



Contexte: Radiothérapie Interne Vectorisée

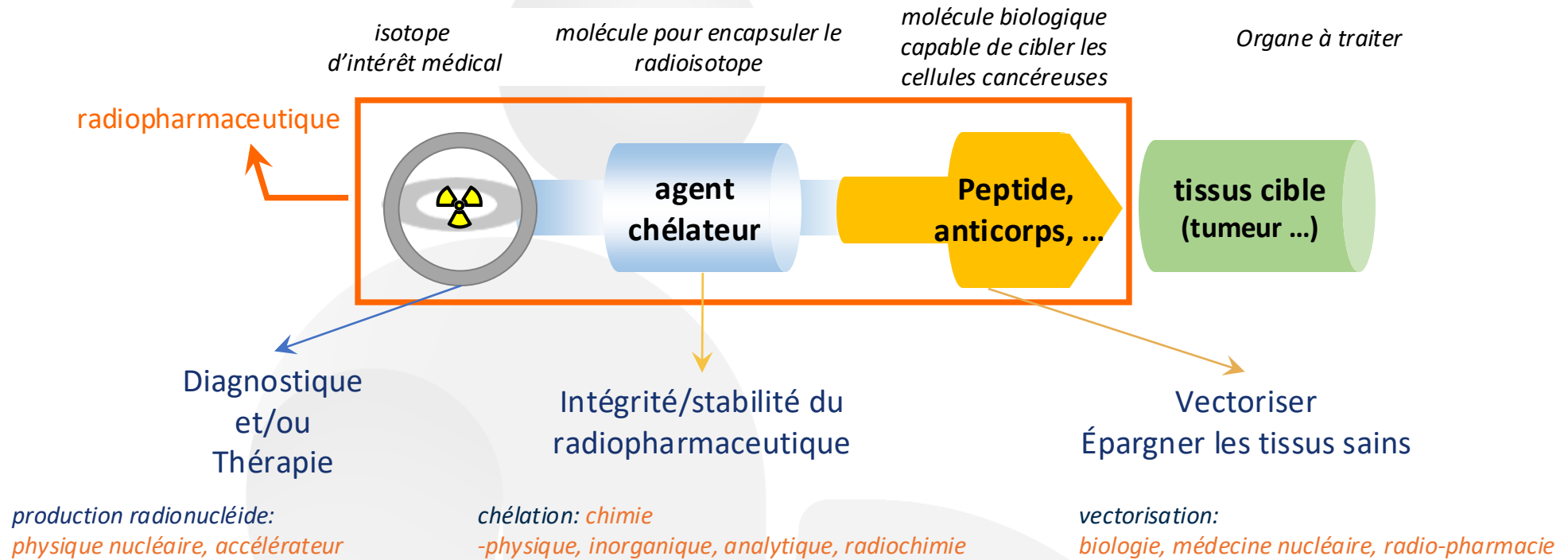
Durée: 5 ans, reconductible (?)

Objectif principal:

Développements de méthodes alternatives et complémentaires pour la RIV

Stratégie:

- Exploiter une « **vision globale** » depuis la production jusqu'aux premières études pré-cliniques.
- Etudes de « **preuves de concept** » sur différents radionucléides
 - production radionucléide: **physique nucléaire, accélérateur**
 - chélation: **chimie (physique, inorganique, analytique, radiochimie)**
 - vectorisation: **biologie, médecine nucléaire, radio-pharmacie**



La stratégie adoptée (I: les débuts du projet)

OPTIMISATION DE LA PRODUCTION

cyclotron médical

cibles isotopiques

mesure des taux de
production
des contaminants

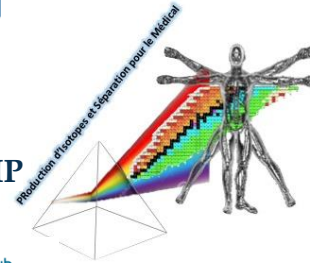
mesure des taux de
production

Thèse Morgane Boutecelet



anr

© 21-CE19-0037 - TTRIP
agence nationale
de la recherche



NUCLEAR PHYSICS INSTITUTE CAS
public research institution

IRSN
INSTITUT DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

accord cadre CNRS-IRSN
contrat n°259270

NOUVEAUX LIGANDS, COMPLEXATION ET VECTORISATION AVEC DES ANTICORPS

développement molécule organique

étude de complexation
(élément naturel)

stabilité thermodynamique

Études avec l'élément stable

- Stabilité en milieu physiologique
- Cytotoxicité



imagerie SPECT
e⁻ AUGER

Tb 155
-71290 (12)

5.32 d
3/2+
γ 87.105 180.567 185
161.149 45.367...

Tb 161
-67472 (3)

6.5936 d
3/2+
β 0.59 0.46 0.400...
γ 26.49 75.37 27.88
103.106 77 77...
0.956

thérapie β⁻

imagerie TEP

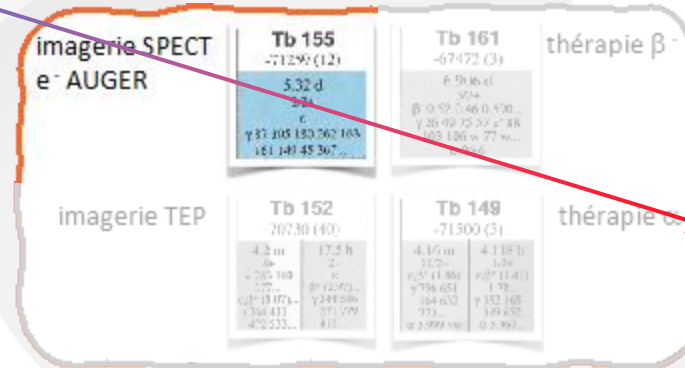
Tb 152
-70730 (40)

4.2 m
5+
α 2.26 168
0.00... 0.00...
γ 11.07... 124.1586
134.411 171.779
470.533... 411...

Tb 149
-71500 (5)

4.15 m
11/2-
α 0.51 14.84
0.736 651
1.78
164.602 γ 352.165
713... 149.632
0.3999 186 0.3.962

thérapie α

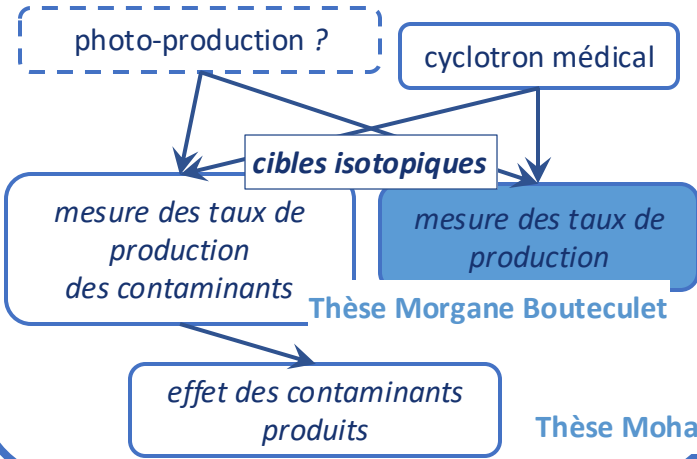


production de nouveaux radionucléides

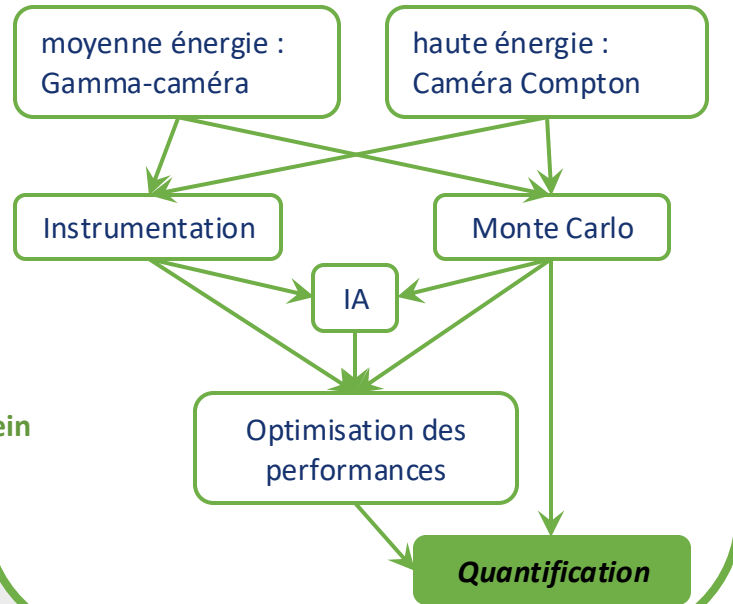
Bio-distribution et dosimétrie

La stratégie adoptée (III: perspectives à 5 ans ...)

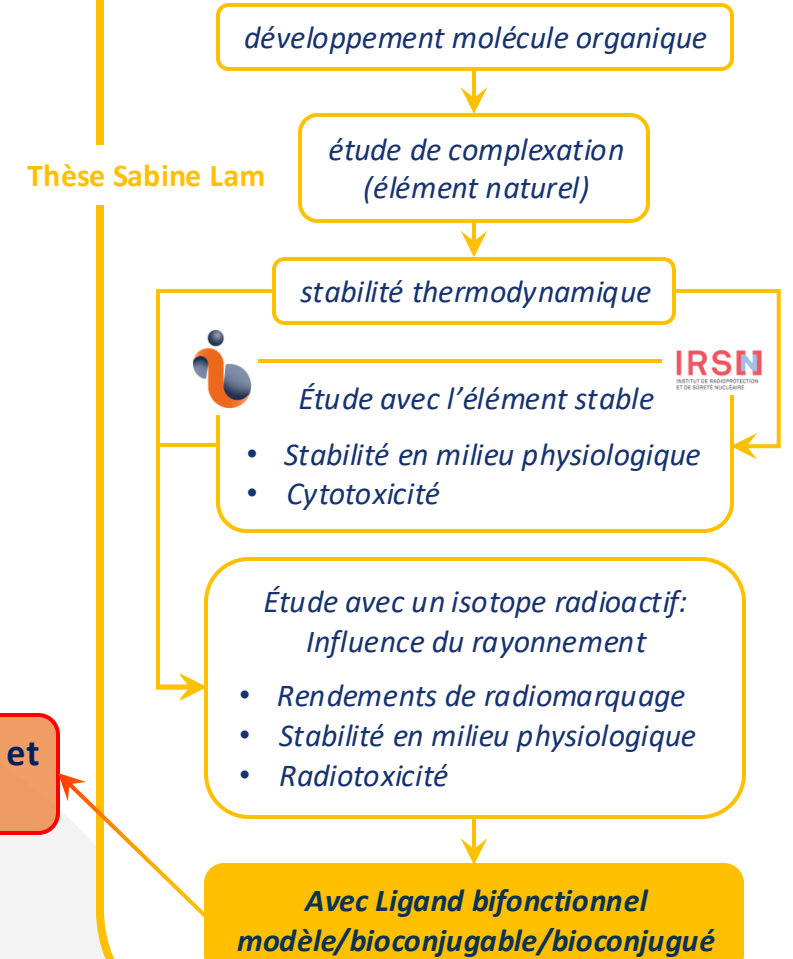
OPTIMISATION DE LA PRODUCTION



IMAGERIE POUR LA DOSIMÉTRIE



NOUVEAUX LIGANDS, COMPLEXATION ET VECTORISATION AVEC DES ANTICORPS



Enjeux méthodologiques

production de nouveaux radionucléides

Enjeux cliniques

nouveaux radio-pharmaceutiques efficaces

Bio-distribution et dosimétrie

Amélioration dosimétrie clinique

Les acteurs actuels

OPTIMISATION DE LA PRODUCTION



IMAGERIE POUR LA DOSIMÉTRIE



NOUVEAUX LIGANDS, COMPLEXATION ET VECTORISATION AVEC DES ANTICORPS



Enjeux
méthodologiques

production de
nouveaux radionucléides

Enjeux cliniques

nouveaux
radio-pharmaceutiques efficaces

Bio-distribution et
dosimétrie

Amélioration dosimétrie clinique

Avec Ligand bifonctionnel
modèle/bioconjugué/bioconjugué



Mise en œuvre pour les 3 ans à venir

OPTIMISATION DE LA PRODUCTION

photo-production ?

mesure des taux de production

FINALISATION des études des ^{155}Tb et ^{161}Tb

Etude du ^{43}Sc (imagerie PET) non pollué par le ^{44}Sc
 $^{43}\text{Ca}(p,n)^{43}\text{Sc}$, $^{44}\text{Ca}(p,2n)^{43}\text{Sc}$, ou $^{46}\text{Ti}(p,\alpha)^{43}\text{Sc}$

- Cibles SIDONIE : Études de rendement de la source
- Mesures des sections efficaces
- Qualité de l'image % taux de pollution ?

CONSTRUCTION EN COURS

production de nouveaux radionucléides

IMAGERIE POUR LA DOSIMÉTRIE

moyenne énergie :
Gamma-caméra

Thidos et évolutions
(^{131}I , ^{177}Lu , ^{225}Ac)

A CONSTRUIRE

haute énergie :
Caméra Compton

$^{44}\text{Sc} \rightarrow$ imagerie PET
 γ de 1 MeV
 ^{212}Pb , ^{211}At

Quantification

NOUVEAUX LIGANDS, COMPLEXATION ET VECTORISATION

vecteur anticorps

autre vecteur

^{155}Tb et ^{161}Tb $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$

FINALISATION

A CONSTRUIRE

A CONSTRUIRE

Bio-distribution et dosimétrie

imagerie TEP

$\text{Sc } 44$	
-37815.8 (18)	3.97 h
58.61 h	6+
↓ 271	β^+ 1.471 MeV
6	γ 1157
γ 1002	1499
1126 1157	2656...

$\text{Sc } 47$	
-44331.6 (21)	3.3492 d
7/2-	β^- 0.439 0.6003
	γ 159

thérapie β^-

imagerie TEP

$\text{Sc } 43$	
-36187.6 (19)	3.891 h
7/2-	β^+ 1.20 0.82 MeV
γ 373 1931 w 1558 vw	593 vw 1338 vw

imagerie SPECT e AUGER

$\text{Tb } 155$	
-71259 (12)	5.32 d
6+	β^- 0.052 0.46 0.590...
γ 87 200 190 262 167	651 148 85 267

$\text{Tb } 161$	
-69492 (3)	6.906 d
7/2-	β^- 0.52 0.46 0.590...
γ 20 09 75 27 2 38	100 105 67 77 6...

thérapie β^-

imagerie TEP

$\text{Tb } 152$	
-70750 (10)	4.2 a
6+	β^- 0.052 0.46 0.590...
γ 30 0 27	134 0 27

$\text{Tb } 149$	
-71500 (5)	4.11 h
6+	β^- 0.052 0.46 0.590...
γ 30 0 27	134 0 27

thérapie α





Thème: Radiothérapie Interne Vectorisée

Durée: 5 ans, (renouvelable ?)

Objectif principal:

Enjeux cliniques:

production de nouveaux radiopharmaceutiques efficaces
Amélioration de la dosimétrie clinique

Enjeux méthodologiques:

production de nouveaux radionucléides

→ Production de radioisotopes: ^{155}Tb , ^{43}Sc

Mesures de la biodistribution et dosimétrie

→ Imagerie: Compton, γ de moyenne énergie

→ Chimie:

- préparation d'analogues bioconjuguables avec 155 et ^{161}Tb
- stabilité des complexes et cytotoxicité *in vitro* et *in vivo*

Partenaires IN2P3: IJCLab (Ganil, Subatech)

Partenaires CNRS hors IN2P3:

ICMub-Dijon et IC-UNISTRA-Strasbourg (INC)

Partenaires hors CNRS:

NPI-Cas-République Tchèque, IRSN, CHUV-Lausanne,
CHU-Bordeaux, SYNDIVIA (Startup), CHU-Cochin



Thème: Radiothérapie Interne Vectorisée

Durée: 5 ans, (renouvelable ?)

Objectif principal:

Enjeux cliniques:

production de nouveaux radiopharmaceutiques efficaces
Amélioration de la dosimétrie clinique

Enjeux méthodologiques:

production de nouveaux radionucléides

→ Production de radioisotopes: ^{155}Tb , ^{43}Sc

Mesures de la biodistribution et dosimétrie

→ Imagerie: Compton, γ de moyenne énergie

→ Chimie:

- préparation d'analogues bioconjuguables avec 155 et ^{161}Tb
- stabilité des complexes et cytotoxicité *in vitro* et *in vivo*

Partenaires IN2P3: IJCLab (Ganil, Subatech)

Partenaires CNRS hors IN2P3:

ICMub-Dijon et IC-UNISTRA-Strasbourg (INC)

Partenaires hors CNRS:

NPI-Cas-République Tchèque, IRSN, CHUV-Lausanne,
CHU-Bordeaux, SYNDIVIA (Startup), CHU-Cochin

Stratégie à long terme :

- Exploiter une « vision globale » depuis la production jusqu'aux premières études pré-cliniques.
- Etudes de preuves de concept avec différents radionucléides/ligands/vecteurs

Livrables à 3 à 5 ans: A affiner après les discussions !

→ **Imagerie pour la dosimétrie:**

- 2025: Evaluation caméra THIDOS pour d'autres isotopes ($E_\gamma \sim 300 \text{ keV}$?)
- 2026: Adaptation THIDOS pour planification thérapeutique des maladies thyroïdiennes à ^{123}I (Hôpital Cochin)
- 2027: Simulations MC et nouvelles approches instrumentales pour Caméra Compton et 3-gamma à haute énergie

→ **^{155}Tb (SPECT)+ ^{161}Tb (β^-) :**

- 2026: fin de l'optimisation ^{155}Tb (SPECT)+ ^{161}Tb (β^-)
→ cancers prostate (évaluation *in vitro* et *in vivo* de 2 immunoconjugués radiomarqués au ^{161}Tb pour le traitement du mRCP - metastasized castration-resistant prostate cancer)

→ **^{43}Sc (PET) :**

- 2027: optimisation de la production du ^{43}Sc (PET)
→ cancer de la prostate – comparaison avec le ^{68}Ga

→ **Radiothérapie α**

- 2027-2028: chimie de complexation de ^{230}U - ^{226}Th

Merci !