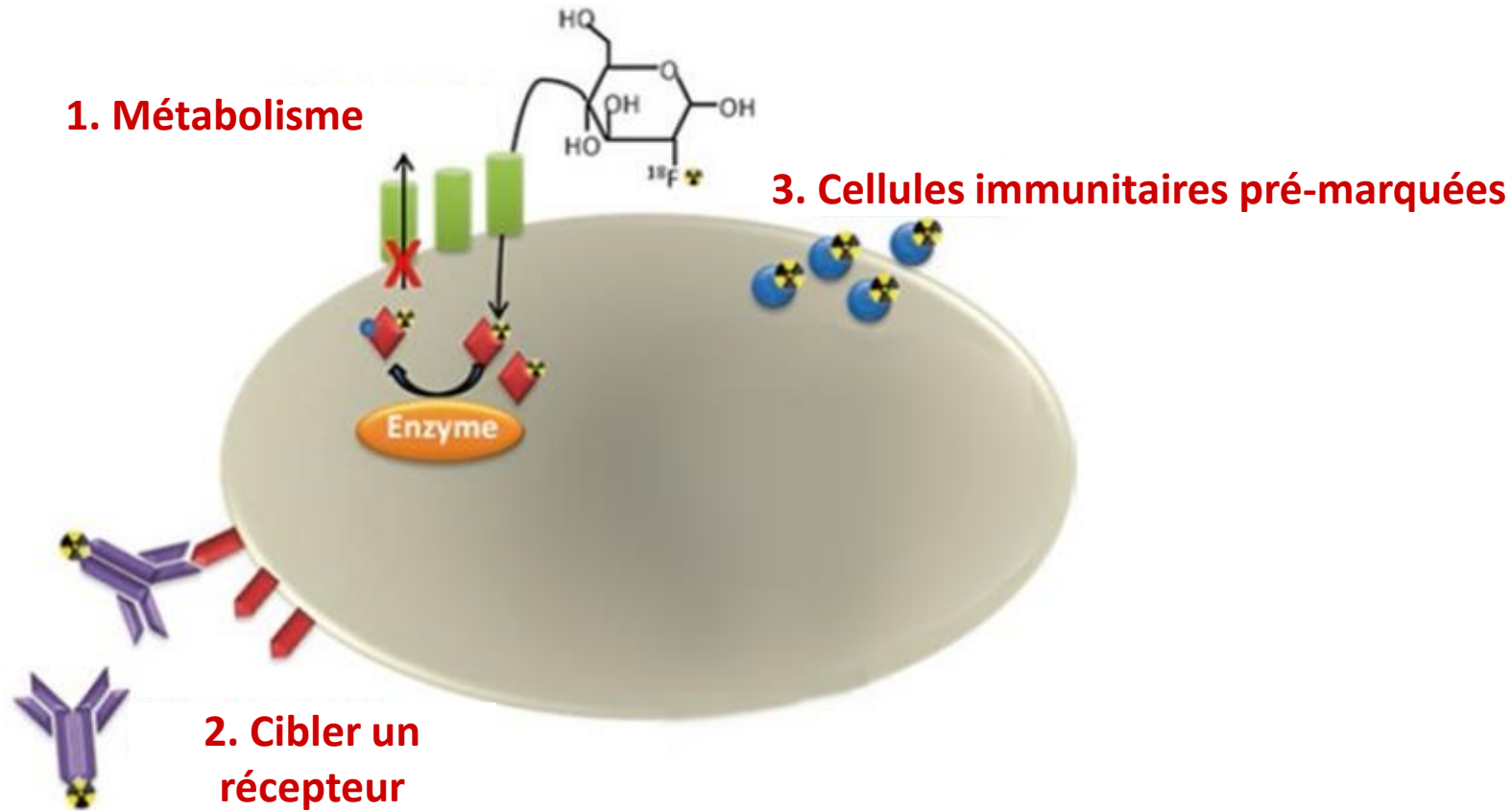


Imagerie de l'hypoxie : quels traceurs?



Rischin D et al. JCO 2006;24:2098-2104

Différentes grilles de lecture en TEP :



Contexte

- **Développement des thérapies ciblées utilisant les mAbs** en cancérologie
- **Nouvelle génération de mAb** : antibody-drug conjugates (**ADC**) et mAbs multi-spécifiques (2 cibles)
- **Développement de la radiothérapie interne vectorisée (RIV)** par des mAbs

Principe

- Anticorps monoclonaux utilisés comme radiotraceurs

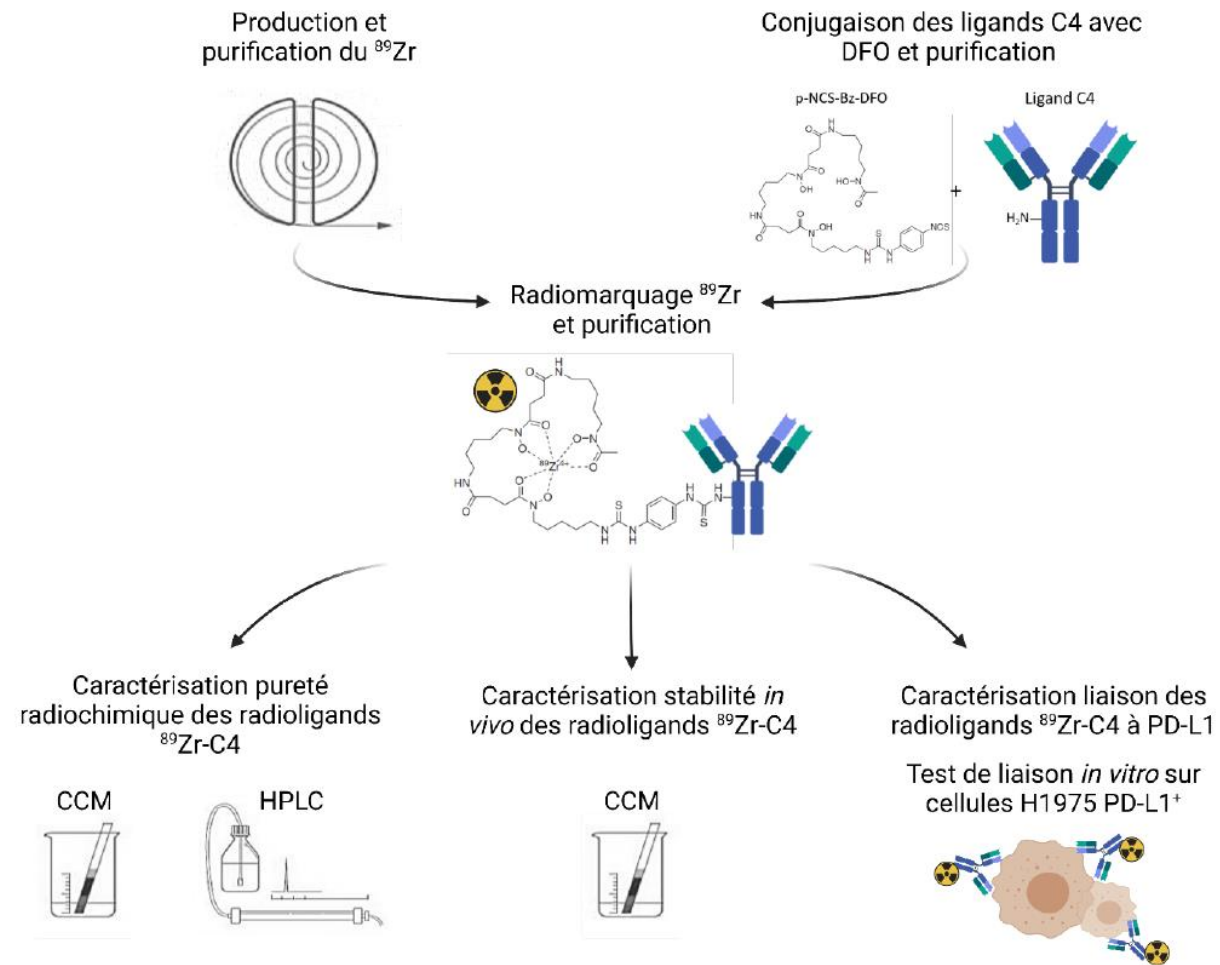
Défi : la médecine personnalisée

- **Évaluation de la pharmacocinétique** et de la biodistribution.
- Réalisation d'un **immunohistochimie in vivo sur corps entier**.
- **Prédiction de la réponse** aux mAbs.
- **Suivi thérapeutique** du niveau d'expression antigénique tumorale.
- **Évaluation de la dosimétrie individuelle** associée à la RIV en utilisant le même mAb marqué par un émetteur de positons (Zevalin, ^{90}Y -cU36).
- Stratifier les patients (**thérapie personnalisée**).

2. TEP d'Ac marqués: immunoTEP

^{89}Zr -mAb

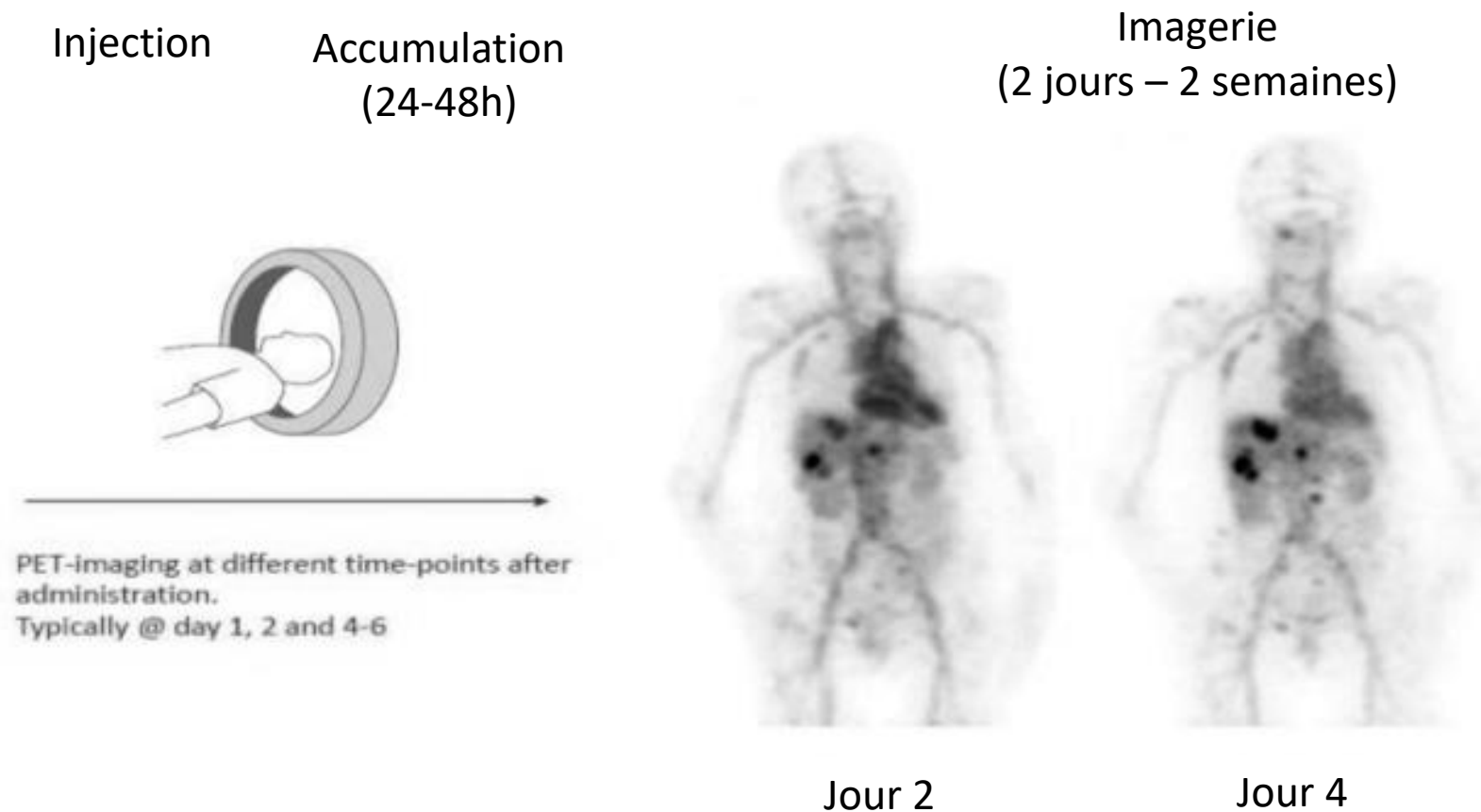
Fonctionnalisation du ^{89}Zr : le chélateur se fixe à la cystéine et à la lysine.



2. TEP d'Ac marqués: immunoTEP

^{89}Zr -mAb

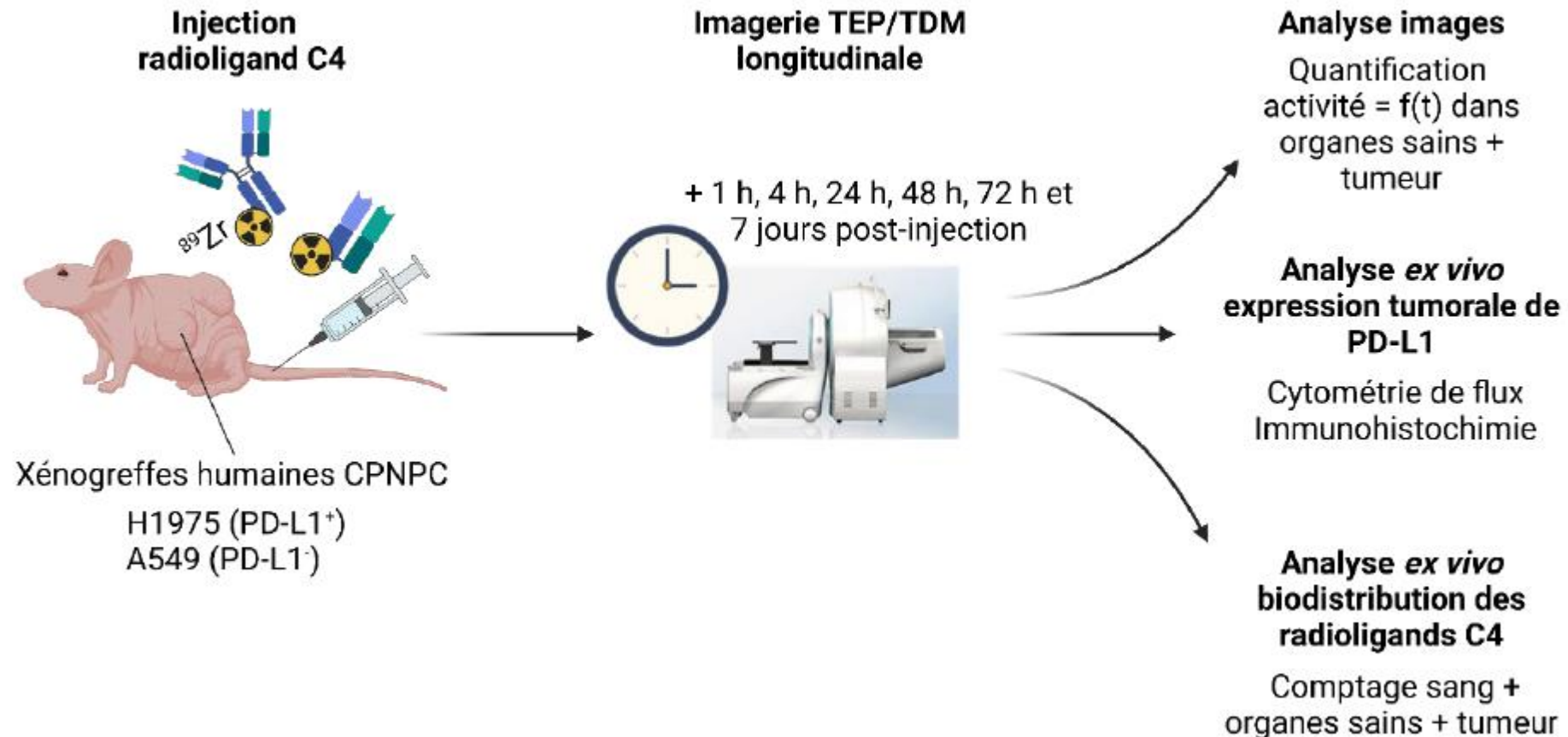
Protocole d'acquisition typique :



2. TEP d'Ac marqués: immunoTEP

^{89}Zr -mAb

Protocole d'acquisition typique :



^{89}Zr -mAb : exemples d'études précliniques

- HER2 (Human Epidermal GFR surexprimé dans certains cancers du sein et de l'estomac): radiosynthèse de ^{89}Zr -Trastuzumab

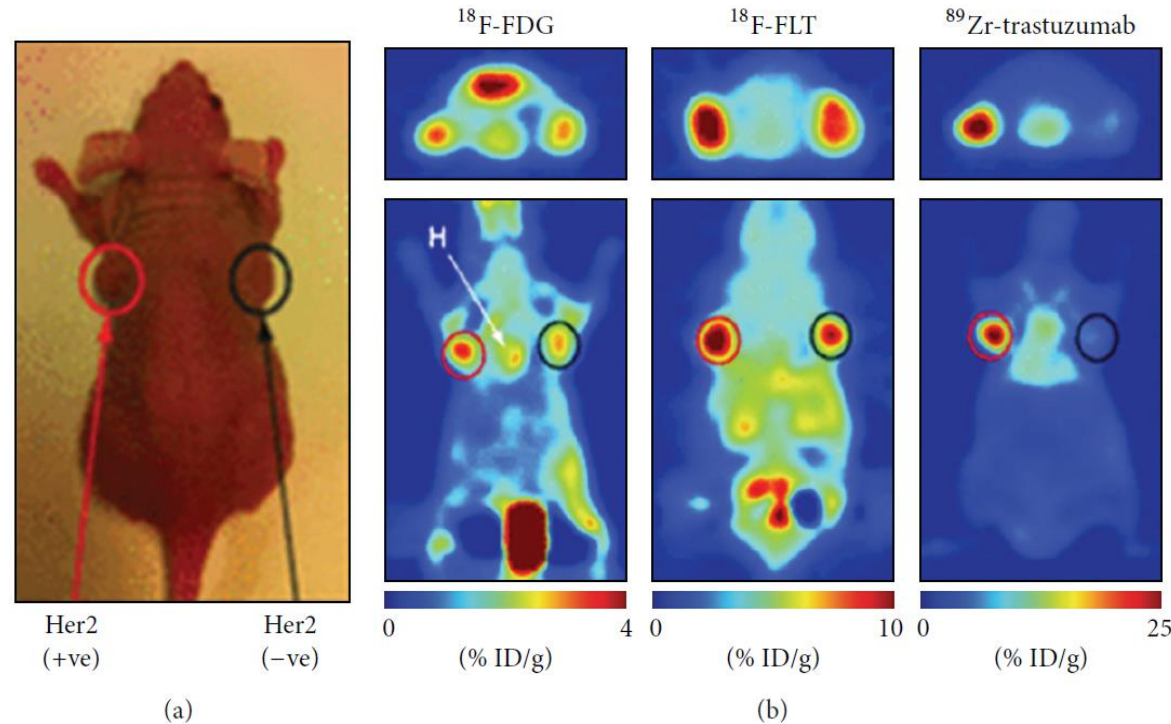
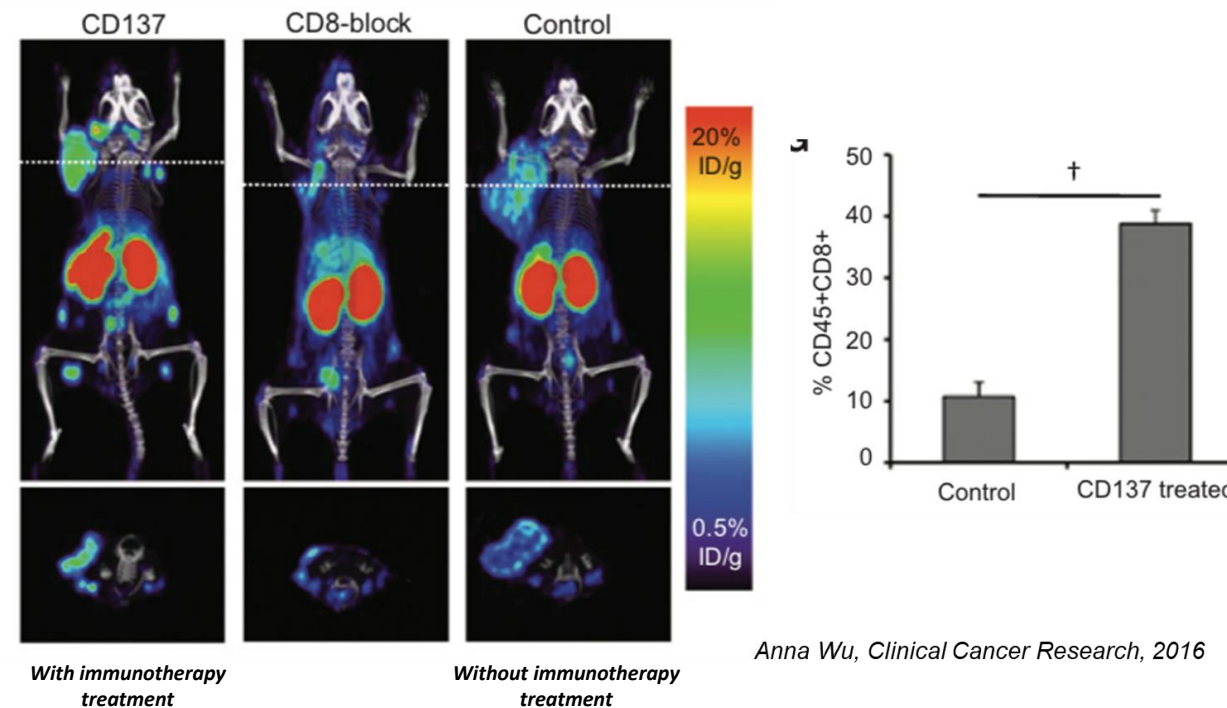


FIGURE 2: Specificity of ^{89}Zr -trastuzumab for HER2-positive tumors. Coronal ^{89}Zr -trastuzumab, ^{18}F -FDG, and ^{18}F -FLT PET images of athymic nude mice bearing subcutaneous HER2-positive NCI-N87 (left) and HER2-negative MKN-74 (right) are shown. ROIs (%ID/g) for ^{89}Zr -trastuzumab, ^{18}F -FDG, and ^{18}F -FLT are indicated. +ve = positive; -ve = negative. This research was originally published in [3]. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

Y. Y. Janjigian, N. Viola-Villegas, J. P. Holland et al., "Monitoring afatinib treatment in HER2-positive gastric cancer with ^{18}F FDG and ^{89}Zr -trastuzumab PET," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 54, no. 6, pp. 936–943, 2013

^{89}Zr -mAb : exemples d'études précliniques

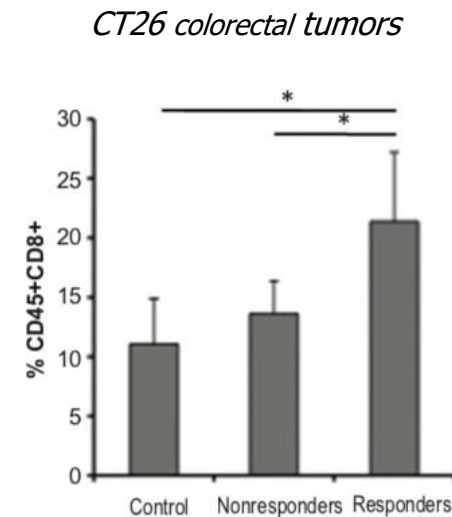
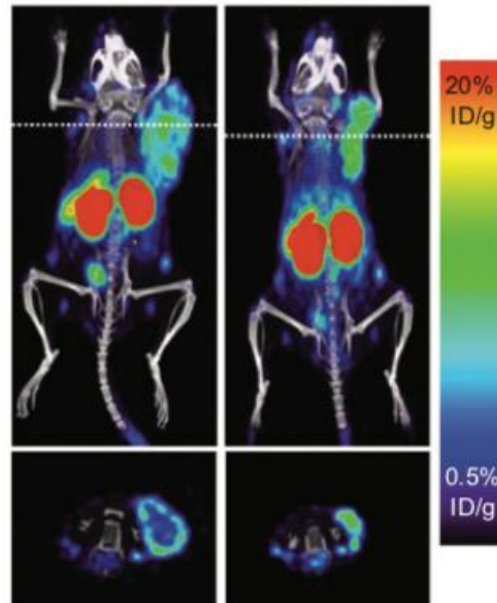
- Approche d'imagerie PET pour la distribution de CD8 dans le corps entier
 - Des études précliniques d'imagerie TEP avec un traceur spécifique de CD8 ont suggéré que cette méthode était une approche de sélection des patients.
 - Les biotraceurs CD8 nécessitent davantage d'investigations cliniques et de validation.



^{89}Zr -mAb : exemples d'études précliniques

- Approche d'imagerie PET pour la distribution de CD8 dans le corps entier
 - Des études précliniques d'imagerie TEP avec un traceur spécifique de CD8 ont suggéré que cette méthode était une approche de sélection des patients.
 - Les biotraceurs CD8 nécessitent davantage d'investigations cliniques et de validation.

Réponse Négative / Réponse Positive

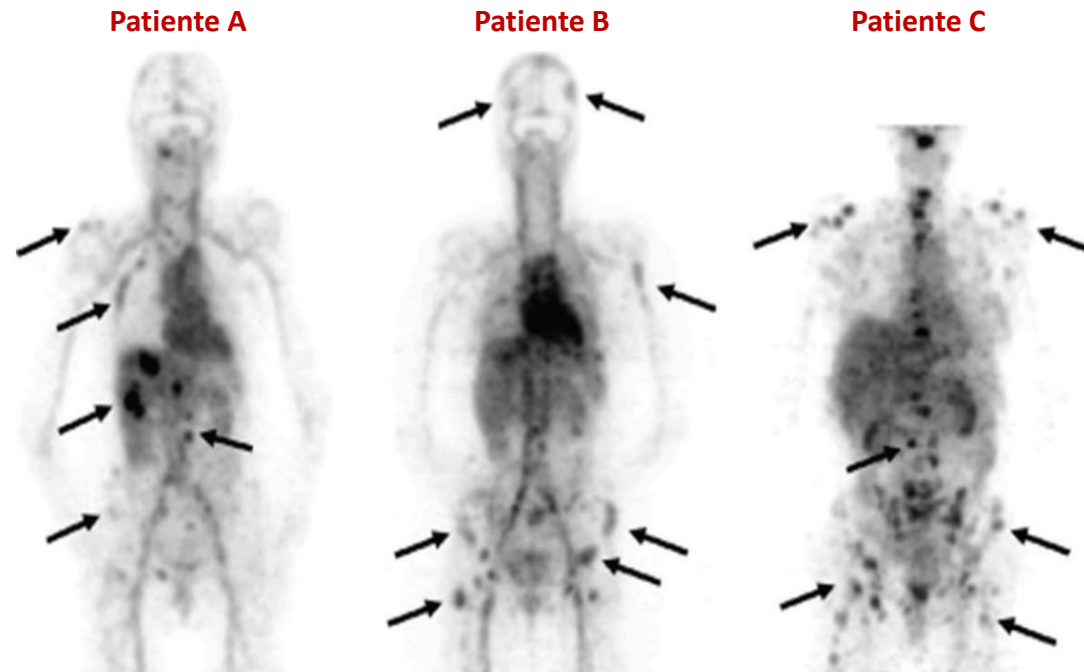


Anna Wu, Clinical Cancer Research, 2016

^{89}Zr -mAb : exemples d'études cliniques

^{89}Zr -Trastuzumab dans le cancer du sein

- 3 patientes :



E. C. Dijkers, et al., Clinical Pharmacology and Therapeutics, . 87,. 5, 586–592, 2010

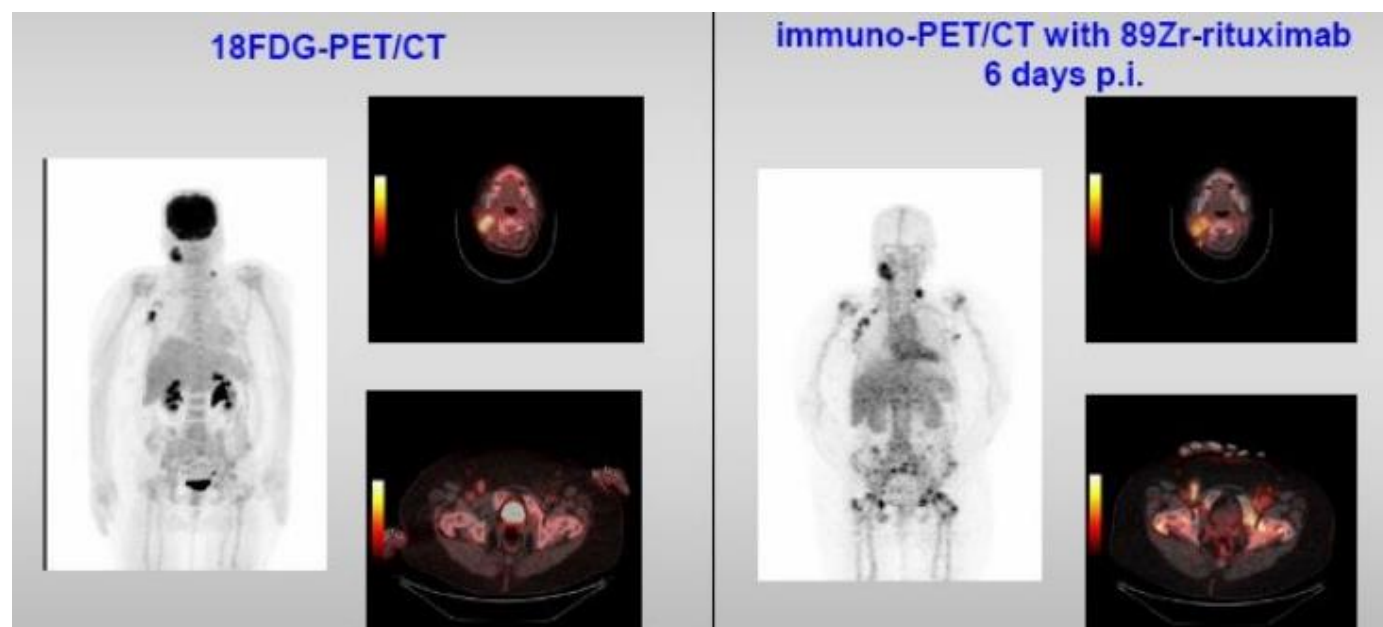
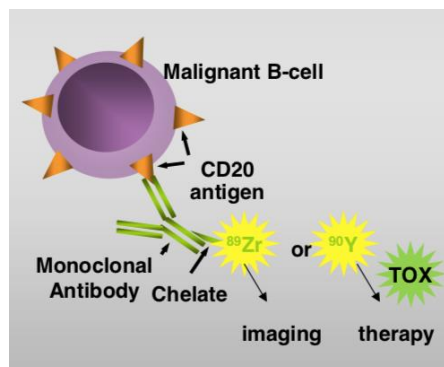
^{89}Zr -trastuzumab uptake 5 days after the injection

2. TEP d'Ac marqués: immunoTEP

^{89}Zr -mAb : exemples d'études cliniques

^{89}Zr -Rituximab (anti-CD20) dans le lymphome B diffus

- Réservoir d'antigène : Lymphocytes B CD20 dans la circulation et la rate
- Excellente sensibilité de détection :



^{89}Zr -Ibritumomab-tiuxetan (Zevalin) dans le LNH indolent

La biodistribution du ^{89}Zr -Ibritumomab-tiuxetan permet de guider le dosage individuel de la RIV au ^{90}Y -Ibritumomab-tiuxetan (Zevalin) et de limiter la toxicité osseuse.

^{89}Zr -mAb : pièges et défis

Radiochimie

- Chélation du Zr peu stable avec relargage d'ions Zr^{4+} s'accumulant dans l'os minéral (dosimétrie osseuse).
- Immunoréactivité affectée si fixation du chélateur dans le domaine de fixation de l'antigène.

Dosimétrie

- $\sim 0,5\text{-}0,6\text{mSv/MBq}$ (pour une activité injectée de $\sim 70\text{MBq}$), soit **~ 3 fois une TEP au ^{18}F -FDG**.
- Limitation pour la répétition des examens, mais compatible avec une utilisation chez l'homme.

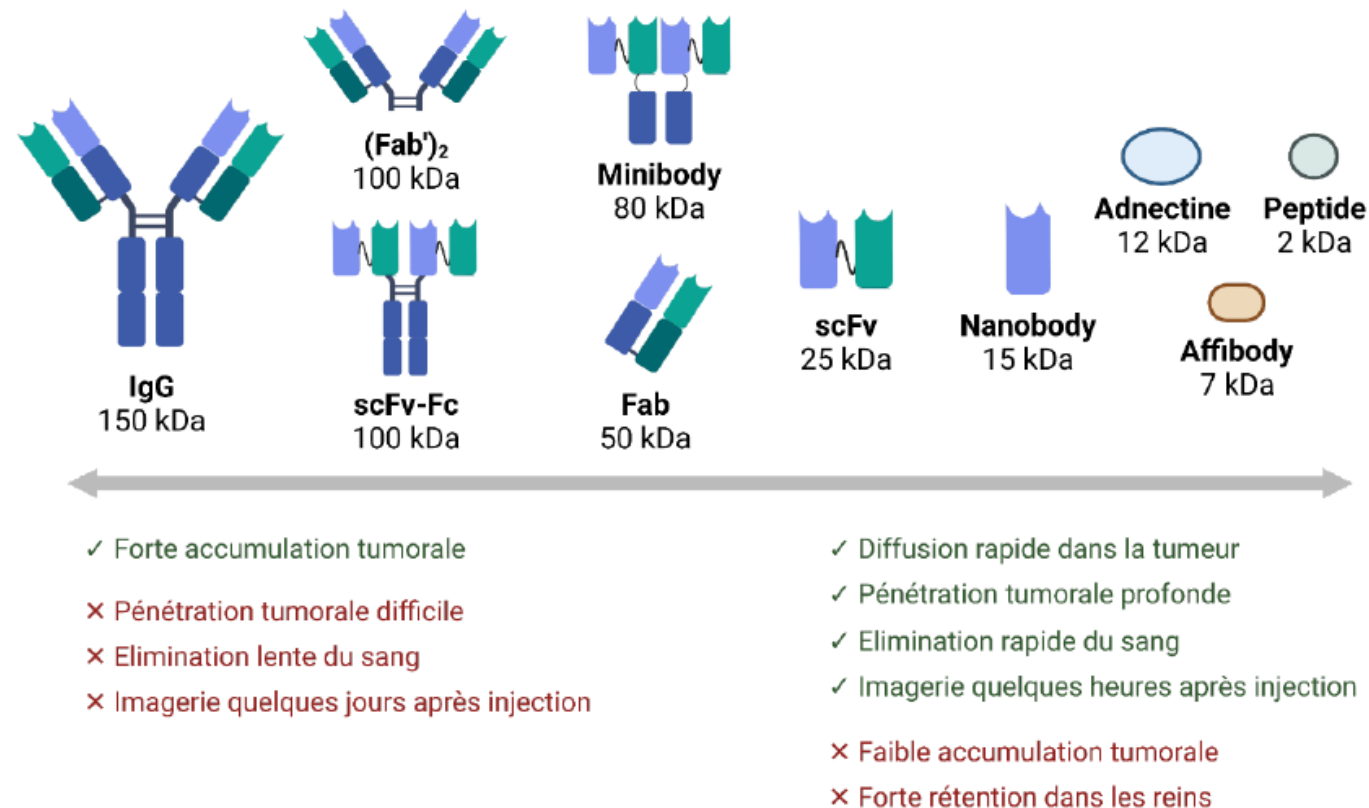
Distribution de l'anticorps IgG

- Faible diffusion des anticorps dans la tumeur.
- Concentration élevée de l'anticorps dans le plasma.

➔ Difficulté d'imager plusieurs biomarqueurs.

⁸⁹Zr-mAb : pièges et défis

Distribution de l'anticorps IgG : la solution? La diminution en taille des Ac?

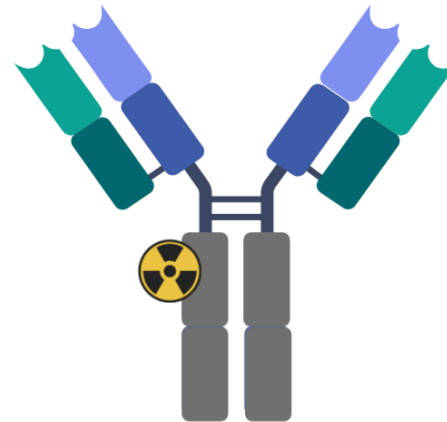


^{89}Zr -mAb : pièges et défis

- Comparaison PK entre les différents ligands à base d'anticorps anti-PDL-1 :



IgG C4
(150 kDa)



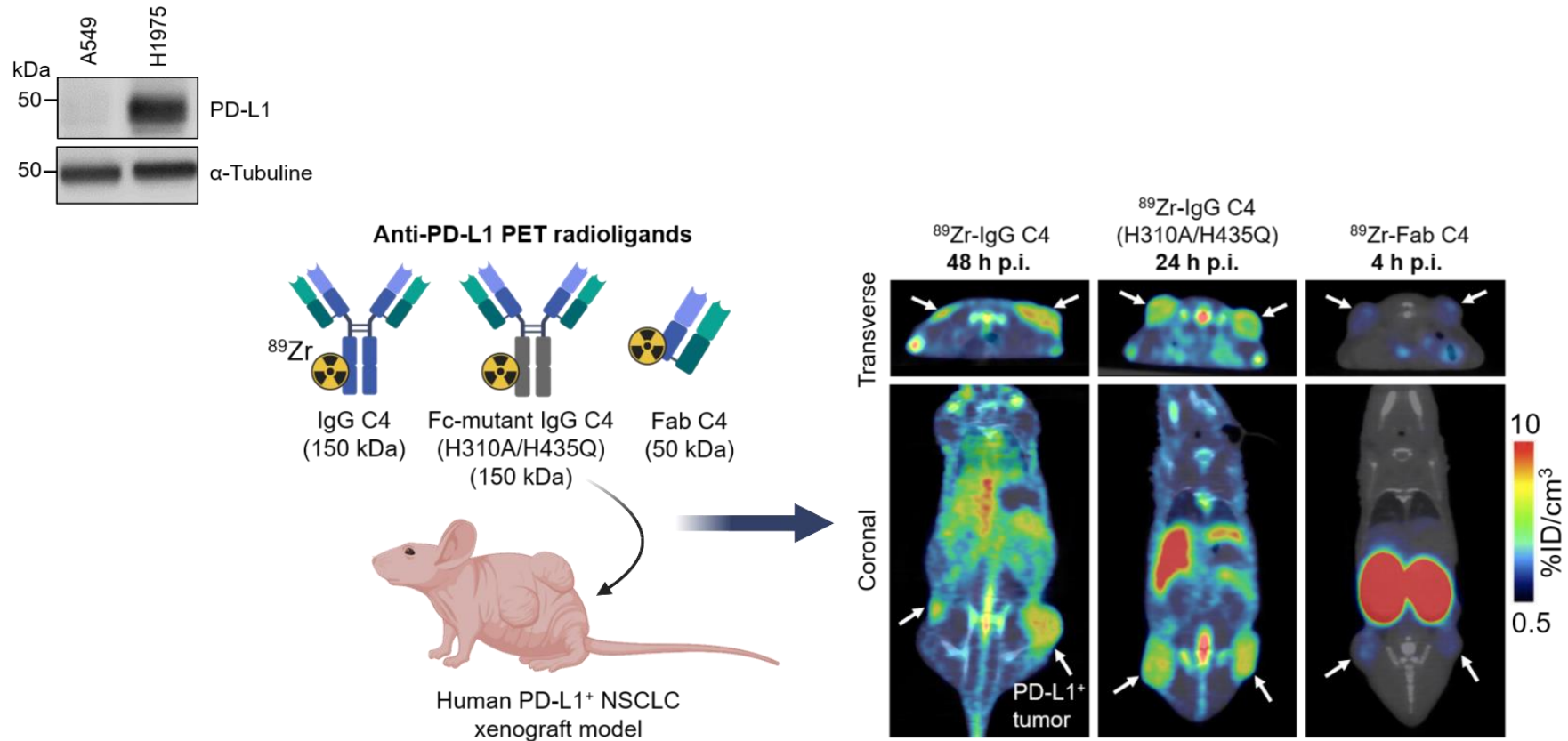
Fc-mutated IgG C4
(150 kDa)



Fab C4
(50 kDa)

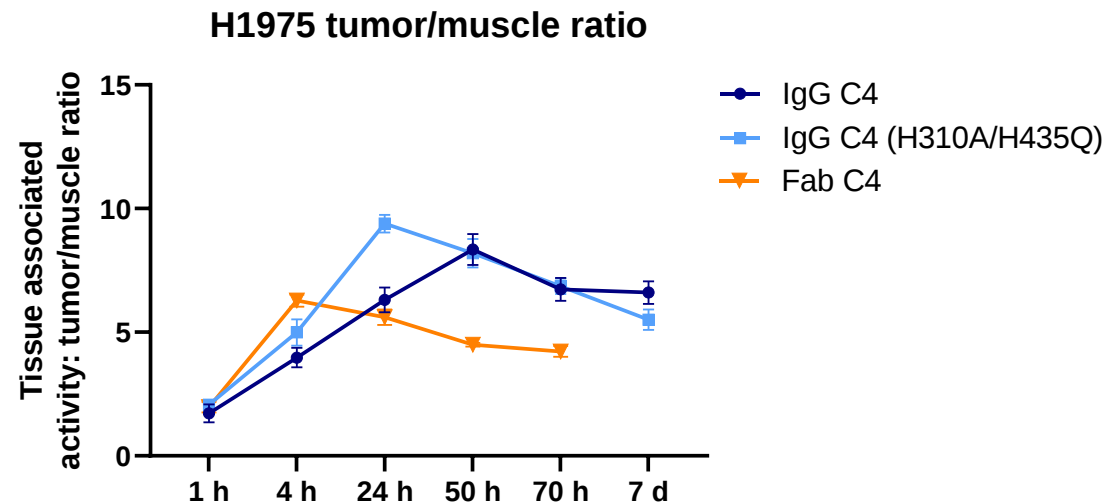
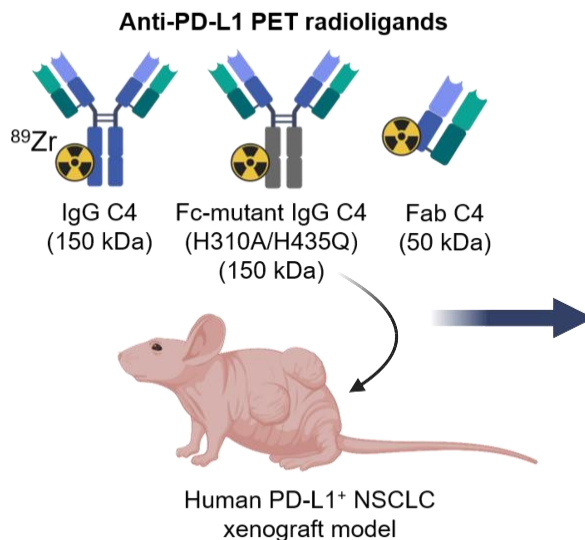
^{89}Zr -mAb : pièges et défis

- Comparaison PK entre les différents ligands à base d'anticorps anti-PDL-1 :**



^{89}Zr -mAb : pièges et défis

- Comparaison PK entre les différents ligands à base d'anticorps anti-PDL-1 :

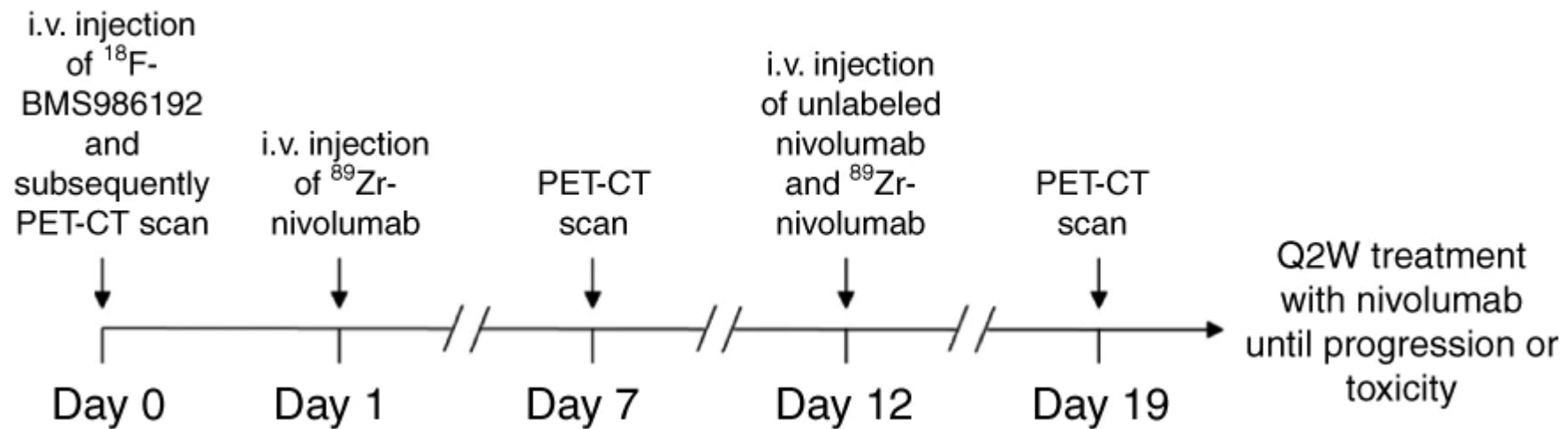


“Maximum tumor-to-muscle ratio” (TMR) :

- ✓ 50 h post-injection (p.i.) pour le ^{89}Zr -IgG
- ✓ 24 h post-injection (p.i.) pour le ^{89}Zr -IgG mutated
- ✓ 4 h p.i. pour le ^{89}Zr -Fab

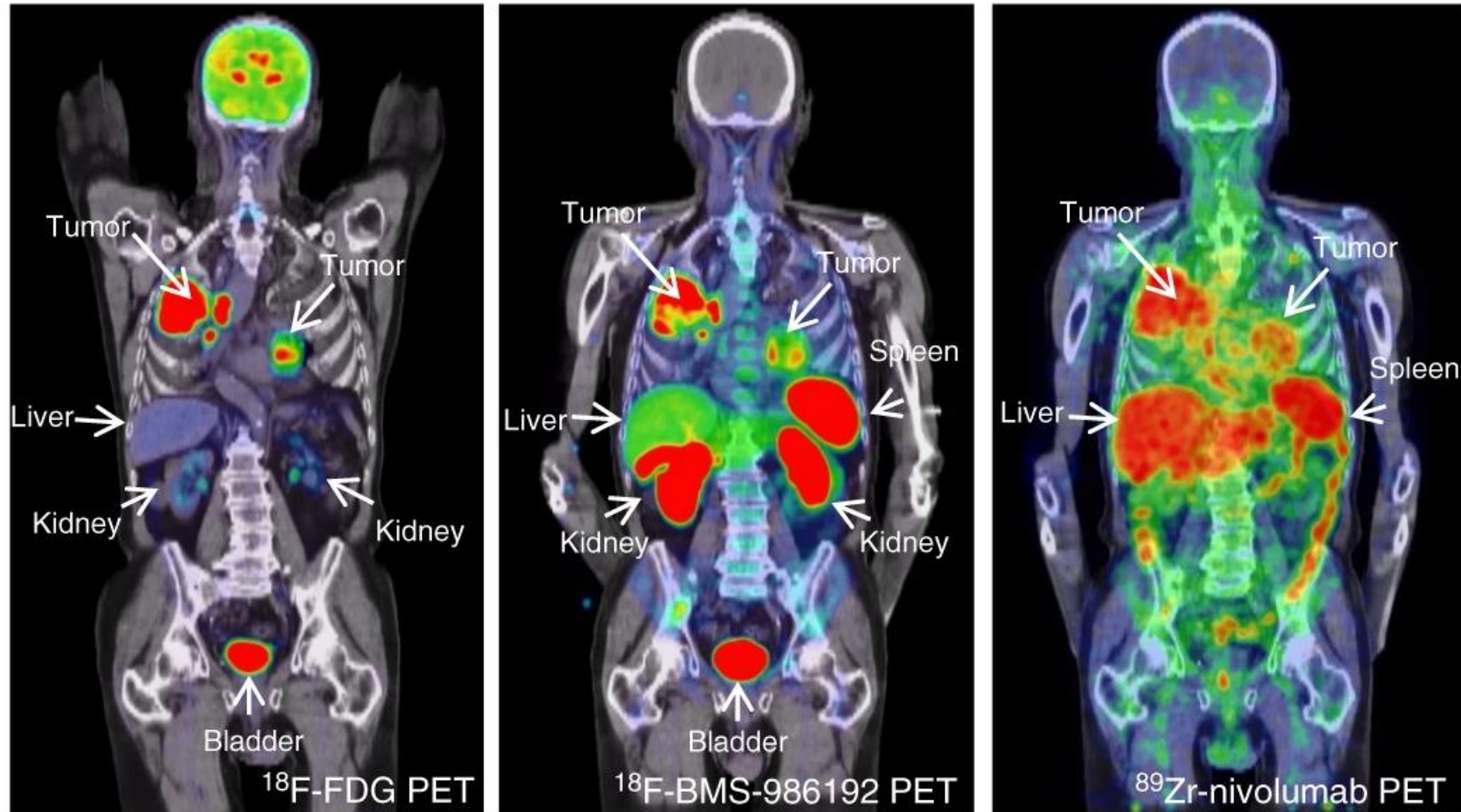
^{89}Zr -mAb : pièges et défis

Distribution de l'anticorps IgG : minibody? Un exemple clinique



^{89}Zr -mAb : pièges et défis

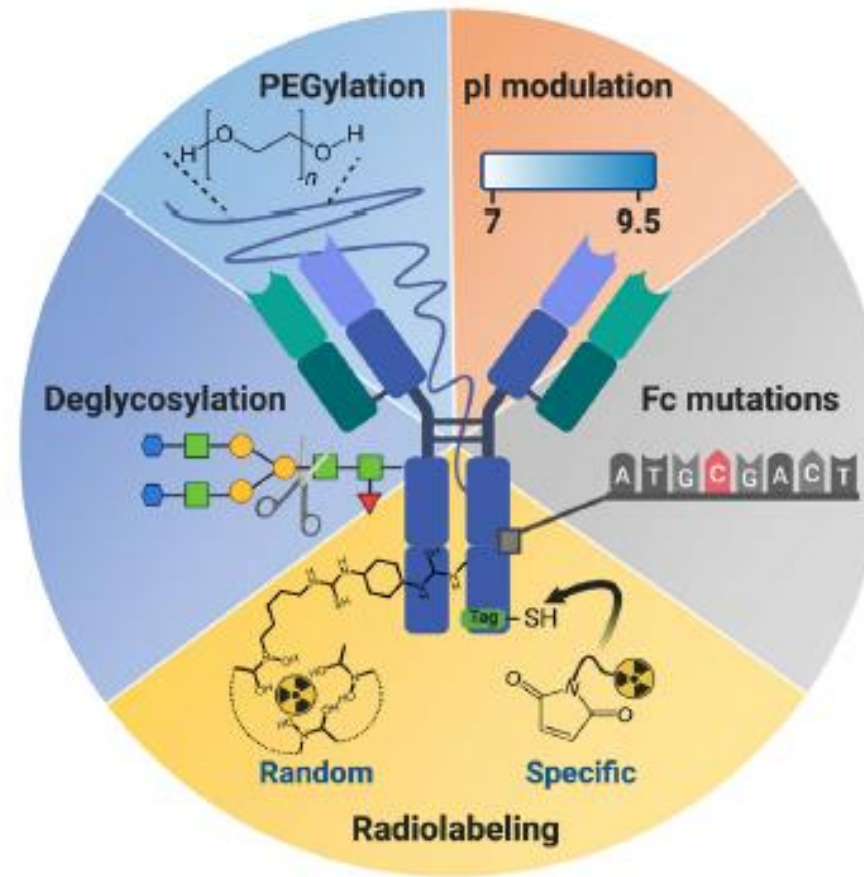
Distribution de l'anticorps IgG : minibody? Un exemple clinique



Nature Communications volume 9, Article number: 4664 (2018)

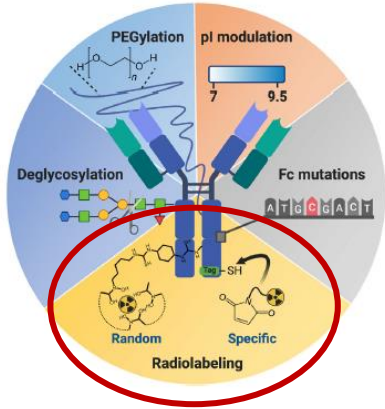
^{89}Zr -mAb : pièges et défis

D'autres stratégies pour optimiser la PK des ligands à base d'anticorps



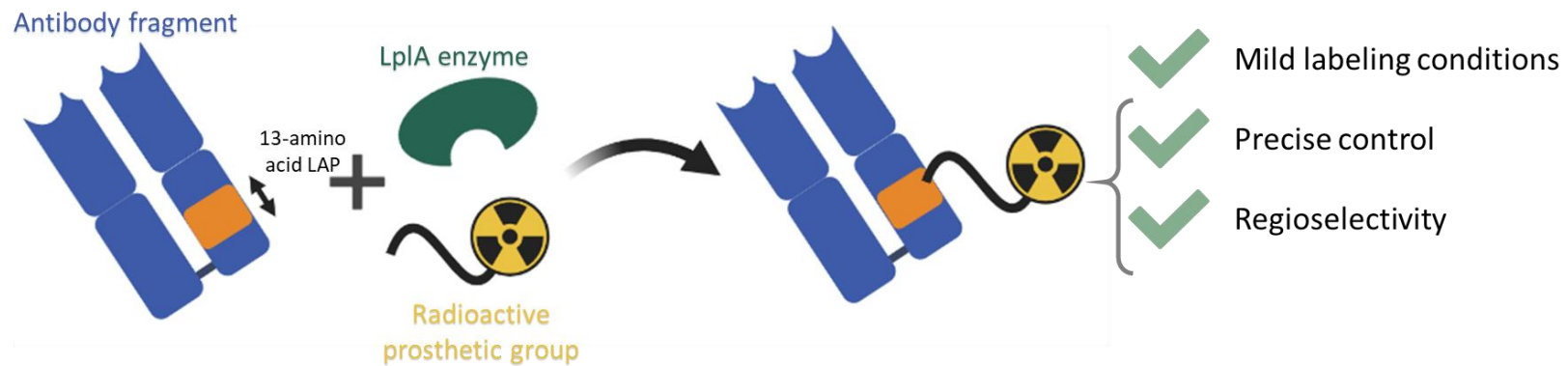
^{89}Zr -mAb : pièges et défis

D'autres stratégies pour optimiser la PK des ligands à base d'anticorps



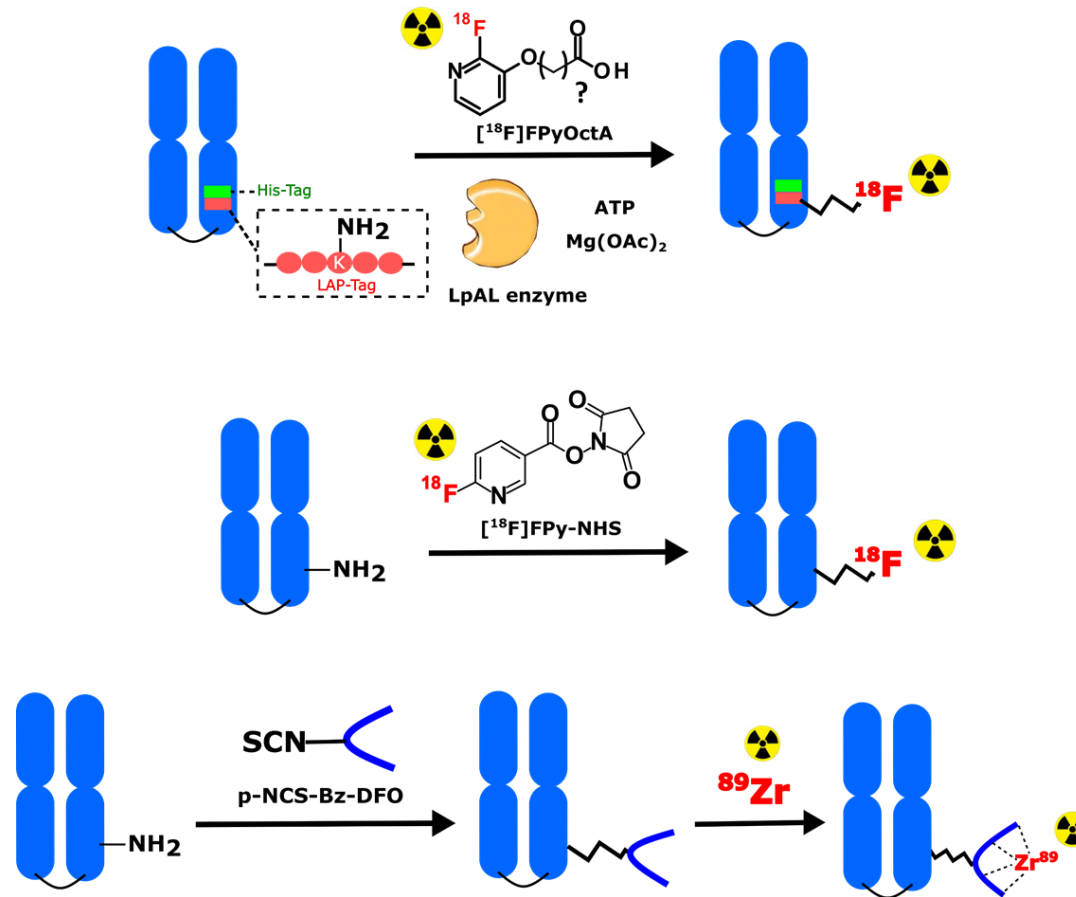
- Augmentation de l'utilisation de fragments d'anticorps en raison de leurs propriétés pharmacocinétiques intéressantes.
- La stratégie de radiomarquage la plus courante pour ces fragments repose sur la conjugaison aléatoire.
- Problème : **manque de régiosélectivité** et le rapport groupe prosthétique/anticorps est difficilement contrôlable.

➔ La **bioconjugaison enzymatique** telle que la ligase de l'acide lipoïque (LplA) représente une alternative intéressante dans le domaine de la radioimmuno-imagerie.



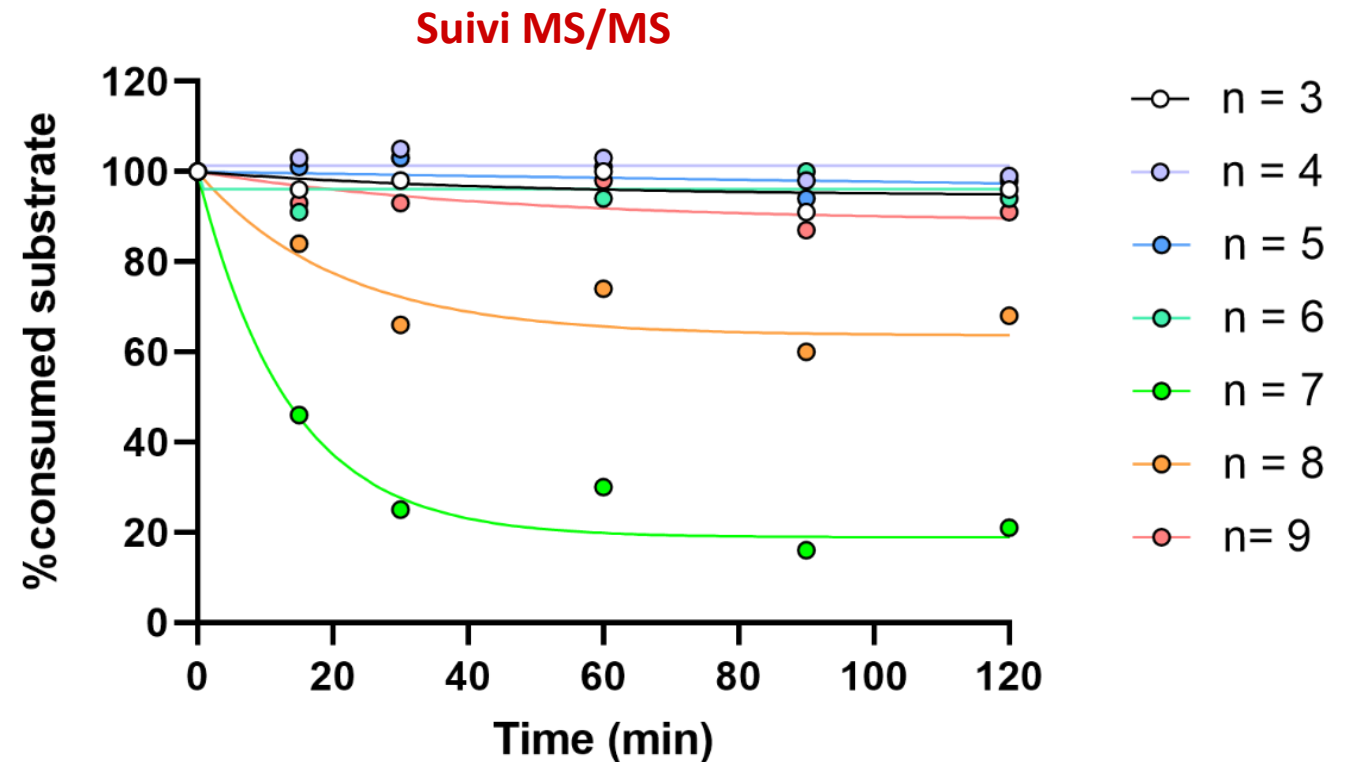
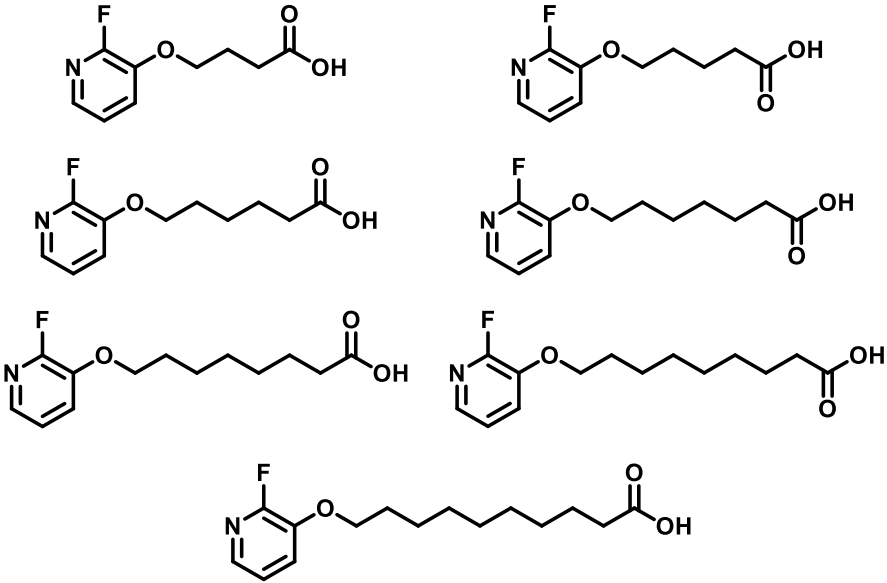
^{89}Zr -mAb : pièges et défis

D'autres stratégies pour optimiser la PK des ligands à base d'anticorps



^{89}Zr -mAb : pièges et défis

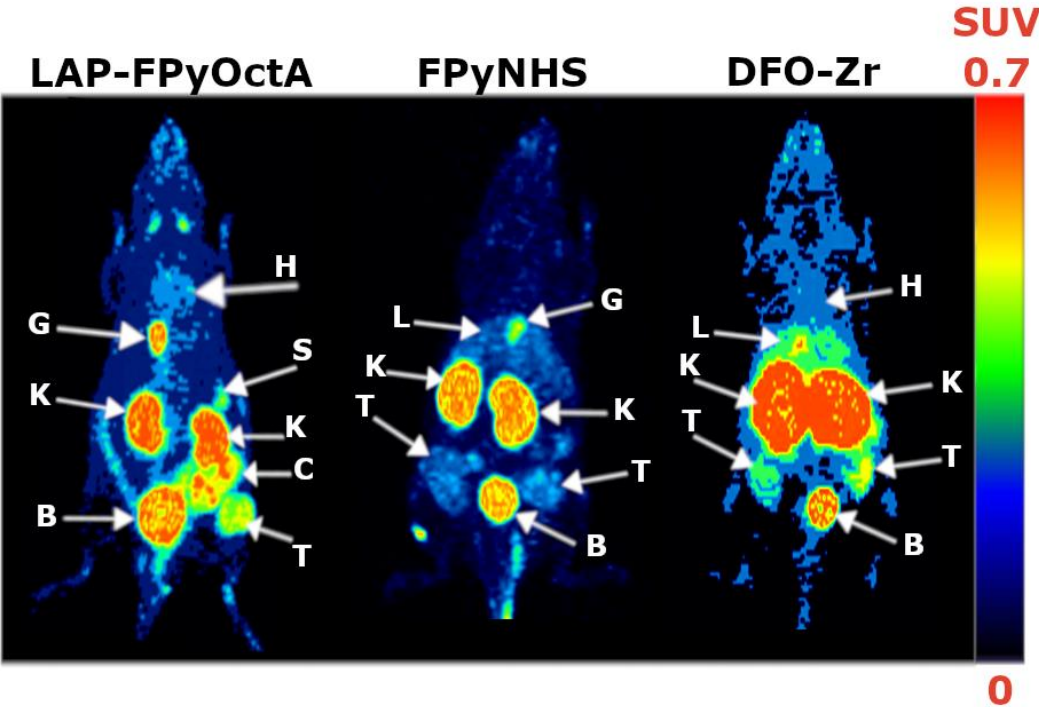
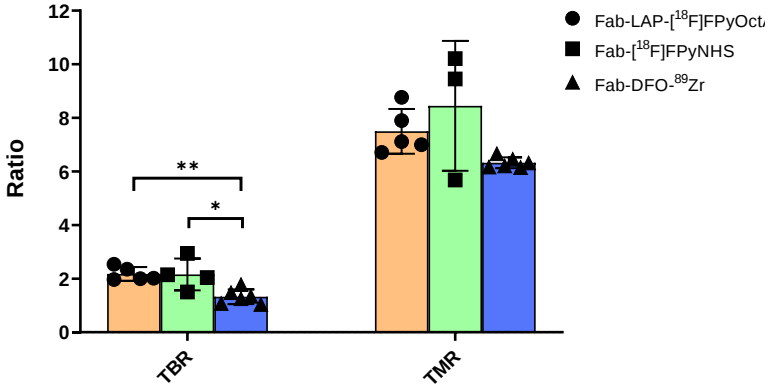
I- Sélection des substrats de l'enzyme ^{37}I LP1A



⁸⁹Zr-mAb : pièges et défis

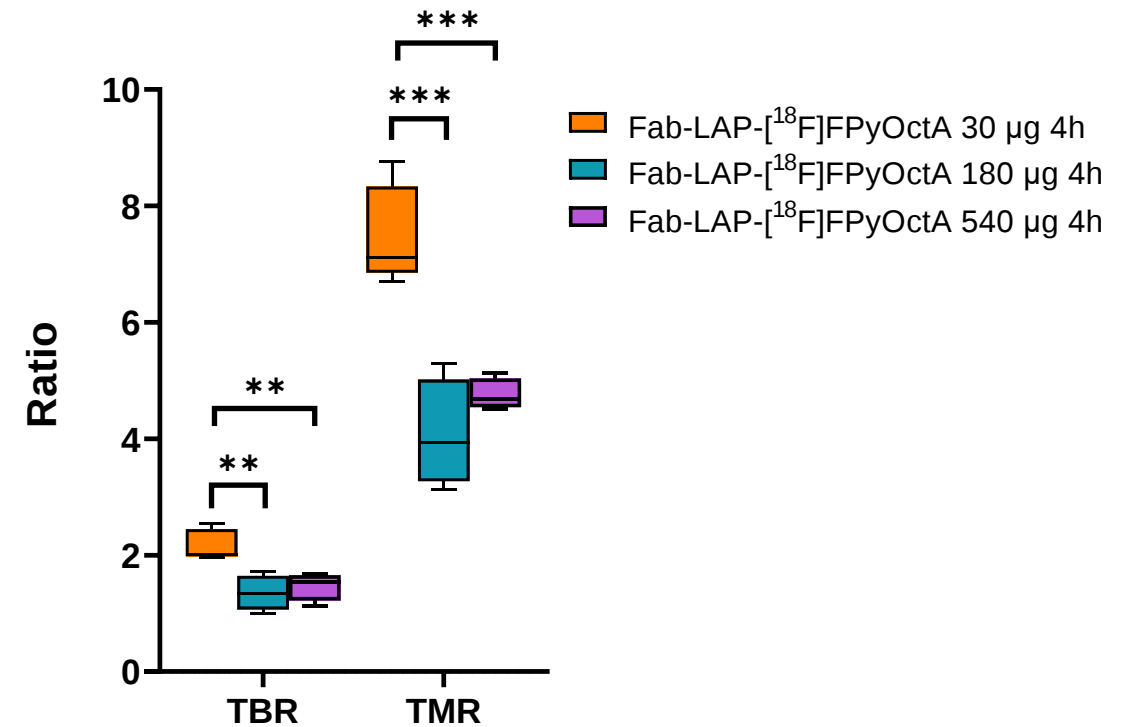
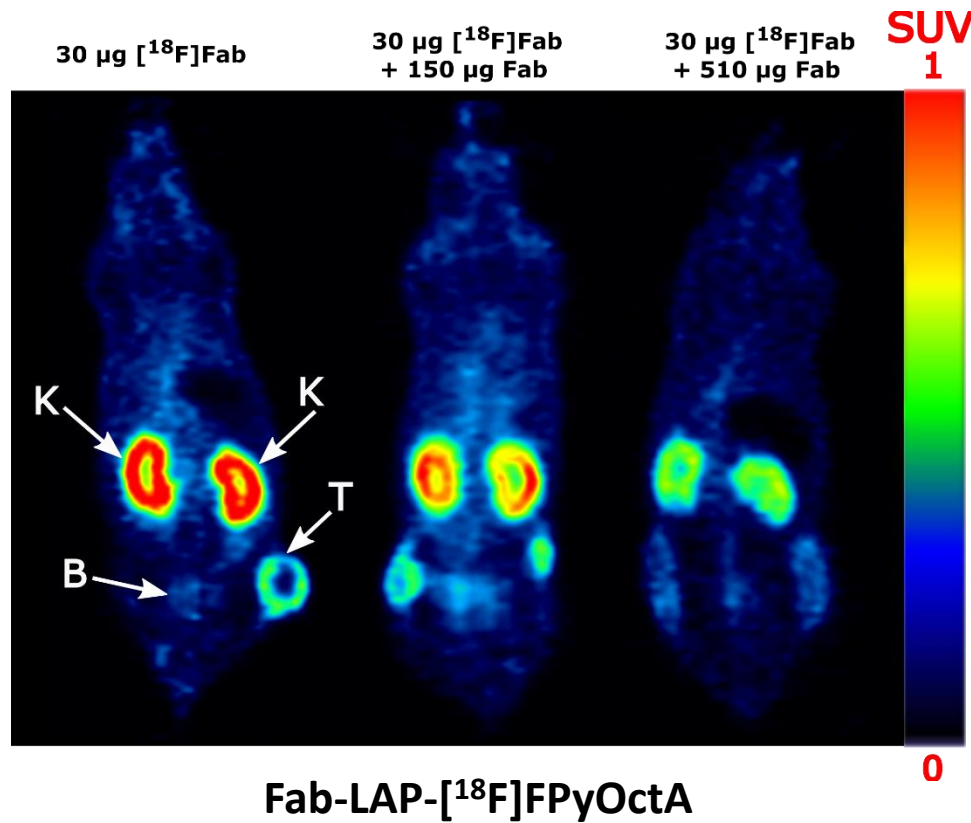
II – Radiomarquage et injection

Radiolabeling Method	Specific activity (MBq/nmol)
Fab-LAP [¹⁸ F]FPyOctA LpIA	15.34 ± 4.01
Fab-[¹⁸ F]FPyNHS	1.21 ± 0.37
Fab-DFO[⁸⁹ Zr]Zr	7.31 ± 0.09
	0.34 ± 0.02



⁸⁹Zr-mAb : pièges et défis

II – Radiomarquage et injection



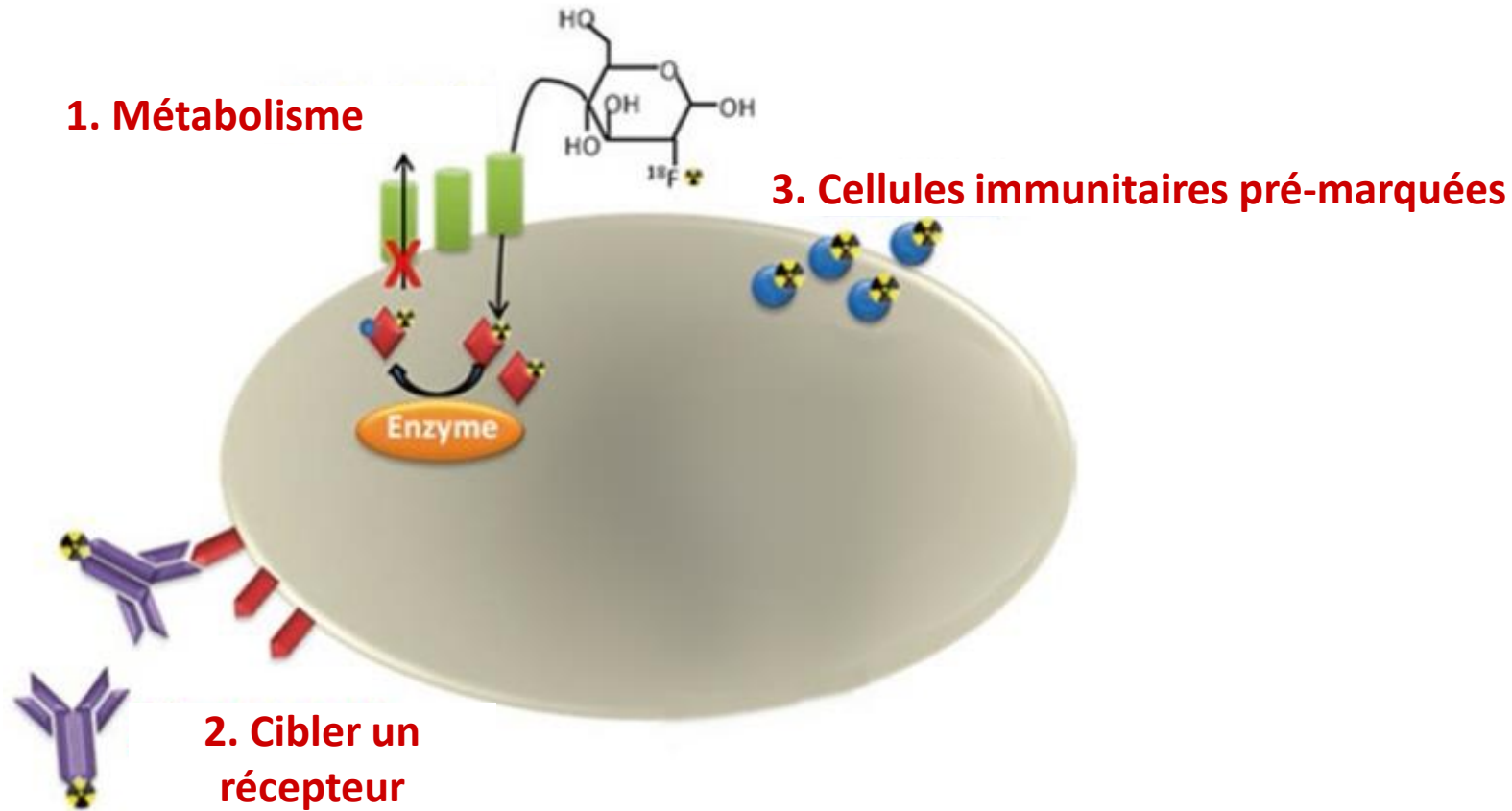
2. TEP d'Ac marqués: immunoTEP

^{89}Zr -mAb : pièges et défis

Biologie

- **Réservoirs d'antigènes** : fixation extra-tumorale comme le foie pour le Cetuximab ou le sang pour le Trastuzumab) **cause de faux négatif en immuno-TEP** (absence of tumor uptake at the **imaging dose** while there is tumor targeting at the **therapeutic dose** of unlabeled mAb), i.e discordance between ^{89}Zr -mAb biodistribution and therapeutic mAb biodistribution.
- **Accumulation du ^{89}Zr -mAb par augmentation de perméabilité vasculaire** en l'absence de fixation spécifique, **cause de faux positif en immuno-TEP**
- **Apparition d'anticorps anti Zr-mAb** (HACA human anti-chimeric antibody) empêchant de répéter l'examen (2/20 patients in the Zr-anti-CD44v6 2006 study)

Différentes grilles de lecture en TEP :



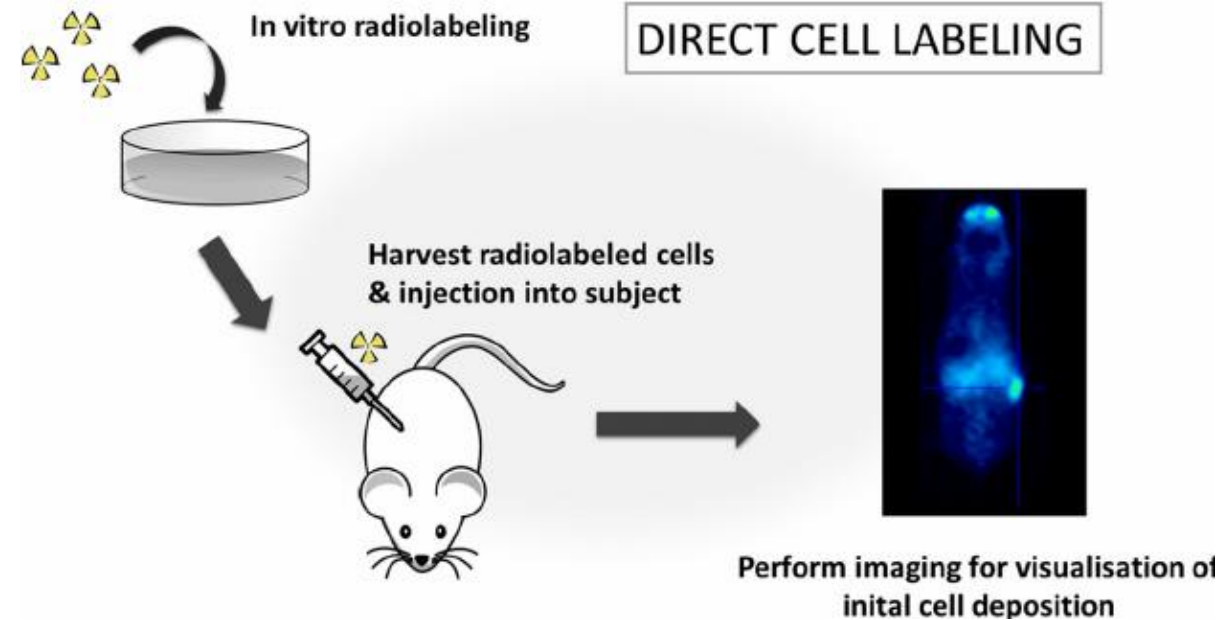
3. TEP de cellules immunitaires pré-marquées

Contexte

- Développement des immunothérapies cellulaires (ex. du transfert adoptif de cellules T dans le mélanome métastatique).
- Intérêt de techniques de suivi des cellules thérapeutiques après transfert.

Principe

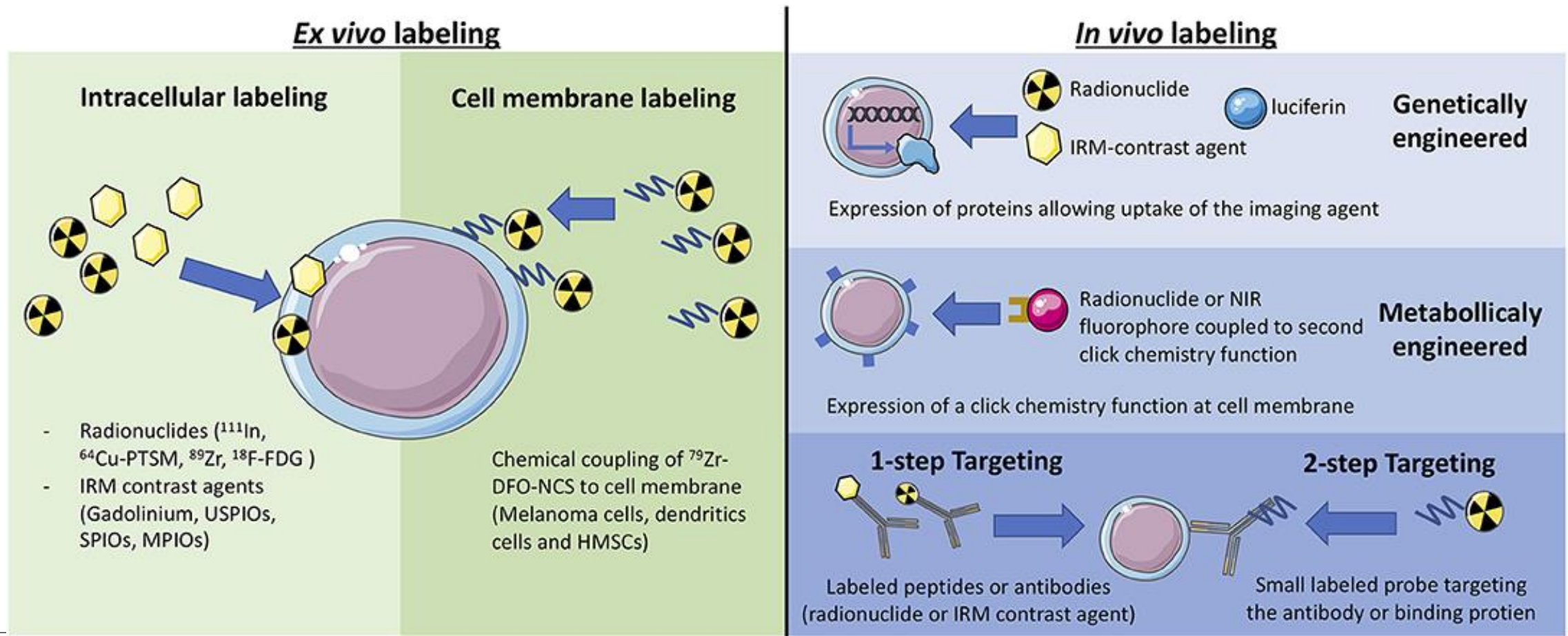
Marquage *ex vivo* de cellules immunitaires par des émetteurs de positons



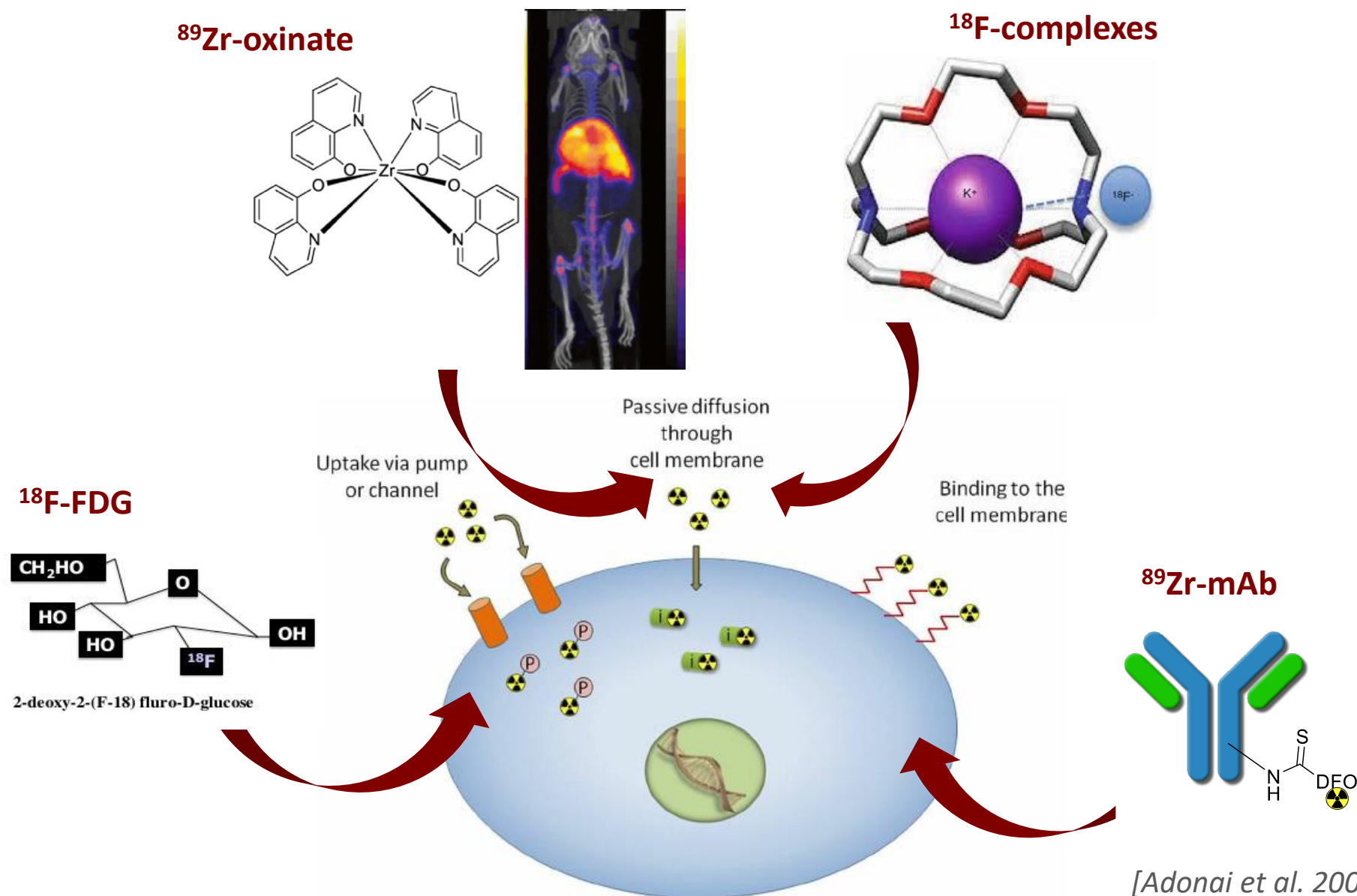
[Adonai et al. 2002]

Contexte

- Développement des immunothérapies cellulaires (ex. du transfert adoptif de cellules T dans le mélanome métastatique).
- Intérêt de techniques de suivi des cellules thérapeutiques après transfert.



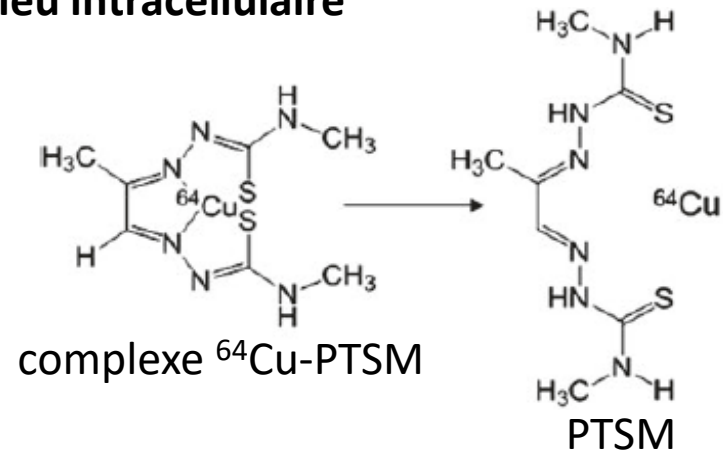
3. TEP de cellules immunitaires pré-marquées



3. TEP de cellules immunitaires pré-marquées

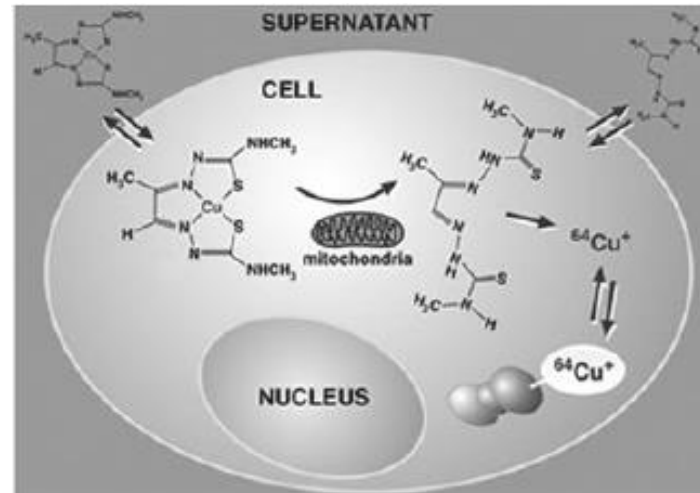
Méthode : incubation ex vivo avec du ^{64}Cu -PTSM :

- le complexe ^{64}Cu -PTSM lipophile diffuse à travers la membrane cellulaire
- le ^{64}Cu et le PTSM se dissocient dans le milieu intracellulaire

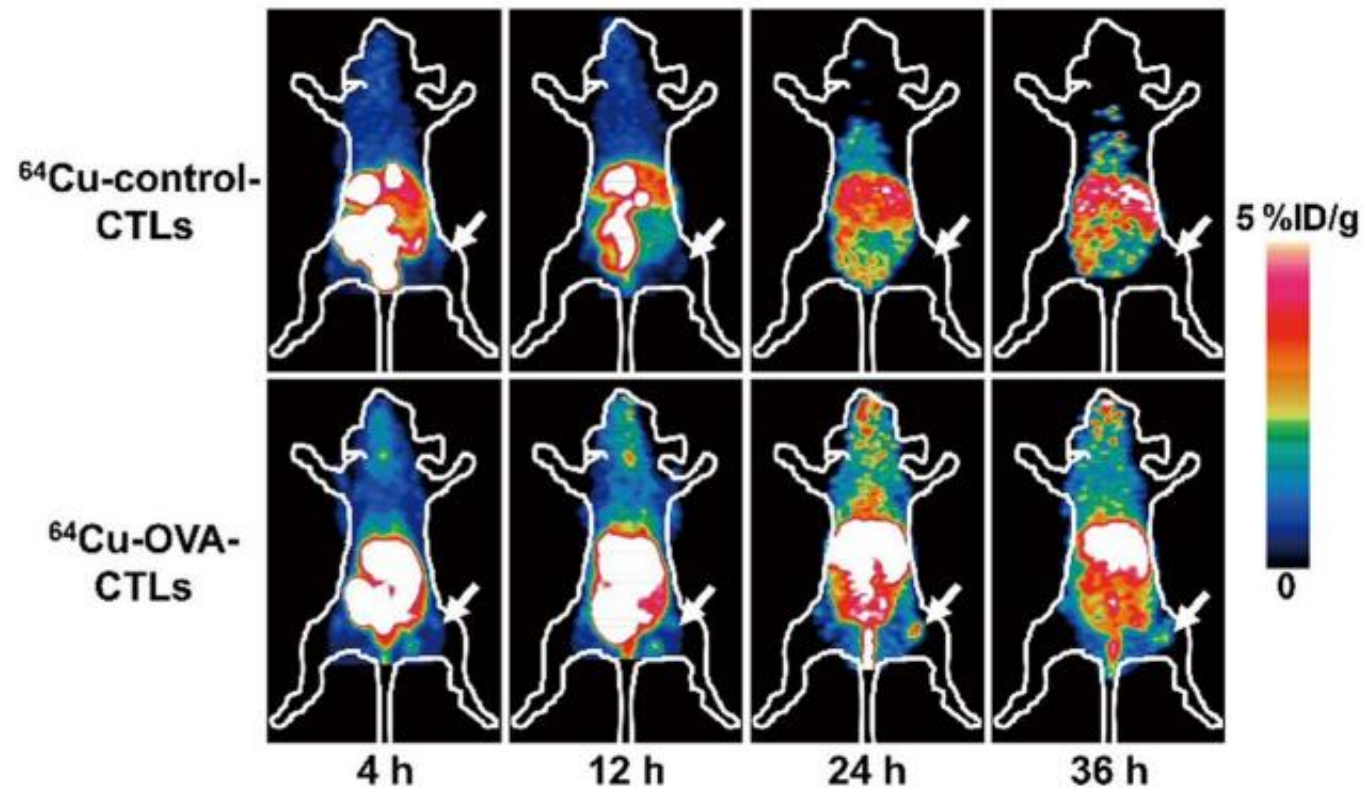


- le PTSM neutre diffuse à travers la membrane cellulaire alors que le $^{64}\text{Cu}^+$ chargé est piégé

^{64}Cu -pyruvaldehyde-bis(N4-methylthiosemicarbazone)

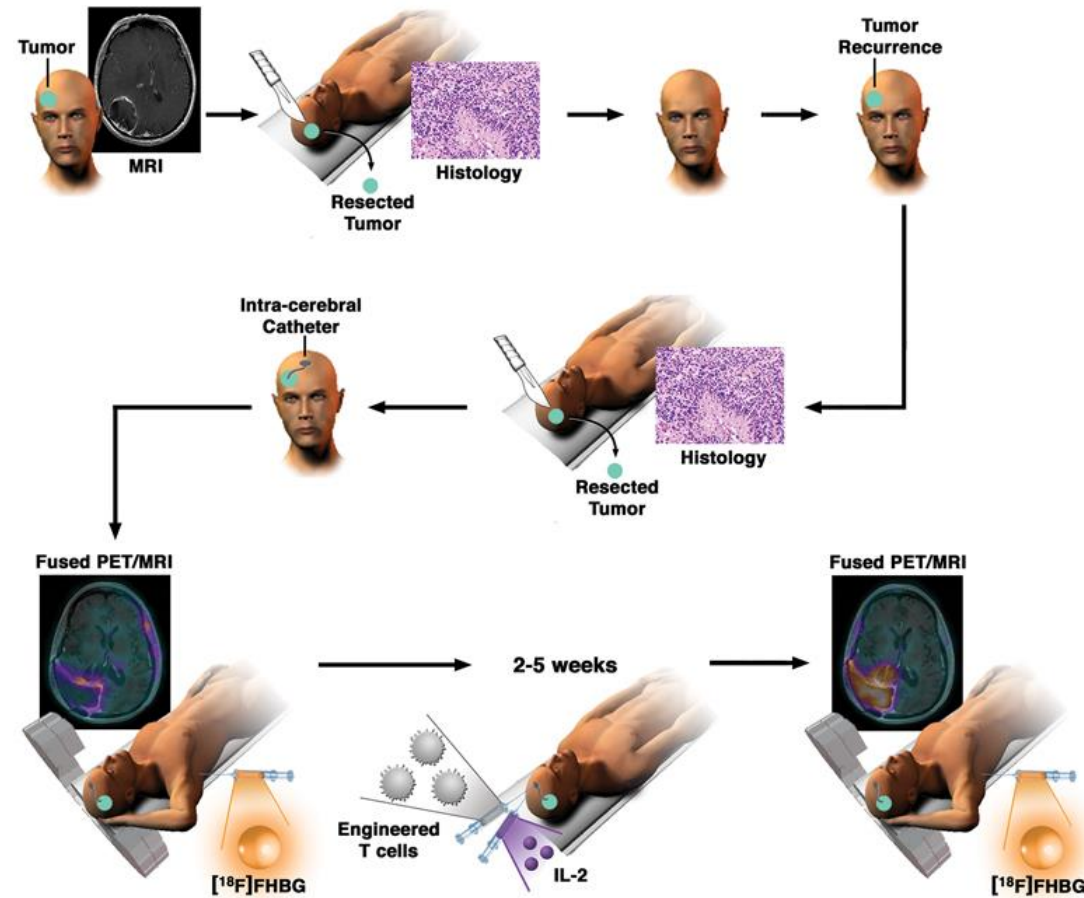
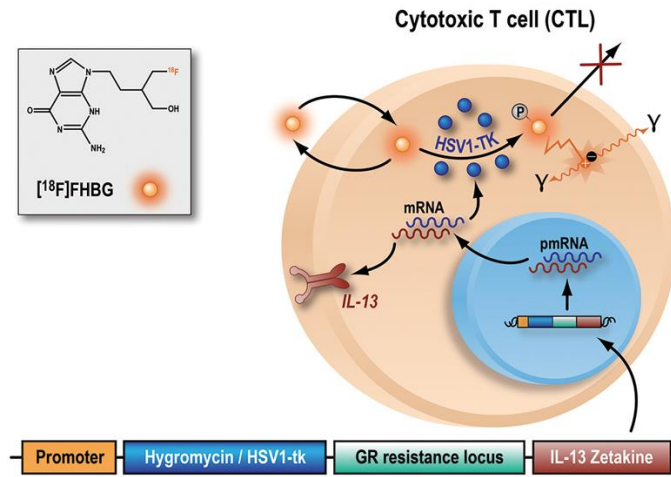
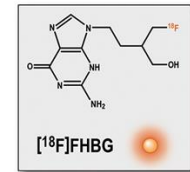


Exemple : migration de lymphocytes T marqués au ^{64}Cu chez le rongeur



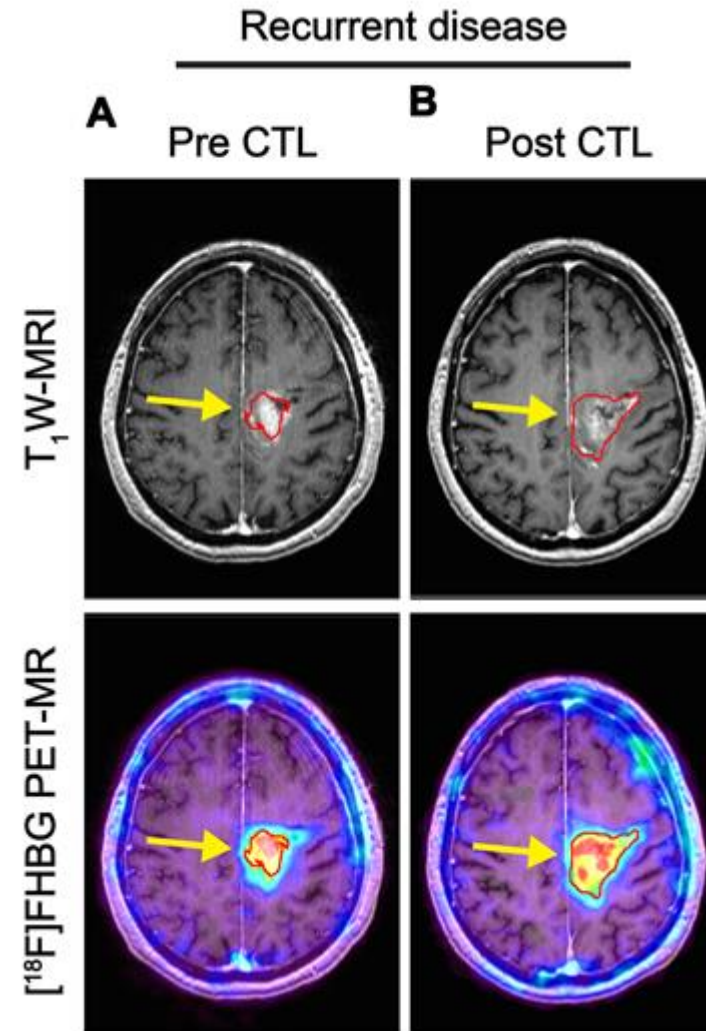
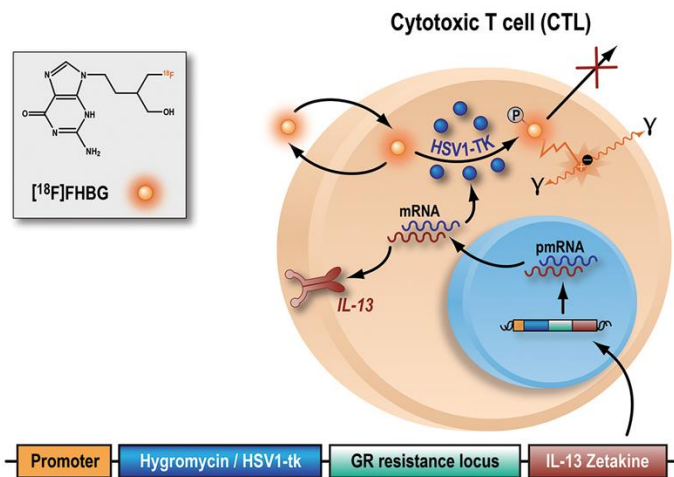
Exemple : CTL, gène rapporteur et imagerie TEP

hydroxymethyl]butyl)guanine

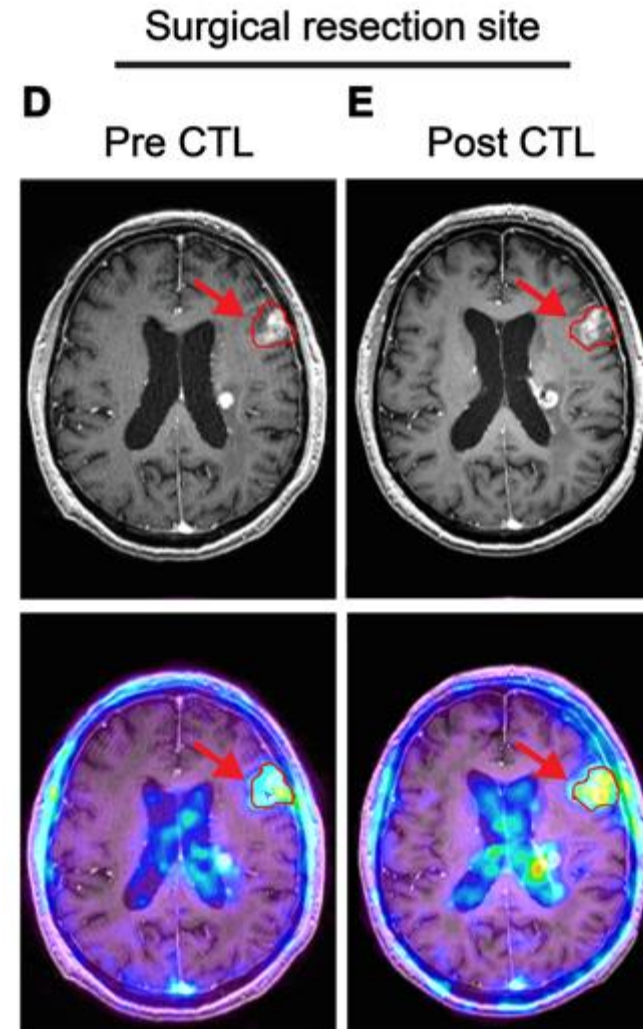
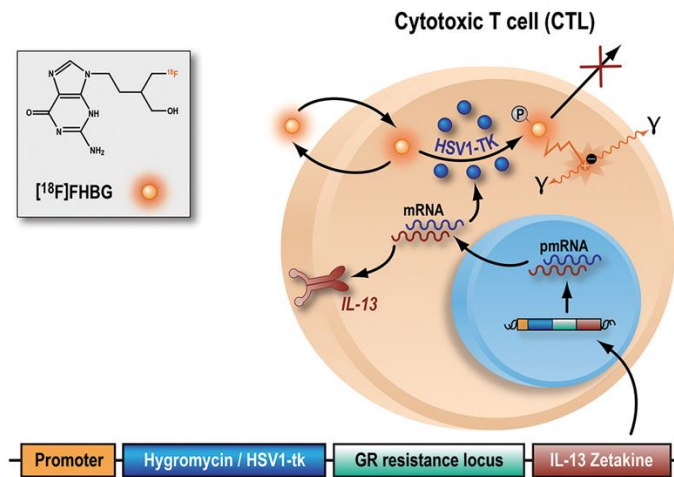


3. TEP de cellules immunitaires pré-marquées

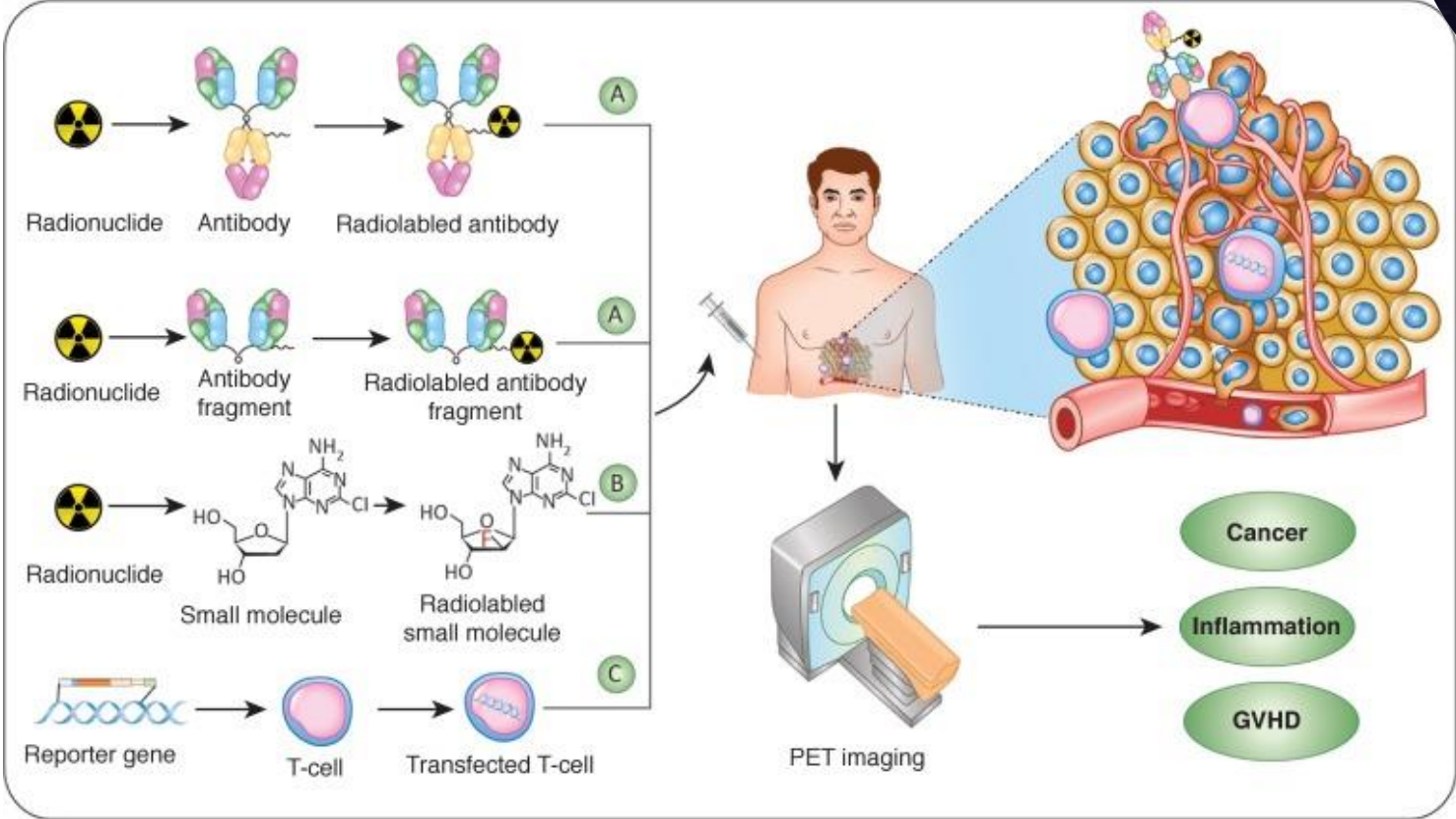
Exemple : CTL, gène rapporteur et imagerie TEP



Exemple : CTL, gène rapporteur et imagerie TEP

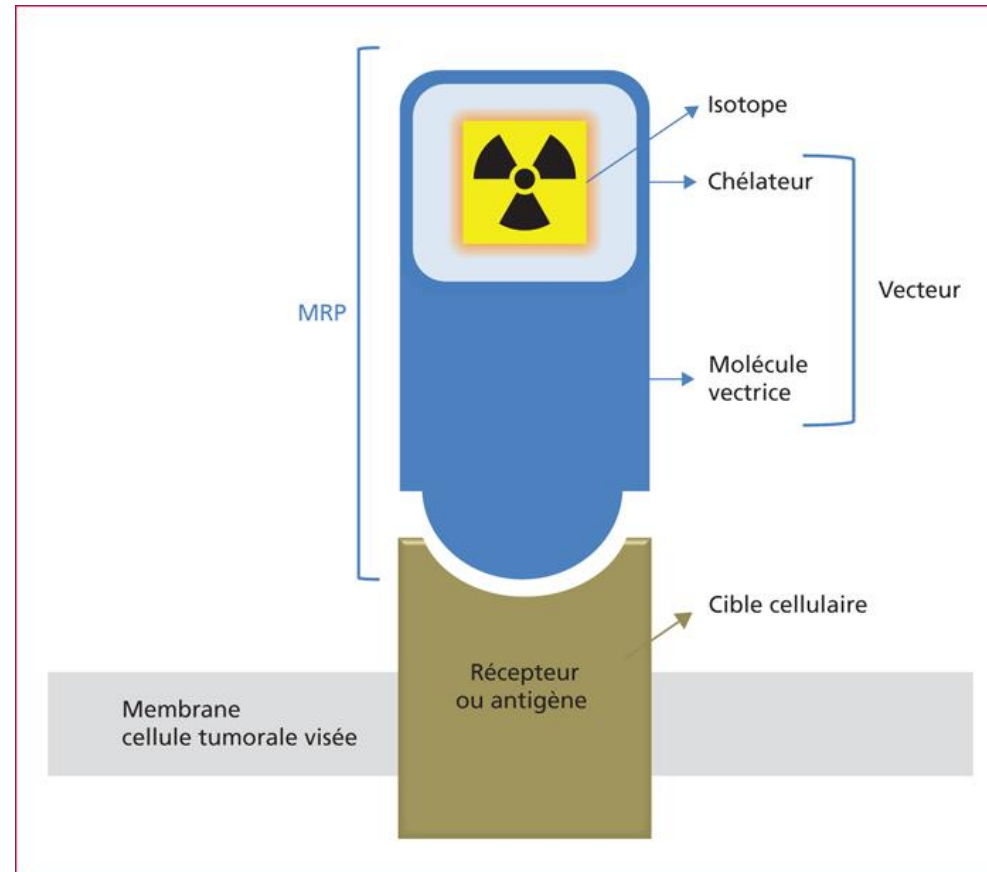


En résumé...



Radiothérapie Interne Vectorisée

Une technique de traitement du cancer qui utilise des molécules vectrices pour délivrer spécifiquement des radiations ionisantes directement aux cellules tumorales.



Sources radioactives non scellées



Radio-isotopes

Diagnostic

- **gamma** > imagerie scintigraphique: Tc-99m, I-125, In-111...
- **beta +** > imagerie du positron (PET): F18, Ga-68, Zr-89...

Thérapeutique

- **alpha**: Ra-223, Ac-225, ...
- **beta -**: I-131, Y-90, Lu177...



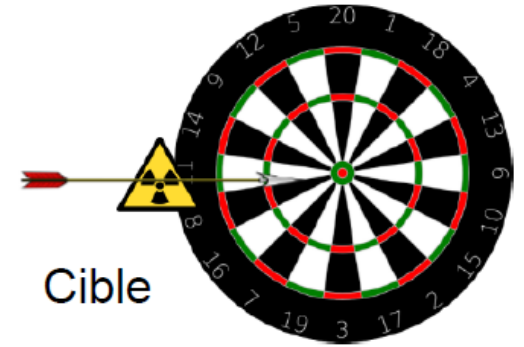
Vecteur / traceur

Vecteur / traceur

- ✓ Anticorps / fragments
- ✓ Sels
- ✓ Peptides
- ✓ Cellules
- ✓ Etc..



Médicament
radiopharmaceutique



Cible

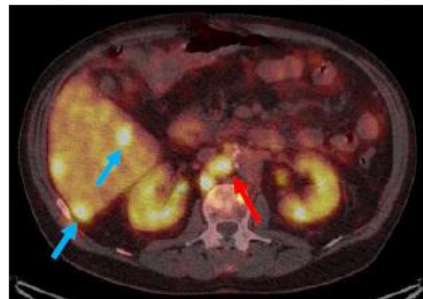
Visualisation et/ou traitement

Processus biologiques,
moléculaires, cellulaires
(métabolisme glucidique, hypoxie,
perfusion, néo-angiogenèse,
prolifération, etc...)
Récepteurs, protéines, etc...

Imagerie Pré-Thérapeutique

^{68}Ga -DOTATATE PET/CT

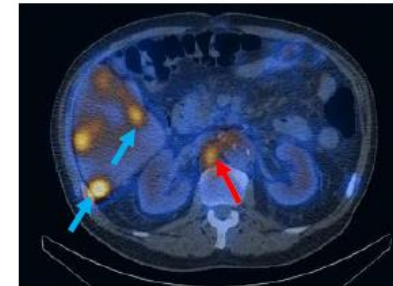
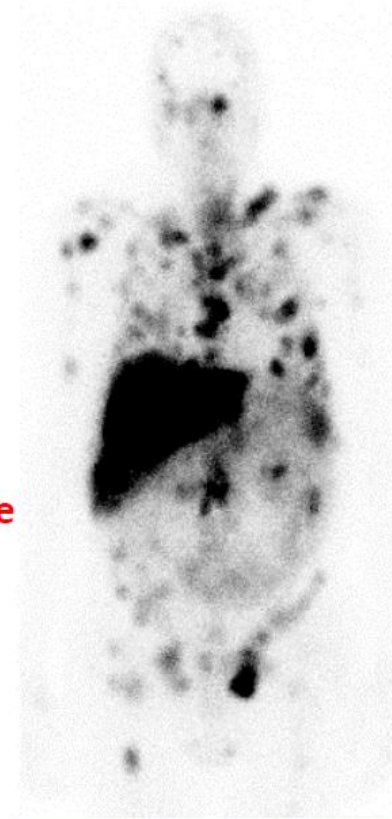
- Sélection patients
- Niveau d'expression cibles

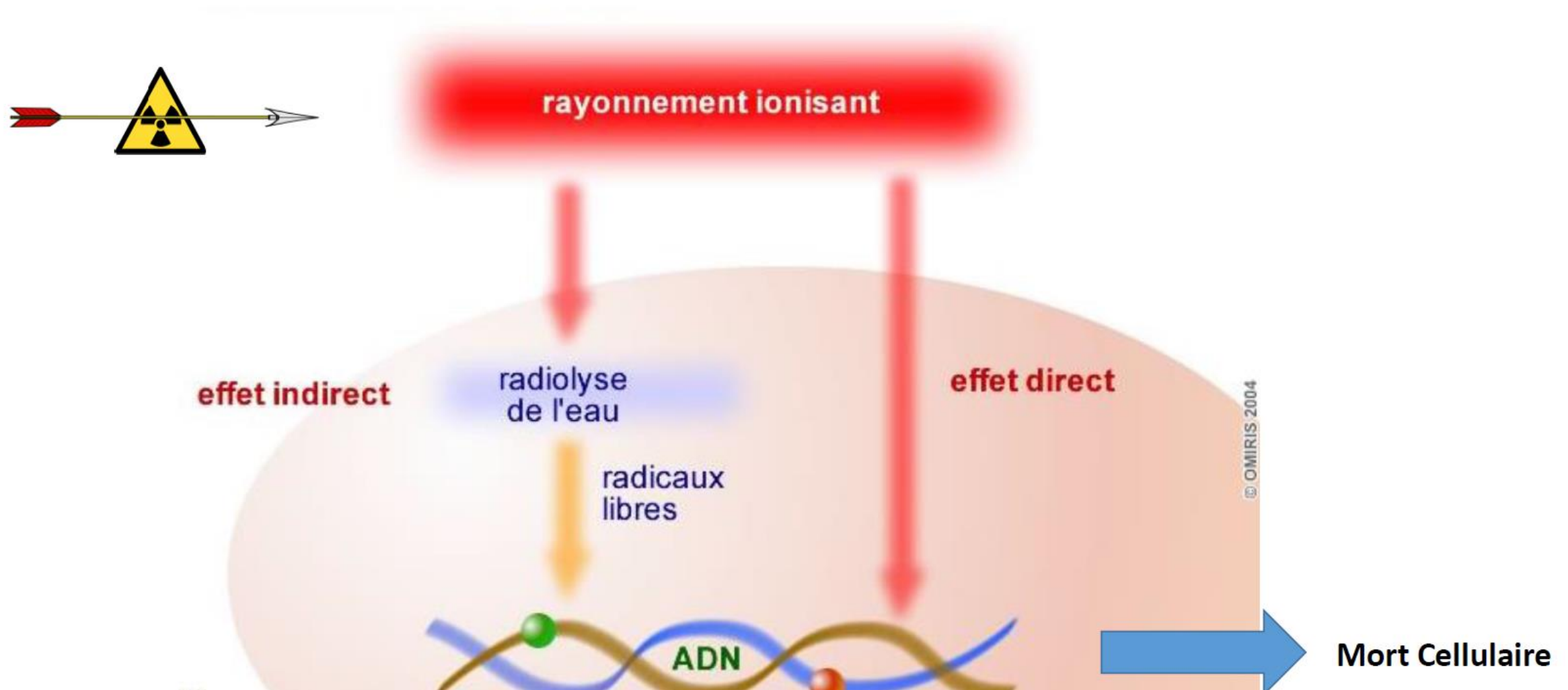


« Switch » Isotopique

^{177}Lu -DOTATATE thérapie et imagerie

- Co-émission gamma
- Pour imagerie SPECT
- Post thérapeutique





Quelques données sur la RIV en France et essais cliniques

3 essais cliniques « multiplexés »

- ^{177}Lu -PSMA / ^{177}Lu -J591 : ciblage d'un récepteur unique mais avec deux ligands différents
- ^{225}Ac -PMSA / ^{177}Lu -PSMA : multiplexage des isotopes
- ^{161}Tb -DOTATOC / ^{177}Lu -DOTATOC : multiplexage des isotopes

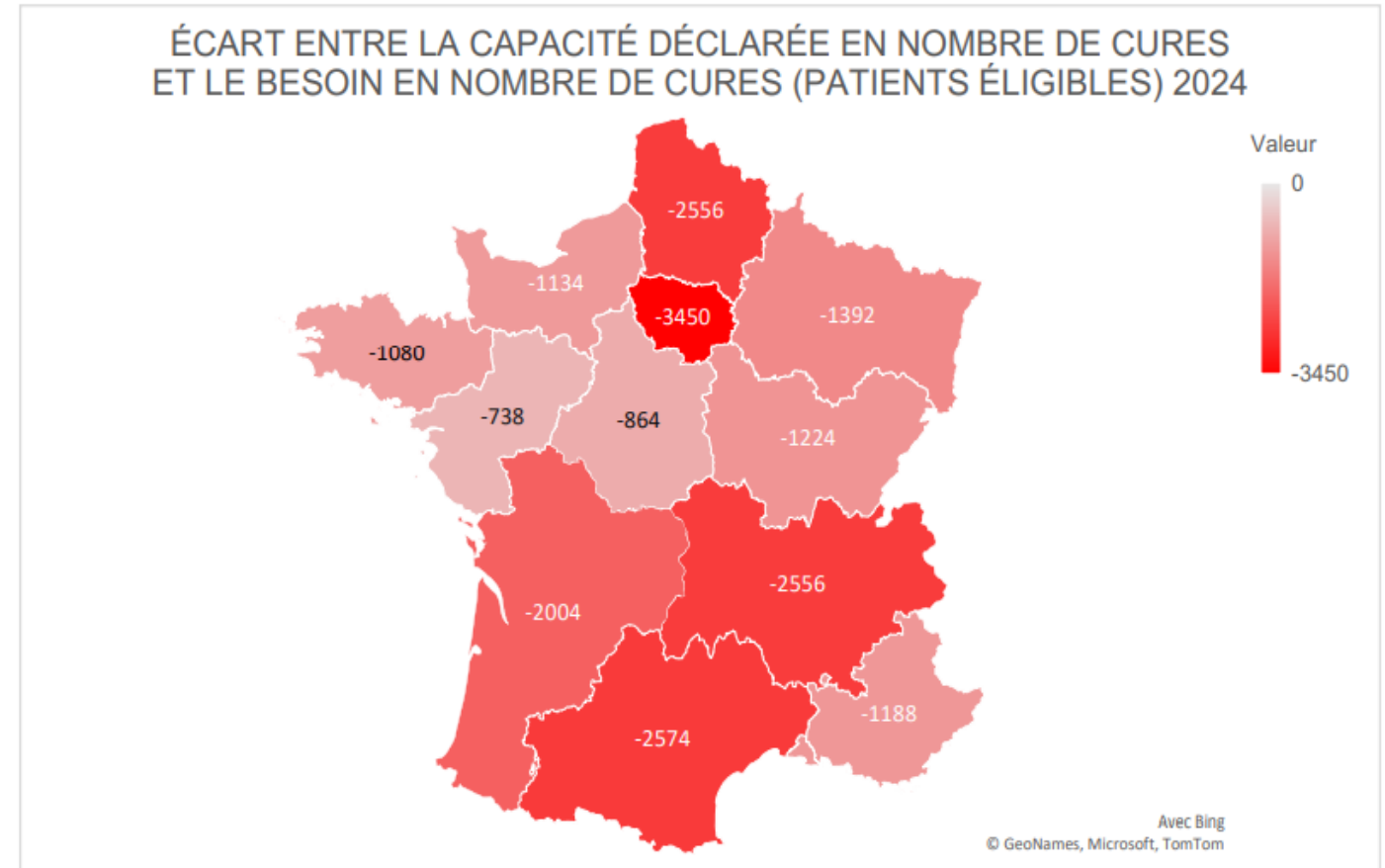
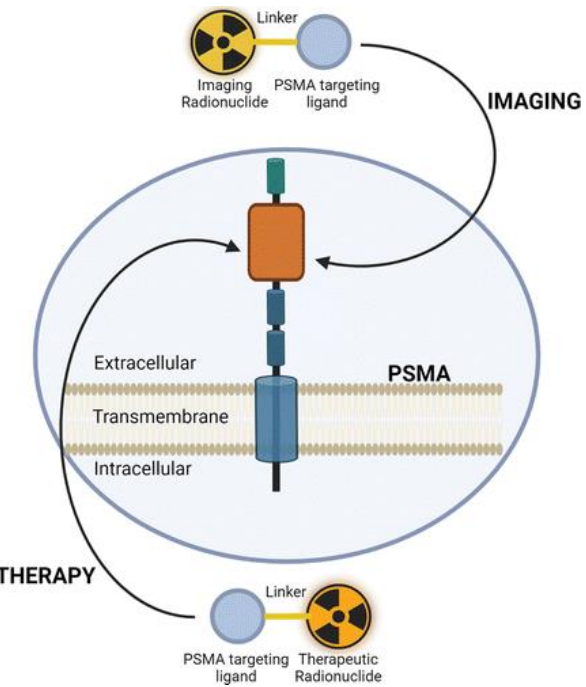


Figure 4. Écart entre la capacité déclarée en nombre de cures et le besoin en nombre de cures (patients éligibles) 2024



➔ $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$ radioligand therapy in mCRPC

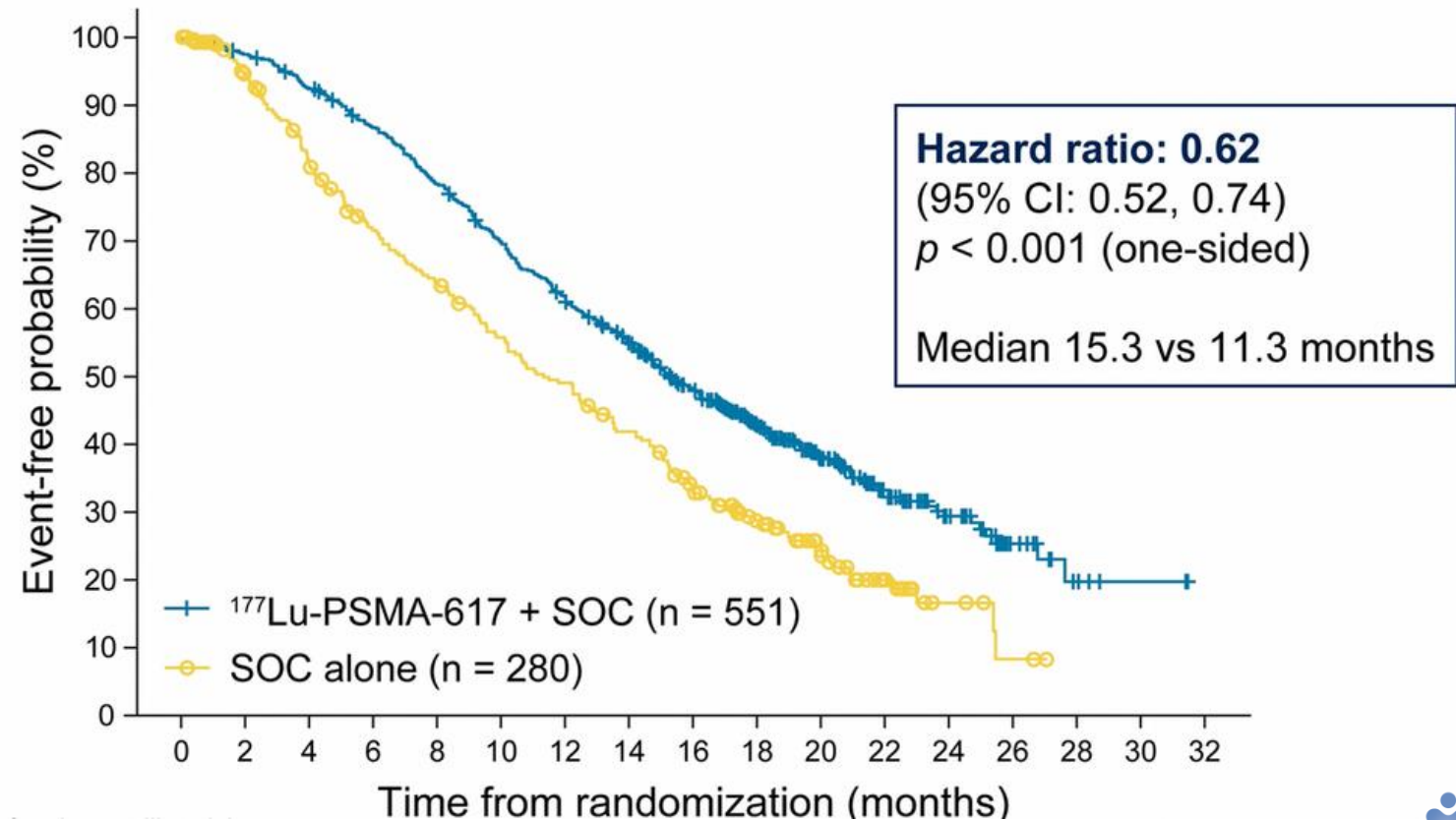
PSMA-Positive mCRPC on PET/CT with $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA}$

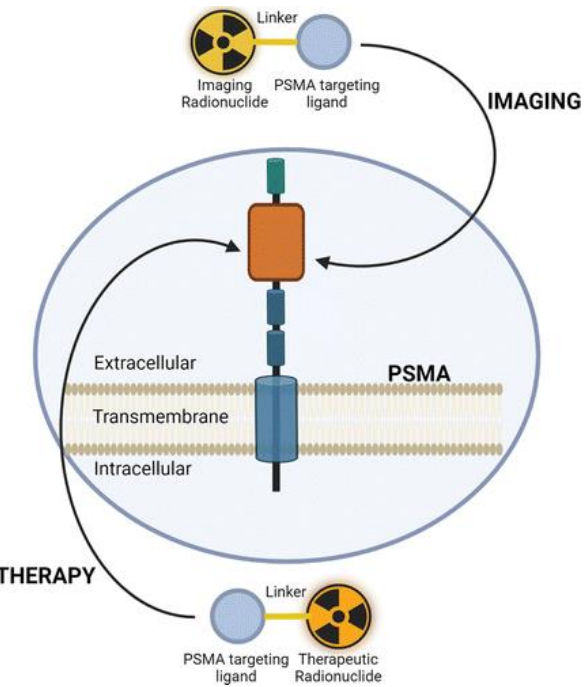


Overall therapy well tolerated

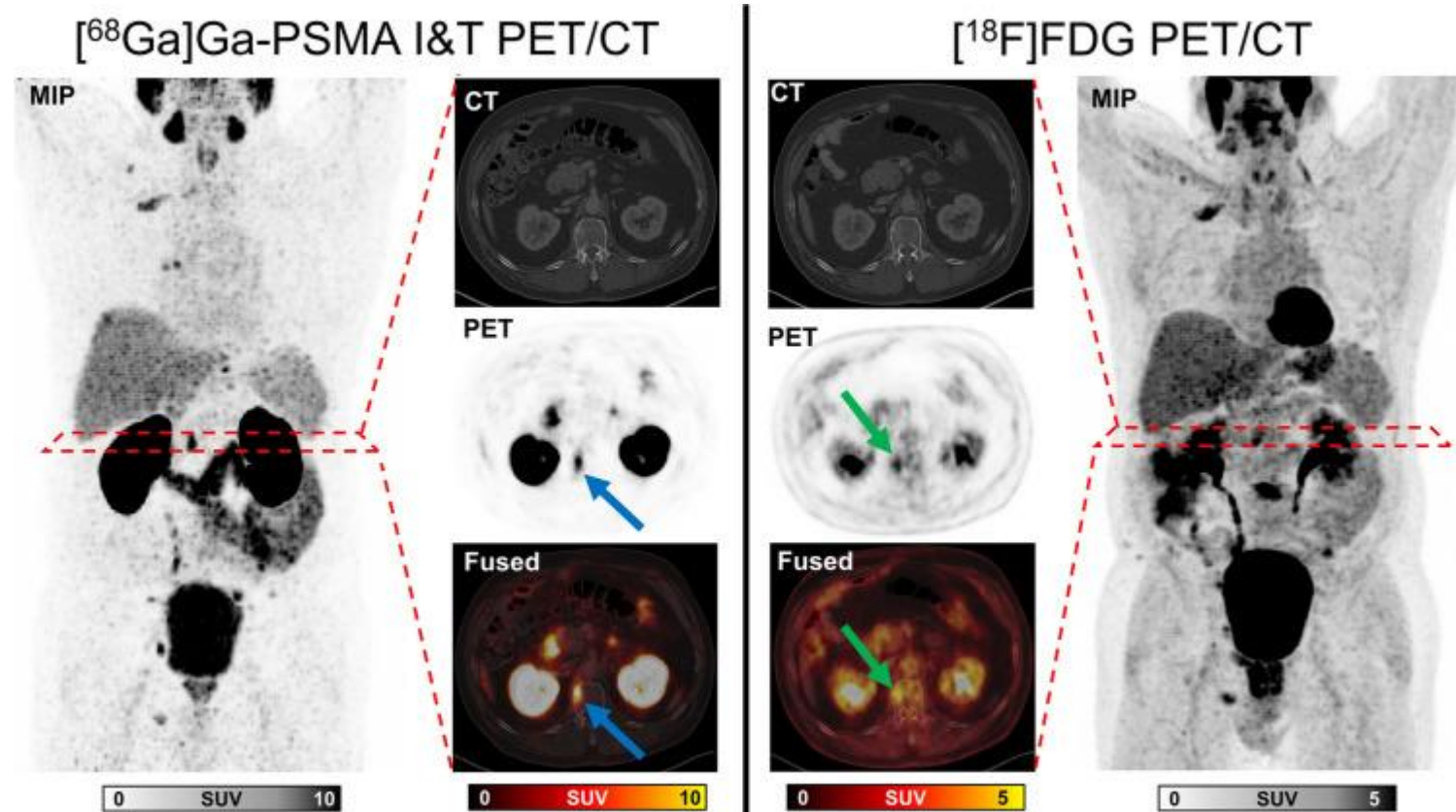


Approved by the FDA in **March 2022**
and by the European Commission in
December 2022





➔ PET imaging of PSMA is crucial for patient selection



Man eligible according to VISION criteria (VISION+) but excluded due to TheraP criteria (TheraP–)



Merci