



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE PAR RADIO-
LIGAND : LES CONTRAINTES INDUSTRIELLES POUR UNE
APPROCHE THERANOSTIQUE**

Présenté par Alix AUTER

Soutenu le 10 octobre 2023 devant le jury constitué de

Pr. Line Bourel , Présidente

Dr. Maria Vittoria Spanedda, Directrice de thèse

Pr. Maxime Lehmann et Dr. Gaëlle Aubertin Kirch, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen :	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant :	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR**Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Bio galénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serq	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémo-informatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAEHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Serqio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimio-génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Remerciements

Je tiens à adresser mes remerciements sincères aux membres du jury,

À Madame Maria Vittoria Spanedda,

Je souhaite vous remercier pour m'avoir conseillée et guidée tout au long de la rédaction de ma thèse. Votre disponibilité et vos conseils avisés m'ont été précieux.

À Madame Line Bourel,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur Maxime Lehmann,

Vous avez accepté spontanément de juger et de rapporter mon travail. Je suis honorée de vous avoir dans mon jury.

À Madame Gaëlle Aubertin Kirch,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ton expertise en radiopharmacie est très précieuse pour mon travail. Je suis honorée d'avoir pu te rencontrer lors de notre formation à Bâle, ce fut une très belle rencontre et expérience.

À mes collègues,

Je souhaite remercier l'ensemble de mes collègues d'AAA Novartis qui m'ont permis de mieux connaître l'univers fascinant des radiopharmaceutiques.

À mes amis,

Angélique, Antoine, Ariane, Audrey, Augustin, Chloé K., Chloé S., Gaëlle, Julien, Louis, Luc, Mélanie et tous les autres qui ont été d'un soutien sans faille durant ces années de pharmacie, qui le restent et le resteront encore, je l'espère, très longtemps. La page de l'université se ferme, mais une autre s'ouvre.

À mes parents,

Vous m'avez soutenue, encouragée et accompagnée durant toutes mes études. Merci de me soutenir dans mes passions et de m'avoir transmis les valeurs du travail.

À ma sœur,

Merci d'être derrière moi et de t'occuper de nos animaux quand j'en ai besoin.

À mon frère,

Malgré ton handicap qui t'empêche de t'exprimer, je sais que tu me soutiens.

À Damien,

Merci de me soutenir dans toutes les épreuves de la vie. Je sais qu'il y en aura d'autres, et je suis comblée de t'avoir à mes côtés pour les surmonter ensemble. Tu es mon rayon de soleil.

Table des matières

I.	Introduction	11
II.	Le cancer de la prostate	12
a.	Épidémiologie.....	13
i.	Incidence en quelques chiffres	13
ii.	Facteurs de risques.....	13
	Variations géographiques et ethniques	13
	Variation avec l'âge.....	14
	Dispositions génétiques	14
	Facteurs hormonaux et de croissance	15
	Alimentation et autres facteurs	15
iii.	Causes et prévention.....	15
b.	Symptomatique	16
i.	Symptômes	16
c.	Diagnostic	17
i.	Mesure du PSA.....	17
ii.	Le toucher rectal	18
d.	Traitements	19
i.	Prostatectomie radicale.....	23
ii.	Curiethérapie	24
iii.	Radiothérapie externe	25
iv.	Hormonothérapie	26
v.	Chimiothérapie	29
vi.	Inhibiteur de PARP.....	29
III.	L'intérêt de l'approche théranostique par radio-ligand	30
a.	Introduction à la radioactivité.....	31
i.	Les types de rayonnements.....	31
ii.	Les unités de mesure.....	32
iii.	L'effet de la radioactivité sur les cellules.....	33
b.	Diagnostic par Tomographie à émission de positrons ou Tomographie par émission de photons uniques	34
i.	Principe de la tomographie	34
ii.	Synthèse du traceur.....	35

iii.	Visualisation	36
iv.	Diagnostic du cancer de la prostate	37
c.	Traitement par radio-ligand Lu-PSMA	40
i.	L'antigène spécifique de la membrane prostatique	40
	Le lutécium	43
	Structure chimique du ^{177}Lu -PSMA-617	44
ii.	Mécanisme d'action.....	45
iii.	Limites du traitement et effets indésirables.....	47
IV.	Contraintes industrielles de production du radio-ligand pour le circuit pharmaceutique.....	47
a.	Développement.....	47
i.	Études cliniques.....	47
b.	Production.....	49
i.	La production des sources de lutécium.....	49
ii.	Synthèse et purification par chromatographie : Substance active	50
iii.	Dispensation et formulation en milieux stérile : Médicament.....	53
iv.	Étiquetage	53
v.	Mesure du taux de radioactivité.....	54
c.	Contrôle	55
i.	Dosimétrie	55
ii.	Stérilité.....	55
d.	Approvisionnement	56
i.	Réception des sources.....	56
ii.	Dispensation aux pharmacies hospitalières	56
V.	Conclusion	59

Liste des abréviations

Abréviation	Mot ou expression
¹⁷⁷ Lu	Lutécium 177
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRCA2	Breast Cancer 2 – Cancer du sein 2 - Gène humain qui appartient à une classe de gènes suppresseurs de tumeur
CCM	Chromatographie sur couche mince
HOXB13	Homéobox B13 - Marqueur spécifique et sensible des cellules prostatiques
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LH-RH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone - Hormone qui assure le contrôle des hormones sexuelles
Mx	Métastase de stade x
Nx	Node – Ganglion lymphatique atteint au stade x
PSA	Prostate Specific Antigen – Antigène spécifique de la prostate
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen - Antigène spécifique de la membrane prostatique
TEMP	Tomographie par émission de photons uniques
TEP	Tomographie par émission de positrons
Tx	Tumeur au stade x
UICC	Union internationale contre le cancer

Liste des figures

Figure 1 : Localisation de la prostate dans l'appareil génital masculin	12
Figure 2: Le surdiagnostic du cancer de la prostate	16
Figure 3 : Hypertrophie de la prostate	17
Figure 4 : Bilan de la classification TNM	21
Figure 5: La prostatectomie radicale	24
Figure 6 : Déroulement d'un traitement par Curiethérapie	25
Figure 7: La radiothérapie	26
Figure 8: Le fonctionnement de l'hypophyse chez l'homme	27
Figure 9: Le fonctionnement des analogues et antagonistes de la LH-RH	28
Figure 10 : Le docétaxel	29
Figure 11 : Mécanisme d'action des poly(ADP-ribose) polymérase (PARP)	30
Figure 12 : Une approche théranostique ciblant le PSMA	31
Figure 13 : Les différents types de rayonnements	32
Figure 14 : lésion de l'ADN par irradiation direct ou indirect	34
Figure 15: Le fonctionnement d'un cyclotron	35
Figure 16: Utilisation du TEP combiné au scanner	37
Figure 17: Structure du glutamate carboxypeptidase II	41
Figure 18: Les voies de signalisation induites par liaison au PSMA	43
Figure 19 : Structure moléculaire du ^{177}Lu -PSMA-617	45
Figure 20 : Fixation du ^{177}Lu -PSMA-617 dans le site de liaison	45
Figure 21 : Fixation du ^{177}Lu -PSMA-617 à sa cible	46
Figure 22 : Mécanisme d'action du ^{177}Lu -PSMA-617 et autres thérapies agissant sur le PSMA	46
Figure 23 : Production du ^{177}Lu par irradiation du ^{176}Lu ou ^{176}Yb	50
Figure 24 : Chambre blindée de confinement des rayonnements nucléaires communément appelées « hot cell »	51
Figure 25 : Mécanisme d'action de la synthèse du ^{177}Lu -PSMA-617	52
Figure 26 : Le marquage des colis contenant des produits radiopharmaceutiques	54
Figure 26 : Les différents possibilités de combinaisons radionucléidiques thérapeutiques	61
Figure 27: Vue d'ensemble des thérapies existantes agissant sur le cancer de la prostate et les métastases à distance	62

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des Tumeurs primitives TNM	20
Tableau 2: Classification de l'atteinte ganglionnaire TNM	20
Tableau 3: Classification des métastases à distance TNM	20
Tableau 4: Classification de L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (7)	22
Tableau 5 : Tableau présentant le nombre moyen de liaisons de tout type, induites par une dose absorbée de 1 Gy par noyau.	33
Tableau 6: Les différents type de ligands du PSMA disponibles pour le diagnostic TEP	39
Tableau 7: Les recommandation EAU-EANM-ESTRO-ESURSIOG d'utilisation du TEP/ TEMP pour diagnostic du cancer de la prostate en fonction du stade clinique de la maladie	40
Tableau 8 : Étiquetage des colis selon le débit de dose au contact du colis	54

I. Introduction

L'incidence croissante du cancer de la prostate a conduit à l'émergence de nouvelles approches améliorées en matière de diagnostic, d'imagerie et de thérapies. Le dosage du PSA et les examens cliniques ont permis une prise en charge rapide des patients, tandis que les techniques de radiographie, de tomographie et de scintigraphie ont amélioré la visualisation de l'étendue du cancer et confirmé sa réceptivité au traitement.

En termes de thérapie, la prostatectomie reste le traitement de référence du cancer de la prostate, et selon son étendue, il peut être complété par une radiothérapie avec hormonothérapie, une curiethérapie ou, dans les cas plus avancés, une chimiothérapie. Outre l'aspect thérapeutique, les cliniciens font face au défi d'estimer si le traitement proposé est nécessaire en considérant les années de vie gagnées, car ces traitements sont lourds et ont un impact important sur la vie du patient.

Heureusement, de nouvelles thérapies moins contraignantes émergent pour les cancers métastatiques résistants à la castration, en particulier ceux qui sont positifs au PSMA. C'est le cas de la thérapie par radio-ligands ciblant le PSMA. Ces thérapies ciblent spécifiquement le récepteur PSMA, surexprimé à la surface des cellules cancéreuses. Après internalisation, elles libèrent le radionucléide instable qui se désintègre et irradie les cellules à courte portée, entraînant la mort cellulaire. On parle de théranostique car le diagnostic par tomographie utilisant le même ligand PSMA que la thérapie permet de confirmer la liaison du ligand aux récepteurs et l'efficacité du traitement si le cancer se stabilise après le diagnostic (susceptibilité à l'irradiation). Après l'administration, l'efficacité du traitement peut être suivie par tomographie sans injection supplémentaire de radio-traceur.

L'industrie pharmaceutique a dû s'adapter à la production de ces thérapies non-conventionnelles impliquant la radioactivité, ce qui représente une contrainte supplémentaire en termes de sécurité et d'approvisionnement. Les travailleurs sont exposés à un risque d'irradiation et le produit doit être livré aux hôpitaux le plus rapidement possible car la radioactivité décroît avec le temps.

Cette thèse dresse un état des lieux des différents traitements du cancer de la prostate existants sur le marché, en mettant l'accent sur la thérapie par radio-ligand ^{177}Lu -PSMA-617, son mode d'action et les contraintes de production qui y sont associées.

a. Épidémiologie

i. *Incidence en quelques chiffres*

En France métropolitaine, 50400 nouveaux cas ont été recensés en 2018, avec un âge médian au diagnostic en 2018 de 68 ans. On a recensé 8100 décès la même année, avec un âge médian au décès de 83 ans. La prévalence est estimée à 643156 personnes en 2017.

Il s'agit du premier cancer masculin devant le cancer du poumon et du côlon-rectum. Il représente 25% de l'ensemble des cancers chez les hommes et survient dans environ 66% des cas chez les personnes de plus de 65 ans.(3)

Dans 97% des cas, il s'agit d'un adénocarcinome qui se développe à partir des cellules de la glande. Les autres formes représentent 3% et sont donc des formes rares. L'adénocarcinome se forme lorsque des mutations génétiques surviennent sur les cellules glandulaires, altérant leur fonctionnement.

ii. *Facteurs de risques*

Plusieurs facteurs de risque sont à prendre en compte, des risques avérés, suspectés et environnementaux. On observe une incidence du cancer de la prostate plus forte selon les pays, l'origine ethnique et notamment l'âge. (4)

Variations géographiques et ethniques

Dans le monde, l'incidence la plus élevée se trouve aux États-Unis et au Canada, notamment dans la population afro-américaine, avec une prévalence de plus de 30 % par rapport aux Américains caucasiens.

À l'opposé, l'incidence la plus basse est observée en Inde, en Chine et au Japon.

La France se situe à un taux intermédiaire entre les pays d'Asie et les États-Unis, avec une incidence de 56,4 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes. Dans les départements d'outre-mer comme la Guadeloupe, le taux d'incidence serait proche de celui des populations afro-américaines. Ces variations pourraient s'expliquer par le rôle combiné de facteurs environnementaux et génétiques. La population d'origine asiatique vivant aux États-Unis a un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate que leurs homologues vivant en Asie, mais moindre que les caucasiens vivant aux États-Unis. Ce bilan souligne l'implication de facteurs environnementaux et génétiques dans la survenue d'un cancer de la prostate. Une différence dans

les gènes impliqués dans le métabolisme des androgènes ou dans la détoxification de facteurs carcinogènes de l'environnement pourrait expliquer ces variations dans ces populations.

Variation avec l'âge

La survenue d'un cancer de la prostate avant 50 ans est rare. L'incidence croît fortement après cet âge, avec 75 % des nouveaux cas diagnostiqués après 65 ans.

Des statistiques nord-américaines rapportent une augmentation de 1 cas sur 10 000 avant 39 ans à 1 cas sur 103 entre 40 et 59 ans, puis 1 cas sur 8 après 60 ans.

Il s'agit donc d'un problème de santé publique général.

Dispositions génétiques

Il existe des polymorphismes génétiques impliqués dans le métabolisme hormonal ou la détoxification des carcinogènes. En effet, selon le polymorphisme présent chez l'individu, il sera plus susceptible d'être protégé ou exposé aux carcinogènes.

Prenons l'exemple des carcinogènes endogènes tels que les hormones sexuelles : un polymorphisme entraînant une augmentation de la production d'hormones sexuelles ou une activité plus grande des récepteurs à cette hormone aboutira à un risque plus élevé de cancer de la prostate.

Des carcinogènes extérieurs tels que les ultraviolets ou l'alimentation ont une influence différente selon le polymorphisme génétique, déterminant une activité enzymatique de détoxification chez l'individu. Il sera plus ou moins bien protégé de la génotoxicité de ces facteurs.

Également, certaines mutations génétiques, comme HOXB13 et BRCA2, ont été associées à un risque accru de cancer de la prostate. Les mutations germinales du BRCA2 sont également associées à un mauvais pronostic et à une augmentation du risque de cancer du sein ou de l'ovaire chez les femmes. Si deux parents de premier ou deuxième degré du patient ont été diagnostiqués avec un cancer de la prostate, cela augmente également son risque de développer cette maladie. Toutefois, il est important de noter que 80% des cancers de la prostate sont sporadiques, ce qui remet en question la vulnérabilité génétique à la maladie.

En d'autres termes, c'est la combinaison des facteurs génétiques qui déterminera la plus ou moins grande susceptibilité à la maladie.

Facteurs hormonaux et de croissance

L'interaction entre les androgènes et la prostate étant avérée, les facteurs influençant les androgènes influent également sur le cancer de la prostate. Il s'agit notamment de la taille, du poids, de la calvitie du vertex ou de l'activité sexuelle. (4)

La croissance de la prostate est régulée par les androgènes notamment la testostérone et ses métabolites actifs. Les patients sécrétant beaucoup d'androgènes présentent souvent une grande taille, en raison d'un retard de soudure des cartilages de croissance épiphysaires. Ils peuvent aussi présenter une alopecie androgénique (calvitie), lié à la sécrétion de la DHT, dihydrotestostérone. L'activité sexuelle ainsi que le poids influent également sur les androgènes donc indirectement sur la prostate.

Alimentation et autres facteurs

Les études épidémiologiques ne permettent pas d'affirmer le rôle de l'alimentation dans la survenue du cancer de la prostate, compte tenu des biais possibles. Cependant, une alimentation riche en acides gras polyinsaturés pourrait avoir une incidence par les mécanismes sous-jacents impactés (augmentation du taux d'hormones sexuelles, réponse immunitaire, etc.).

À l'inverse, certains aliments joueraient un rôle protecteur, notamment ceux contenant des polyphénols (thé vert), des phyto-estrogènes (soja), du lycopène (tomates), du sélénium, de la vitamine E et de la vitamine D.

L'effet de ces aliments n'est que supposé, car il n'a pas pu être démontré par des études approfondies.

iii. Causes et prévention

Les facteurs déclenchants du cancer de la prostate ne sont pas précisément identifiés à ce jour. Son apparition aurait un lien avec l'action conjuguée de facteurs de l'environnement et de facteurs liés aux particularités génétiques et physiologiques des patients.

Aucune mesure de prévention n'a été identifiée pour réduire l'occurrence de ce cancer. En effet, deux études scientifiques internationales présentent des conclusions contradictoires sur le bénéfice du dépistage du cancer de la prostate.

Ainsi, en France et à l'étranger, le dépistage systématique du cancer par dosage de la PSA sur des sujets non symptomatiques n'est pas recommandé par les autorités de santé.

En effet, la mesure du PSA ne permet pas de distinguer les cancers agressifs. Il peut également y avoir de nombreux biais (faux négatifs ou faux positifs). En cas de résultat positif, une biopsie par échographie transrectale guidée est nécessaire, avec un risque d'infection et de saignement. Il y a

également un risque de surtraitement non nécessaire avec les effets indésirables qui s'ensuivent (Figure 2).

La HAS a publié un avis en février 2012 qui rappelle que "conformément à ses précédents avis, les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage systématique en population générale du cancer de la prostate par dosage du PSA". Il est cependant nécessaire d'identifier les patients à haut risque de développer un cancer.



Figure 2: Le surdiagnostic du cancer de la prostate

Le surdiagnostic n'est pas recommandé et plusieurs paramètres sont à prendre en compte avant de démarrer une thérapie lourde et évaluer si l'amélioration de la vie du patient sera est plus importante que les effets indésirables qui l'impacteront. (5)

b. Symptomatique

i. Symptômes

Le cancer de la prostate est un type de cancer qui reste silencieux pendant une longue période au début de son évolution. Les symptômes se manifestent généralement plus tard, sous forme de problèmes urinaires causés par la compression de l'urètre due à l'augmentation de volume de la prostate. Cependant, cette augmentation n'est pas spécifique au cancer de la prostate et peut également être causée par d'autres pathologies, notamment l'hypertrophie de la prostate (Figure 3). Les symptômes associés à cette augmentation de volume incluent une envie fréquente d'uriner, en particulier la nuit (pollakiurie), un jet d'urine faible, une sensation de vidange incomplète de la vessie, des fuites urinaires (incontinence urinaire), des infections urinaires telles que la cystite, la prostatite ou la pyélonéphrite, des difficultés ou une impossibilité d'uriner (rétention urinaire), la présence de sang dans les urines ou le sperme, des difficultés à obtenir une érection et des douleurs lors de l'éjaculation.

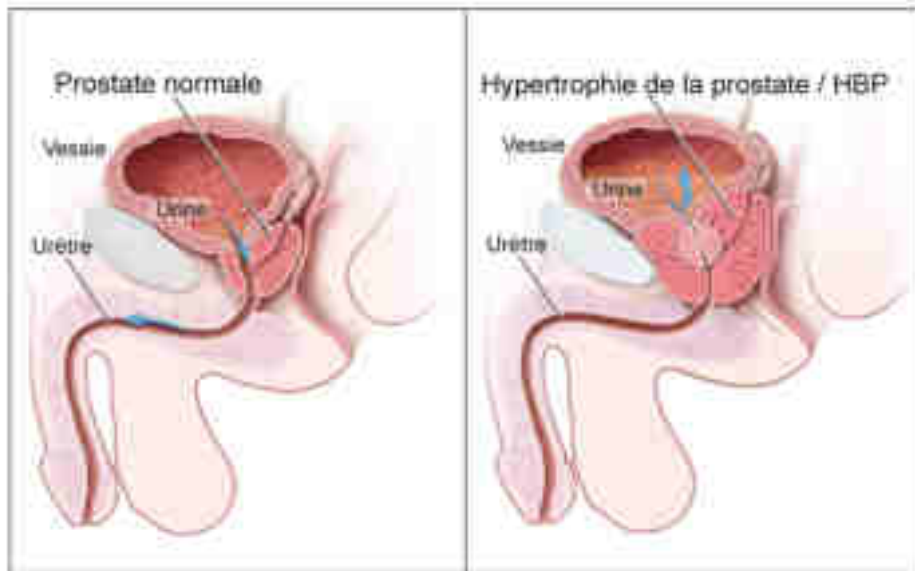


Figure 3 : Hypertrophie de la prostate

L'hypertrophie de la prostate présente des symptômes similaires à ceux du cancer avec une compression de l'urètre faisant apparaître des troubles de la miction. Cependant il s'agit d'une pathologie bénigne c'est la raison pour laquelle le bon diagnostic doit être posé pour ne pas appliquer un traitement inutile. (6)

c. Diagnostic

Le diagnostic du cancer de la prostate se fait habituellement suite à un examen préventif ou à la manifestation de symptômes.

i. *Mesure du PSA*

Le dosage du PSA sérique est une méthode courante de diagnostic du cancer de la prostate. Le PSA, ou Antigène Prostatique Spécifique, est une protéine présente dans le liquide séminal qui aide à la mobilité des spermatozoïdes. Il existe deux formes de PSA : le PSA libre et le PSA total. Le taux moyen de PSA normal chez un homme de moins de 50 ans est d'environ 2,5 ng/ml.

Cependant, bien que l'augmentation du taux de PSA soit souvent associée au cancer de la prostate, elle n'est pas spécifique à cette maladie. Un contrôle biologique à quelques semaines d'intervalle peut être nécessaire pour confirmer la suspicion de cancer.

Le diagnostic du cancer de la prostate repose souvent sur une combinaison de facteurs, notamment une élévation de la valeur du PSA sérique total, une anomalie de consistance de la prostate détectée

lors d'un toucher rectal ou, plus rarement, un examen anatomopathologique du tissu prélevé lors du traitement d'une hypertrophie bénigne de la prostate.

Néanmoins, toutes les suspicions de cancer ne nécessitent pas systématiquement une biopsie. Chez un patient asymptomatique, l'indication d'une biopsie tient compte de plusieurs facteurs, tels que l'espérance de vie du patient, son état de santé général, la valeur et l'évolution du PSA, ainsi que les préférences du patient. L'imagerie n'est pas nécessaire pour le diagnostic, mais elle peut être utile pour évaluer l'extension du cancer. L'indication et le choix des examens d'imagerie sont déterminés par l'équipe de soins spécialisée.

ii. Le toucher rectal

Les examens de dépistage du cancer de la prostate comprennent souvent un toucher rectal de la prostate, qui est recommandé pour les hommes de plus de 50 ans. L'urologue effectue cet examen en palpant la prostate à travers la paroi rectale pour détecter toute augmentation de volume, durcissement ou irrégularités à la surface de la prostate. Cependant, il convient de noter que ce type d'examen n'est pas très sensible car il ne peut détecter que les tumeurs palpables.

Après un toucher rectal de la prostate, un médecin peut également prescrire des examens complémentaires pour confirmer ou infirmer un diagnostic de cancer de la prostate. Les examens courants incluent :

- Le dosage du PSA : une augmentation de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le sang peut être un signe de cancer de la prostate, mais peut également être due à d'autres affections de la prostate.
- L'imagerie médicale : des techniques d'imagerie telles que l'échographie, la tomodensitométrie (scanner) ou l'IRM peuvent être utilisées pour visualiser la prostate et détecter des anomalies.
- La biopsie de la prostate : si des anomalies sont détectées lors de l'examen préventif ou des examens complémentaires, le médecin peut prélever des échantillons de tissu de la prostate pour les examiner au microscope et déterminer s'il y a une présence de cellules cancéreuses.

Le diagnostic final de cancer de la prostate est confirmé par l'analyse des tissus prélevés lors de la biopsie.

d. Traitements

Le choix du traitement dépend de l'étendue du cancer au moment du diagnostic.

L'étendue du cancer est évaluée par les médecins s'appuyant sur un système de classification international TN. Il est basé sur :

- La taille de la tumeur (T)
- L'atteinte des ganglions lymphatiques (N, Node qui signifie ganglion en anglais)
- La présence de métastases (M)

La lettre T est l'indicateur local de la taille et de l'extension de la tumeur primitive au niveau de la prostate. Il existe 4 stades allant de l'absence de tumeur primitive T0 à une tumeur étendue au-delà de la capsule prostatique et de la vésicule séminale T4 selon le tableau ci-dessous (Tableau 1).(7)

T	Tumeur primitive (tumeur avec le plus grand diamètre)
Tx	Tumeur primitive non évaluée
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur non détectable par toucher ou par imagerie <ul style="list-style-type: none">• T1a : tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué (la découverte est réalisée au cours d'une ablation d'adénome),• T1b : tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué,• T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux des PSA
T2	Tumeur limitée à la prostate <ul style="list-style-type: none">• T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins,• T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre en totalité les 2 lobes,• T2c : tumeur atteignant les 2 lobes
T3	Tumeur étendue au-delà de la capsule prostatique <ul style="list-style-type: none">• T3a : extension extra capsulaire uni- ou bilatérale, incluant l'extension au col vésical,• T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale.
T4	Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales : vessie, sphincter, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne

Tableau 1: Classification des Tumeurs primitives TNM

La lettre N est l'indicateur du nombre et du volume des nodes ou ganglions lymphatiques atteints au niveau des aires classiques du drainage lymphatique de la prostate (Tableau 2).

N	Node (ganglions lymphatiques)
Nx	Pas d'évaluation du statut ganglionnaire
N0	Aucun ganglion métastatique des aires de voisinage mis en évidence
N1	Atteinte ganglionnaire pelvienne
N1 mi	Métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

Tableau 2: Classification de l'atteinte ganglionnaire TNM

En plus de ces stades T et N, il existe également des stades M pour les métastases, qui indiquent si le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps. Les stades M0 indiquent que le cancer ne s'est pas propagé, tandis que les stades M1 indiquent que le cancer s'est propagé à des organes éloignés, tels que les os, le foie ou les poumons (Tableau 3).

M	Métastases à distance
Mx	Pas d'évaluation du statut des métastases
M0	Absence de métastases
M1	Présence de métastases à distance, quelles qu'en soient les localisations ou la taille : <ul style="list-style-type: none"> • M1a : atteinte des ganglions non régionaux • M1b : atteinte osseuse • M1c : autres sites (foie, poumon...)

Tableau 3: Classification des métastases à distance TNM

La combinaison de ces stades TNM et M permet de déterminer le stade global du cancer de la prostate et de définir le traitement le plus adapté (Figure 4).

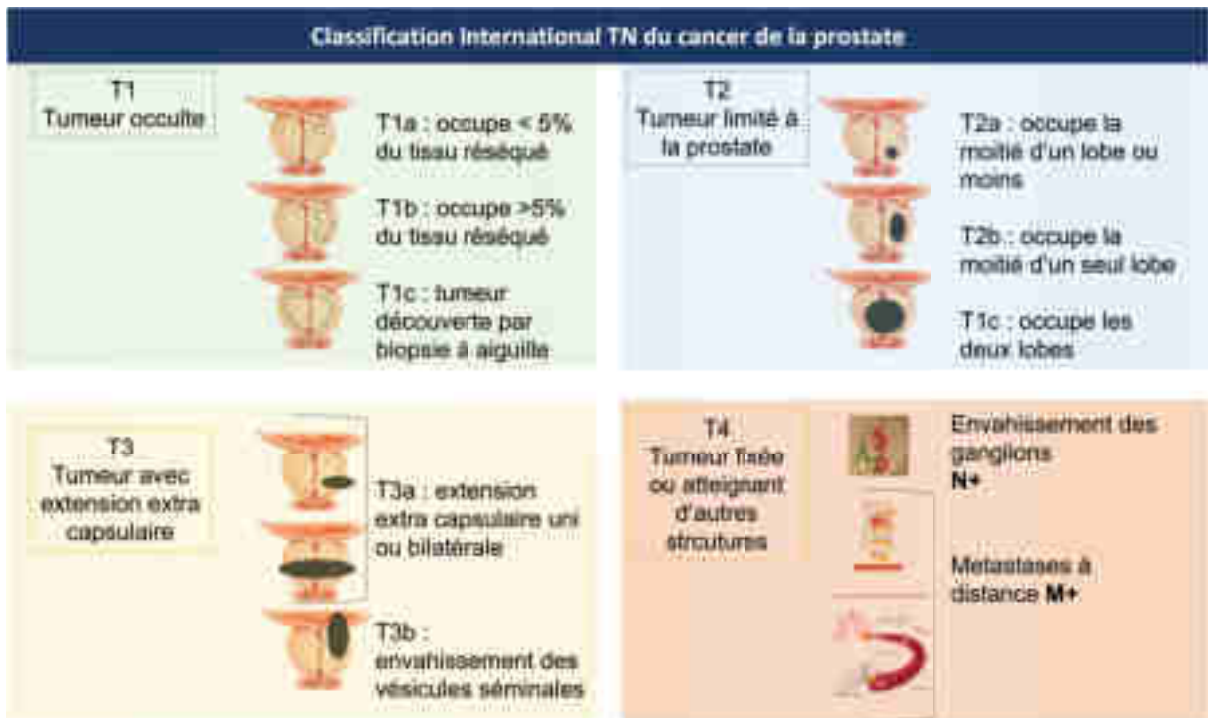


Figure 4 : Bilan de la classification TNM

La classification TNM se base sur la localisation et la taille de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire et le nombre de métastases. (8)

Une autre classification utilisée en clinique est la stadification multicritère de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), qui se base sur la méthode TNM, le score de Gleason (indicateur du degré de différenciation cellulaire des tissus prélevés) et le taux de PSA.

Le score de Gleason, inventé par le Dr Donald F. Gleason, permet d'évaluer l'agressivité du cancer en se basant sur l'architecture cellulaire de la prostate et permet d'établir un pronostic à long terme. Le score de Gleason classe le cancer par grade, allant de bien différencié (grade 1) à indifférencié (grade 5).

Les cancers de la prostate présentent généralement une variété de formes tumorales (polymorphes), avec plusieurs groupes de cellules cancéreuses de différenciation différente (appelés clones). Pour évaluer la malignité de la tumeur, il est important de prendre en compte le grade respectif des deux clones de tissus cancéreux les plus fréquents dans l'échantillon examiné, puis d'additionner ces deux grades.

Cette addition permet d'obtenir un chiffre allant de 2 à 10, appelé score de Gleason, qui représente la sévérité de ce cancer. Les tumeurs avec un score de 2 à 4 sont considérées comme des cancers de bas grade, présentant une faible malignité. Les scores de 5 à 7 indiquent des cancers de grade

intermédiaire, tandis que les scores de 8 à 10 correspondent à des cancers de la prostate de haut grade, qui sont les plus agressifs et à progression rapide.

L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) propose le tableau ci-dessous basé sur le système TNM, le score de Gleason et le taux de PSA (Tableau 4).

STADE	TNM	GLEASON	PSA (ng/ml)	Caractéristiques de la tumeur
1	T1 ou T2a-N0-M0	6 ou inférieur	<10	Localisée avec PSA et Gleason bas
2A	T1-N0-M0 T2a ou T2b-N0-M0	6 ou <6 7 7 ou <7	Entre 10 et 20 <20 <20	Localisée avec PSA ou Gleason élevés
2B	T2c-N0-M0 T1 ou T2-N0-M0	8 ou >8	>20	Etendue aux 2 lobes mais localisée. Localisée avec Gleason ou PSA très élevés
3	T3-N0-M0			Extension extra-capsulaire et/ou aux vésicules séminales
4A	T4-N0-M0			Extension aux organes adjacents
4B	tout T-N1-M0 tout T-tout N-M1			Extension aux ganglions régionaux ou avec métastases à distance

Tableau 4: Classification de L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (7)

Basé sur cette classification, le clinicien oriente son patient vers le bon traitement.

Pour les cancers localisés à faible risque (stades 1 : T1-T2, N0, M0 avec PSA et Gleason bas), plusieurs modalités de traitement sont possibles :

- Prostatectomie radicale avec un potentiel curage ganglionnaire
- Curiethérapie
- Radiothérapie externe

Pour les cancers localisés à risque élevé (stades 2A : T1-T2, N0, M0 avec PSA et Gleason élevés), plusieurs modalités de traitement sont possibles :

- Prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire
- Radiothérapie externe avec hormonothérapie optionnelle, allant jusqu'à 6 mois de traitement
- Curiethérapie

Pour les cancers localisés à risque élevé (stades 2B : T1-T2, N0, M0 étendue aux deux lobes avec PSA et Gleason très élevés), plusieurs modalités de traitement sont possibles :

- Prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire
- Radiothérapie externe avec hormonothérapie prolongée précédée par un curage ganglionnaire (optionnel), allant jusqu'à 3 ans de traitement

Pour les cancers localement avancés (stades 3 et 4A : T3-T4, N0, M0), le protocole de traitement conventionnel est le suivant :

- Radiothérapie externe avec curage ganglionnaire
- Suivie d'une hormonothérapie prolongée

Le traitement peut aller jusqu'à 3 ans

Pour les cancers au stade métastatique (stades 4B : Tx-Nx-M0, Tx-N0-Mx, Tx-Nx-Mx), l'hormonothérapie est le traitement conventionnel. Celle-ci peut être associée à une chimiothérapie.

Les traitements abordés plus haut sont des traitements conventionnels recommandés par les instances de santé. D'autres traitements arrivent sur le marché notamment le traitement par radio-ligands. Nous entrerons plus en détails sur ce sujet dans les autres parties.

i. Prostatectomie radicale

La prostatectomie radicale est le traitement de référence pour les cancers localisés à risque élevé. Elle est réalisée par voie abdominale rétropubienne. Elle commence par un curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral. Un examen extemporané est réalisé pour s'assurer de l'absence de métastases ganglionnaires.

En l'absence de métastases, l'ablation totale élargie de la prostate et des vésicules séminales est mise en œuvre (Figure 5). S'ensuit une anastomose vésico-urétrale.

Pour le confort du patient, une préservation sélective peut être effectuée en respectant les pédicules neurovasculaires de l'érection.

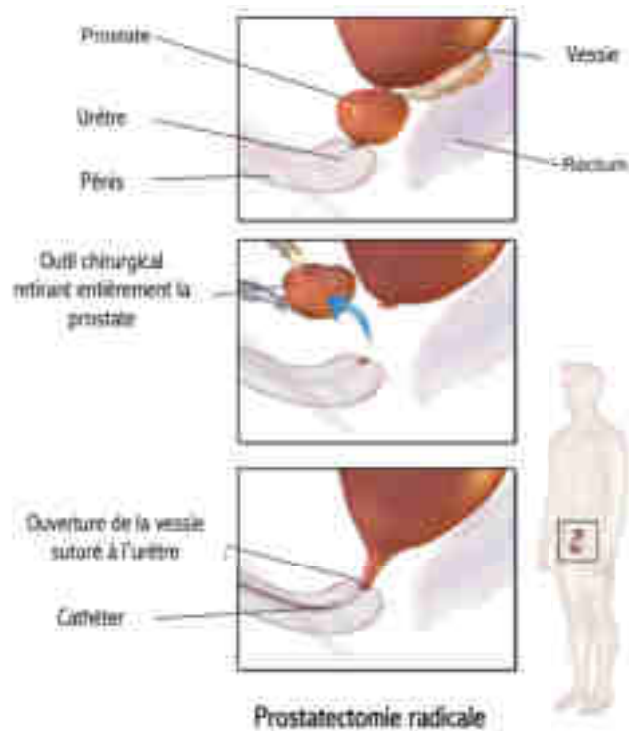


Figure 5: La prostatectomie radicale

La prostatectomie radicale est une chirurgie qui consiste en l'ablation totale de la prostate en raccordant l'urètre à l'entrée de la vessie à l'aide d'un cathéter. (9)

ii. Curiethérapie

La curiethérapie consiste à irradier localement les cellules cancéreuses à l'intérieur de l'organisme. Des sources radioactives qui émettent des rayonnements sont placées à l'intérieur de la prostate (Figure 6). Le rayonnement décroît lorsqu'on s'éloigne de la source, ce qui permet un traitement localisé des tumeurs et de limiter les effets indésirables sur les tissus sains avoisinants. Deux traitements par curiethérapie sont disponibles :

- Implants définitifs de grains d'iode 125.
- Implants temporaires, généralement de sources d'iridium 192. Une fois irradiées, il n'y a plus de source dans l'organisme. C'est une technique à haut débit de dose.

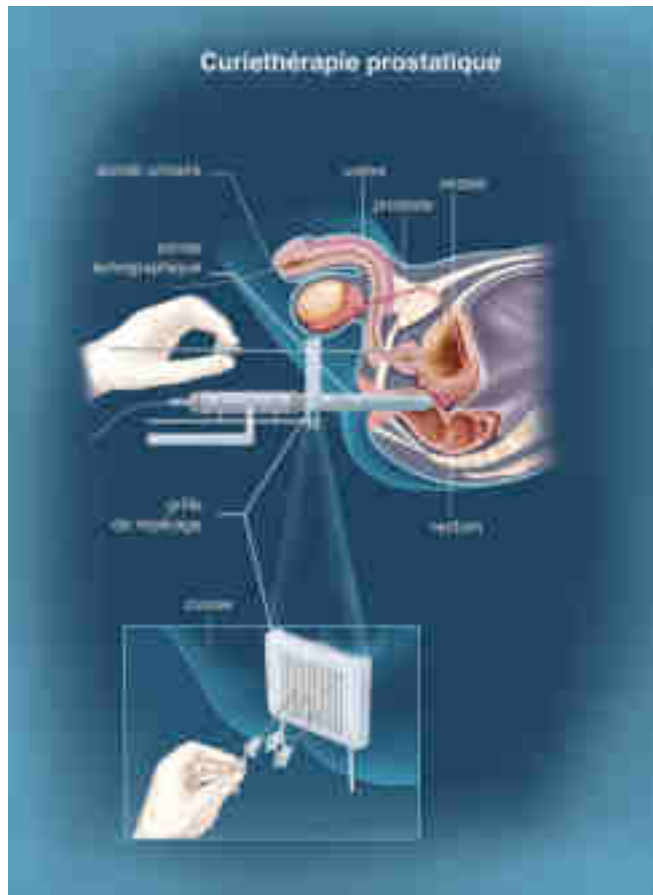


Figure 6 : Déroulement d'un traitement par Curiothérapie

Les grains d'iode sont introduits dans la prostate à l'aide d'aiguilles dirigées par une grille de repérage. L'aiguille est positionnée par le clinicien grâce à une sonde échographique qui va le guider. (10)

iii. Radiothérapie externe

L'irradiation est émise par un accélérateur de particules à rayons X, dont le faisceau est orienté vers la prostate du patient de manière extemporanée (Figure 7). Le faisceau traverse la peau pour détruire les cellules tumorales. Ce traitement peut être également utilisé pour traiter les ganglions. Le traitement peut durer 7 à 8 semaines avec une séance de 15 min 4 à 5 jours par semaine. La dose de radiation totale est de l'ordre de 70 à 80 grays avec 2 grays par jours.

La radiothérapie est contre-indiquée pour les patients ayant déjà subi une irradiation au niveau pelvien ou ayant une maladie inflammatoire rectale.

La radiothérapie peut être également guidée par un scanner pour positionner au mieux la zone d'irradiation. Des grains d'or peuvent être placés par voie rectale au niveau de la prostate pour

faciliter la visualisation de la zone à traiter. Ils font quelques millimètres (environ 5mm) et sont placé à l'aide d'aiguilles spécifiques. (11)

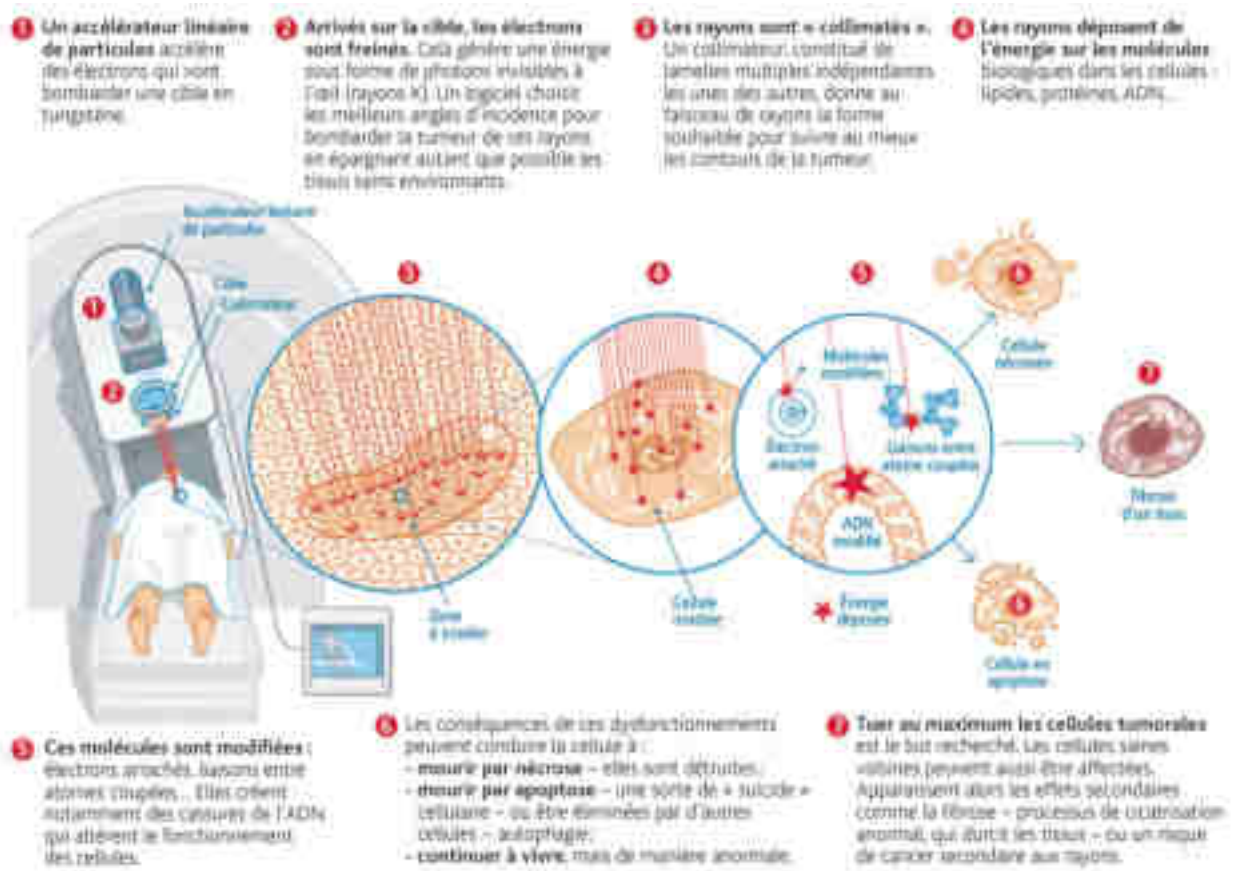


Figure 7: La radiothérapie

L'appareil de radiothérapie est composé d'un accélérateur linéaire de particules qui va générer des rayons X en bombardant une cible en tungstène. Les rayons sont dirigés vers la tumeur à l'aide d'un logiciel et d'un collimateur. L'ADN des cellules est endommagé et les cellules meurent par apoptose ou nécrose. (12)

iv. Hormonothérapie

L'hormonothérapie consiste à bloquer l'action de la testostérone, hormone impliquée dans la croissance de la tumeur. Des médicaments agissant sur la LH-RH sont administrés. La LH-RH est produite par l'hypothalamus et active la libération de la lutéinostimuline par la glande pituitaire. Cette hormone LH-RH active la production de testostérone en libérant la LH qui va stimuler les cellules de Leydig et libérer de la testostérone (Figure 8).

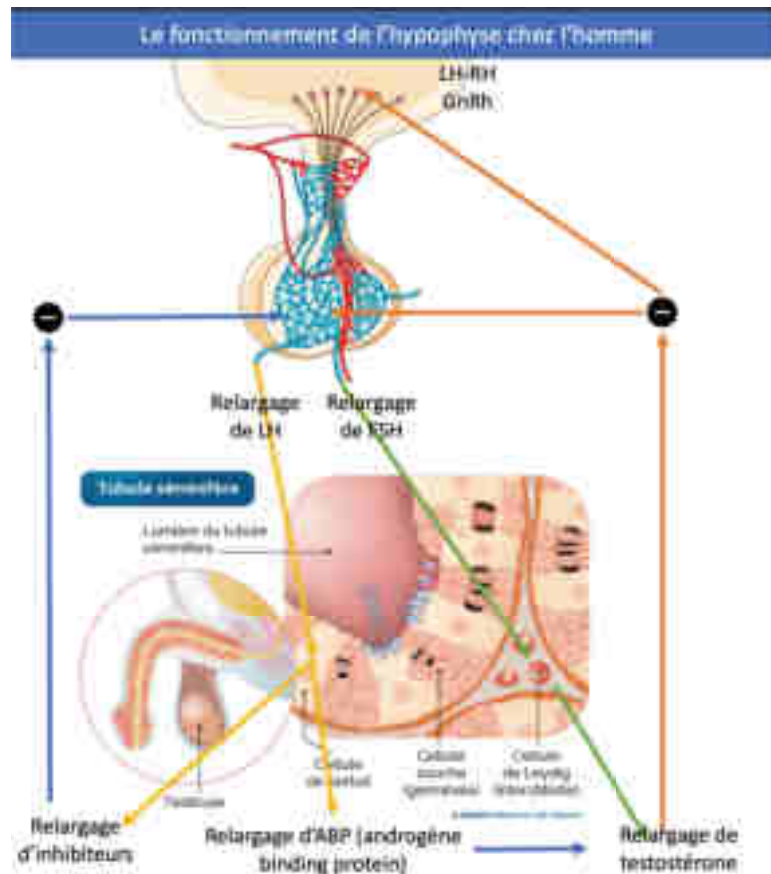


Figure 8: Le fonctionnement de l'hypophyse chez l'homme

La LH-RH est sécrétée par la glande hypophysaire, la LH va stimuler les cellules de Leydig et libérer la testostérone. La testostérone régule la libération de LH. La FSH sécrétée va stimuler les cellules de Sertoli et libérer la protéine testiculaire de liaison des androgènes (ABP : androgen binding protein). L'ABP régule la libération de FSH.

Il existe plusieurs stratégies pour bloquer ou limiter le taux de testostérone :

- L'utilisation d'analogues agonistes de la LH-RH (leuproréline, gosérelina, busérelina ou triptoréline). Les récepteurs hypophysaires vont être saturés ce qui va dans un premier temps augmenter la libération de LH et donc de testostérone, appelé effet « flair up », avant de la bloquer par saturation permanente des récepteurs (Figure 9). L'hypophyse va se mettre au repos et le taux de testostérone va décroître considérablement en 3 à 4 semaines. Un anti-androgène peut être prescrit en début de traitement pour lutter contre l'effet « flair up » et donc l'augmentation de testostérone. L'administration se fait tous les mois ou tous les 3 à 4 mois selon la dose administrée et le choix du schéma thérapeutique.
- L'utilisation d'antagonistes de la LH-RH (dégarélix). Ils vont se fixer directement sur les récepteurs hypophysaires et les inhiber. Cela va induire une chute de la concentration de LH sans effet "flair up". L'administration se fait par injection sous-cutanée tous les mois.

- L'utilisation d'anti-androgènes (flutamide, bicalutamide, nilutamide, cyprotérone), agissant sur les récepteurs androgéniques des cellules cancéreuses, les empêchant d'utiliser la testostérone circulante dans le sang. L'administration se fait par voie orale 1 à 3 fois par jour.
- D'autres thérapies ont été développées pour traiter les cancers de la prostate résistants à l'hormonothérapie en agissant sur les androgènes. Il s'agit notamment d'inhibiteurs de la synthèse des androgènes (acétate d'abiratérone) directement dans les cellules tumorales et des inhibiteurs des récepteurs aux androgènes (enzalutamide) agissant sur la voie de signalisation des récepteurs.

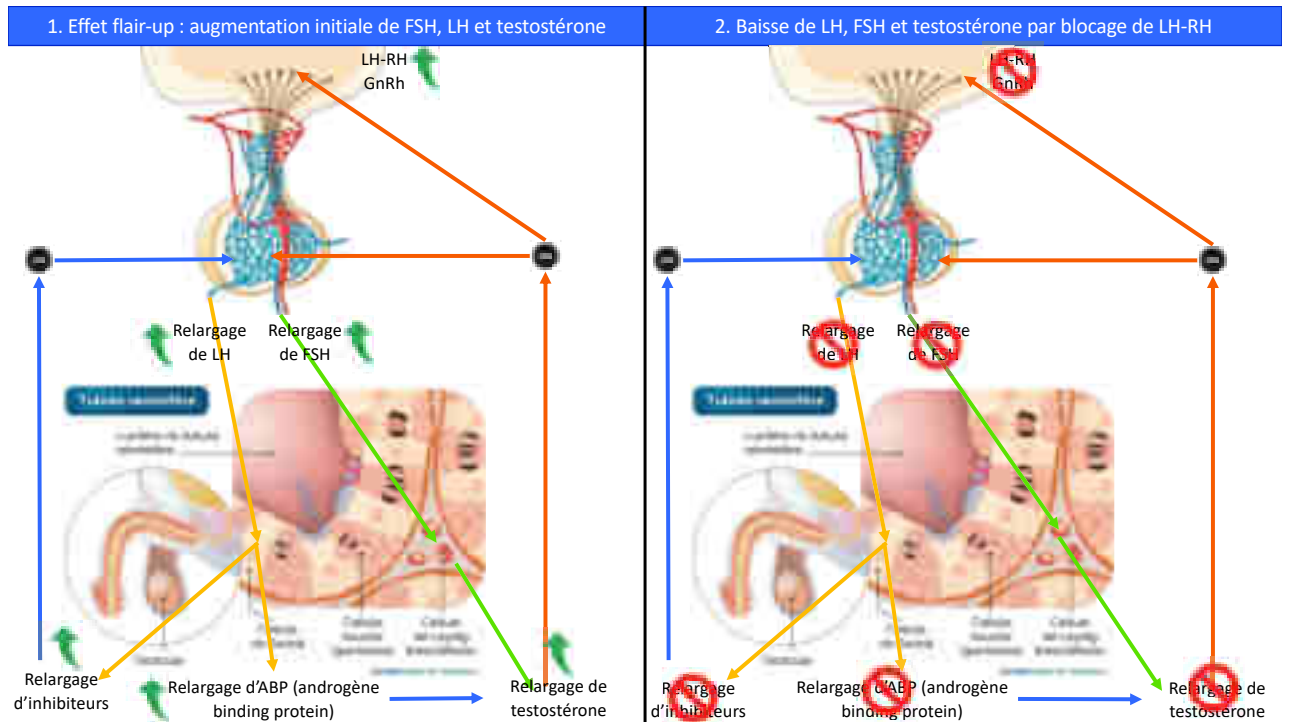


Figure 9: Le fonctionnement des analogues et antagonistes de la LH-RH

Les analogues agonistes de la LH-RH vont augmenter la libération de LH et donc de testostérone, effet « flair up », avant de la bloquer par saturation permanente des récepteurs. L'hypophyse va se mettre au repos et le taux de testostérone va décroître considérablement en 3 à 4 semaines. (13)

v. Chimiothérapie

Le traitement du cancer de la prostate par chimiothérapie est basé sur l'association entre une molécule de chimiothérapie administré par voie parentérale, le docétaxel, et un corticoïde, prednisone ou prednisolone, par voie orale (Figure 10).

En deuxième intention, le docétaxel peut être substitué par le cabazitaxel.

Le docétaxel est un agent néoplasique qui inhibe la dépolymérisation des microtubules en tubuline libre. Il y a donc une baisse de tubuline libre essentielle à la multiplication des cellules, intervenant dans la mitose et l'interphase. Le docétaxel a donc un effet cytotoxique en empêchant les cellules de se diviser.

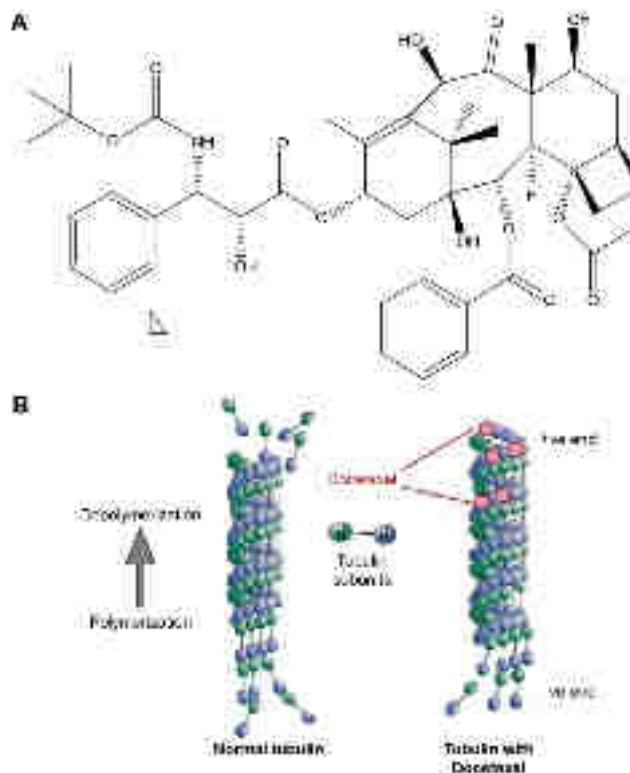


Figure 10 : Le docétaxel

La molécule de docétaxel stabilise les microtubules empêchant la dimérisation en tubuline libre et nécessaires pour former le fuseau mitotique et la division cellulaire. (14)

vi. Inhibiteur de PARP

Pour les patients présentant une mutation des gènes BRCA1/2, un inhibiteur de poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) peut être administré. Olaparib dispose d'une AMM en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération.

L'olaparid se fixe au site actif de la PARP associée à l'ADN, il empêche leur dissociation bloquant le processus de réparation médiée par la PARP (Figure 11).

Cela a un effet sur les cellules en réplication avec une cassure double brin de l'ADN. Dans les cellules normales la réparation des cassures d'ADN double brin par recombinaison homologue est médiée par des gènes BRCA-1 et 2. Dans le cas des mutations des gènes BRCA-1 et 2, la réparation par recombinaison homologues n'est pas efficace, avec en plus une inhibition des PARP, les cellules cancéreuses sont délétères.

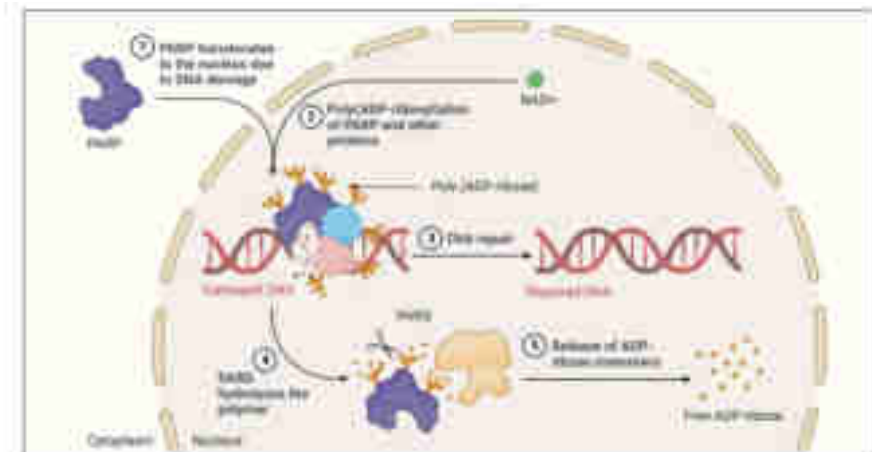


Figure 11 : Mécanisme d'action des poly(ADP-ribose) polymérase (PARP)

Les PARP sont transloquées dans le noyau à la suite d'une cassure de l'ADN, ils se fixent à l'ADN endommagé et sont poly-ribosylés. L'ADN est réparé et une protéine PARG vient hydrolyser le polymère de PARP poly-ribosilé libérant des monomères ADP-ribose. (15)

III. L'intérêt de l'approche théranostique par radio-ligand

L'approche théranostique consiste à combiner le diagnostic et la thérapie, permettant ainsi de personnaliser le traitement en fonction du patient. Le diagnostic joue un rôle essentiel en identifiant des marqueurs spécifiques qui guideront le choix du traitement. Dans notre cas, le diagnostic nous permet de vérifier la liaison du motif synthétisé PSMA au récepteur PSMA de la membrane prostatique (Figure 12). Cette approche assure ainsi une prise en charge optimale et ciblée pour chaque individu.

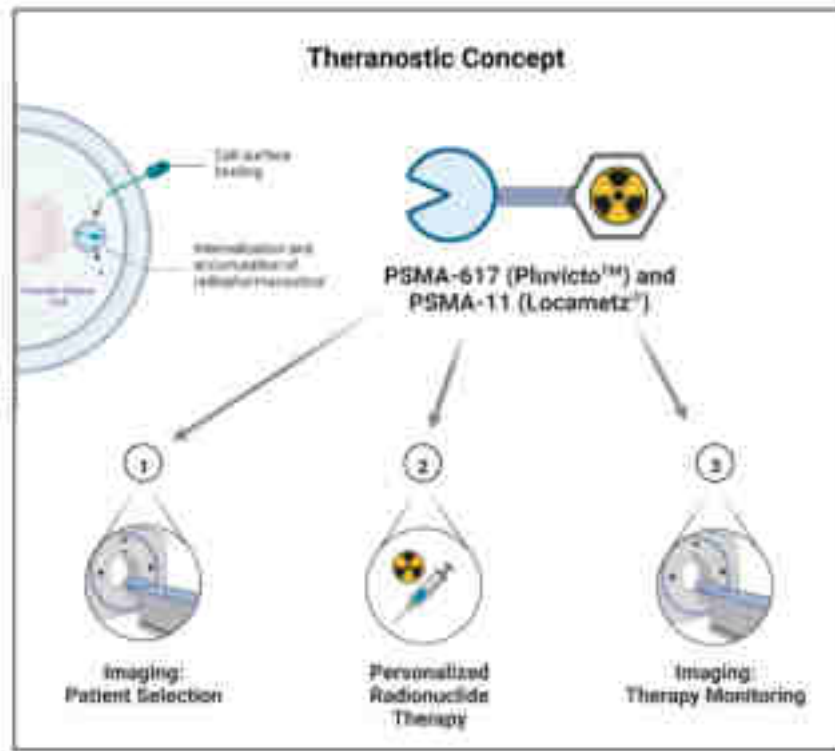


Figure 12 : Une approche théranostique ciblant le PSMA

L'imagerie par TEP utilisant le PSMA-11 permet de sélectionner le patient en vérifiant sa susceptibilité au traitement, ensuite le patient peut être traité et l'injection de PSMA-617 permettra de suivre l'avancement du traitement par imagerie TEP. Le diagnostic oriente ainsi le traitement. (16)

a. Introduction à la radioactivité

La radioactivité provient de la désintégration des noyaux de radionucléides. Un radionucléide, qu'il soit naturel ou artificiel, est un élément chimique instable capable de se désintégrer en un élément stable en émettant un rayonnement ionisant. Sa désintégration est caractérisée par le type de rayonnement ionisant émis, sa demi-vie (le temps nécessaire à la disparition de la moitié de sa radioactivité), l'énergie libérée et la distance qu'il peut parcourir dans les tissus.

i. *Les types de rayonnements*

Il existe différents types de rayonnement ionisants (Figure 13) :

- Les rayons α , sont des particules chargées composées de 2 protons et 2 neutrons, c'est-à-dire d'un noyau d'hélium (^{238}U , ^{222}Rn , ^{232}Th)
- Les rayons β^- , sont des particules constituées d'un électron négatif (^{234}Th , ^{131}I , ^{137}Cs)
- Les rayons β^+ , sont des particules constituées d'un électron positif ou positron (^{22}Na , ^{58}Co)

- Les rayons γ , sont des ondes électromagnétiques constituées de photons de haute énergie (^{51}Cr , ^{123}I).

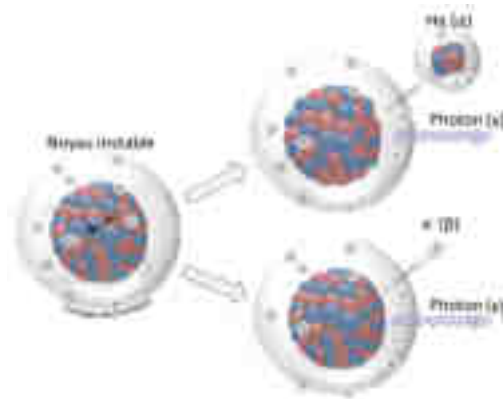


Figure 13 : Les différents types de rayonnements

Un noyau instable selon son cortège électronique va se désintégrer en émettant un noyau d'hélium (rayonnement α), des électrons négatif (rayonnement β^-), des positrons (rayonnement β^+) ou des photons de haute énergie (rayons γ). (17)

L'énergie des rayons émis va déterminer leur action sur l'organisme et la distance qu'ils peuvent parcourir dans l'air et les tissus.

Un rayon α a une énergie de 4 à 8 MeV (mégaélectronvolts), il peut parcourir une très faible distance allant de quelques micromètres à quelques centimètres. Son rayonnement peut être arrêté par une feuille de papier.

Un rayon β^- ou β^+ a une énergie de 18 KeV (kiloélectronvolts) à 3 MeV (mégaélectronvolts), il peut parcourir une faible distance allant de quelques millimètres à quelques mètres. Son rayonnement peut être arrêté par une plaque d'aluminium de quelques millimètres.

Un rayon γ a une énergie de quelques électronvolts à plusieurs dizaines de mégaélectronvolts, il peut parcourir une grande distance de plusieurs centaines de mètres. Son rayonnement peut être arrêté par de grandes épaisseurs de matériaux denses (plomb ou béton).

ii. Les unités de mesure

L'énergie peut être mesurée en différentes unités.

L'énergie générée par le rayonnement se mesure en électronvolt ($1 \text{ eV} = 1,6 \times 10^{-19} \text{ Joule}$).

L'activité de la source de radiation se mesure en Becquerel (Bq), correspondant au nombre de désintégrations par seconde (1 Bq = 1 désintégration/s).

La dose absorbée par la matière est mesurée en Gray (Gy), exprimant l'énergie communiquée à la matière par unité de masse (1 Gy = 1 Joule/kg).

La dose équivalente se mesure en Sievert (Sv) et tient compte de l'effet biologique sur les tissus exposés. Parallèlement, la dose efficace est également mesurée en Sievert et prend en compte l'effet biologique sur l'ensemble de l'organisme (somme des doses équivalentes).

Auparavant, le Curie (Ci) était utilisé comme unité de mesure pour l'activité (1 Ci = $3,7 \times 10^{10}$ désintégrations/s), ce qui correspondait approximativement à l'activité de 1 g de l'isotope du radium.

iii. L'effet de la radioactivité sur les cellules

Le rayon ionisant agit directement ou indirectement sur l'ADN des cellules induisant différents types de lésions (Tableau 5). Ils agissent indirectement par production de radicaux libres par radiolyse de l'eau (Figure 14).

La nature de la lésion de l'ADN va dépendre du nombre de Gray absorbé par le noyau.

Nature de la lésion de l'ADN	Nb moyen de lésions pour 1Gy/noyau
Pontages ADN-ADN	30
Ruptures des deux brins	40
Pontage ADN-protéines	150
Rupture d'un seul brin	750
Modification de la structure des sucres	1200
Modification de la structure des bases	1400

Tableau 5 : Tableau présentant le nombre moyen de liaisons de tout type, induites par une dose absorbée de 1 Gy par noyau.

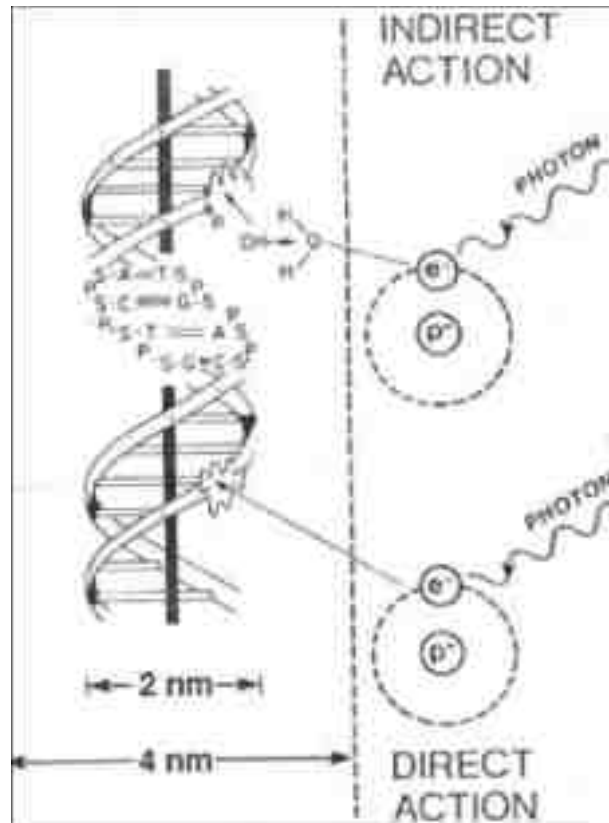


Figure 14 : lésion de l'ADN par irradiation direct ou indirect

Les rayons ionisants agissent indirectement par production de radicaux libres par radiolyse de l'eau ou directement induisant des cassures de l'ADN. (18)

b. Diagnostic par Tomographie à émission de positrons ou Tomographie par émission de photons uniques

i. Principe de la tomographie

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle quantitative et dynamique reposant sur la scintigraphie radio-isotopique. Elle fait appel à des traceurs radiomarqués émetteurs β^+ de positrons, qui émettent des photons lors de leur désintégration, suivis par la détection de ces photons à l'aide d'une caméra. Cette technique permet d'acquérir des images en 3D de la distribution volumique du signal radioactif dans l'organisme, offrant ainsi la possibilité de suivre la cinétique tissulaire et la concentration volumique de la radioactivité au fil du temps.

En parallèle, la tomographie par émission de photons uniques (TEMP) utilise des émetteurs de rayonnement γ qui se désintègrent en émettant des photons.

Ces techniques d'imagerie peuvent être associées à un examen par scanner pour visualiser à la fois l'imagerie anatomique et les changements métaboliques. La production des traceurs radiomarqués implique plusieurs étapes.

ii. Synthèse du traceur

La synthèse du traceur est réalisée par une entité académique ou industrielle spécialisée en radiochimie TEP/TEMP, et elle nécessite l'utilisation d'un cyclotron. Un cyclotron est un accélérateur de particules qui propulse en continu un faisceau de particules chargées (protons) suivant une trajectoire circulaire (Figure 15). Les isotopes couramment utilisés sont ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F et ^{68}Ga . Ces isotopes ont une période radioactive courte, ce qui signifie que leur production doit être effectuée peu de temps avant leur utilisation.

L'isotope est incorporé à un précurseur par une réaction chimique de radiomarquage. Ensuite, le produit est formulé de manière à pouvoir être injecté par voie intraveineuse.

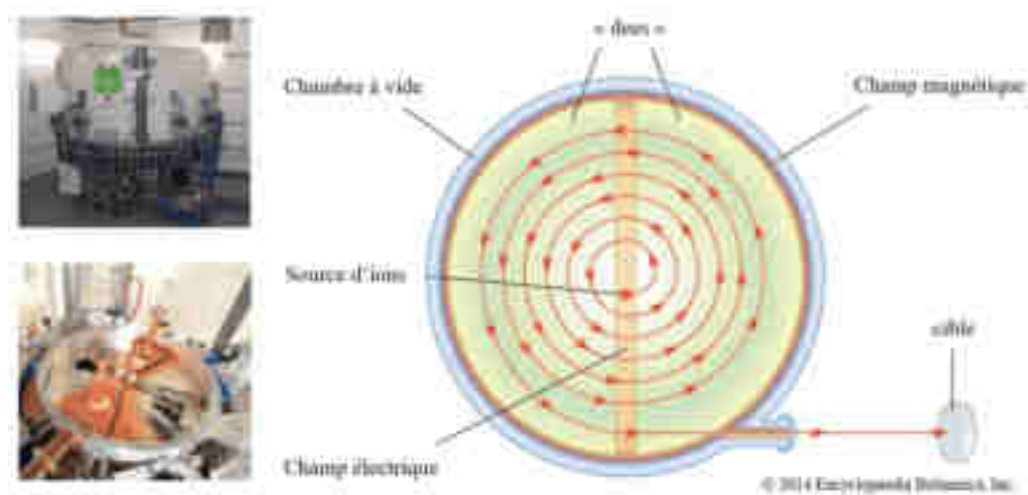


Figure 15: Le fonctionnement d'un cyclotron

Le cyclotron se présente comme un dispositif d'accélération de particules, constitué de deux électrodes métalliques concaves appelées « dees ». L'une de ces électrodes est chargée positivement, tandis que l'autre est chargée négativement, grâce à l'application d'une tension alternative à haute fréquence. Cette configuration induit la création d'un champ électrique au sein de l'espace restreint entre les « dees ». Parallèlement, deux électroaimants situés au-dessus et en dessous du cyclotron génèrent un champ magnétique statique perpendiculaire. (19)

iii. Visualisation

Les caméras TEP/TEMP sont équipées de détecteurs qui permettent de capturer les photons émis lors de l'annihilation d'un positron entrant en collision avec un électron du milieu. Ces particules s'annihilent mutuellement, émettant des photons en directions opposées à 180 degrés l'un de l'autre. Les photons détectés simultanément sont enregistrés par la caméra. Grâce à des algorithmes de traitement, la distribution spatiale peut être reconstituée. Les caméras TEP/TEMP sont souvent associées à un scanner ou, dans certains cas, à une IRM, ce qui permet de localiser de manière anatomique le signal TEP/TEMP (Figure 16).

L'acquisition dynamique d'une séquence d'images permet de suivre la cinétique du radiotracer dans le tissu, c'est-à-dire son métabolisme et sa distribution dans un organe. L'acquisition statique, réalisée a posteriori sous la forme d'une seule image, permet de quantifier la répartition du traceur dans l'organisme.

Cependant, la TEP et la TEMP ont leurs limites et ne permettent pas de visualiser avec autant de détails anatomiques et structurels des tissus et organes que la tomодensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique. Ces dernières techniques sont plus adaptées pour observer en détail les structures anatomiques.

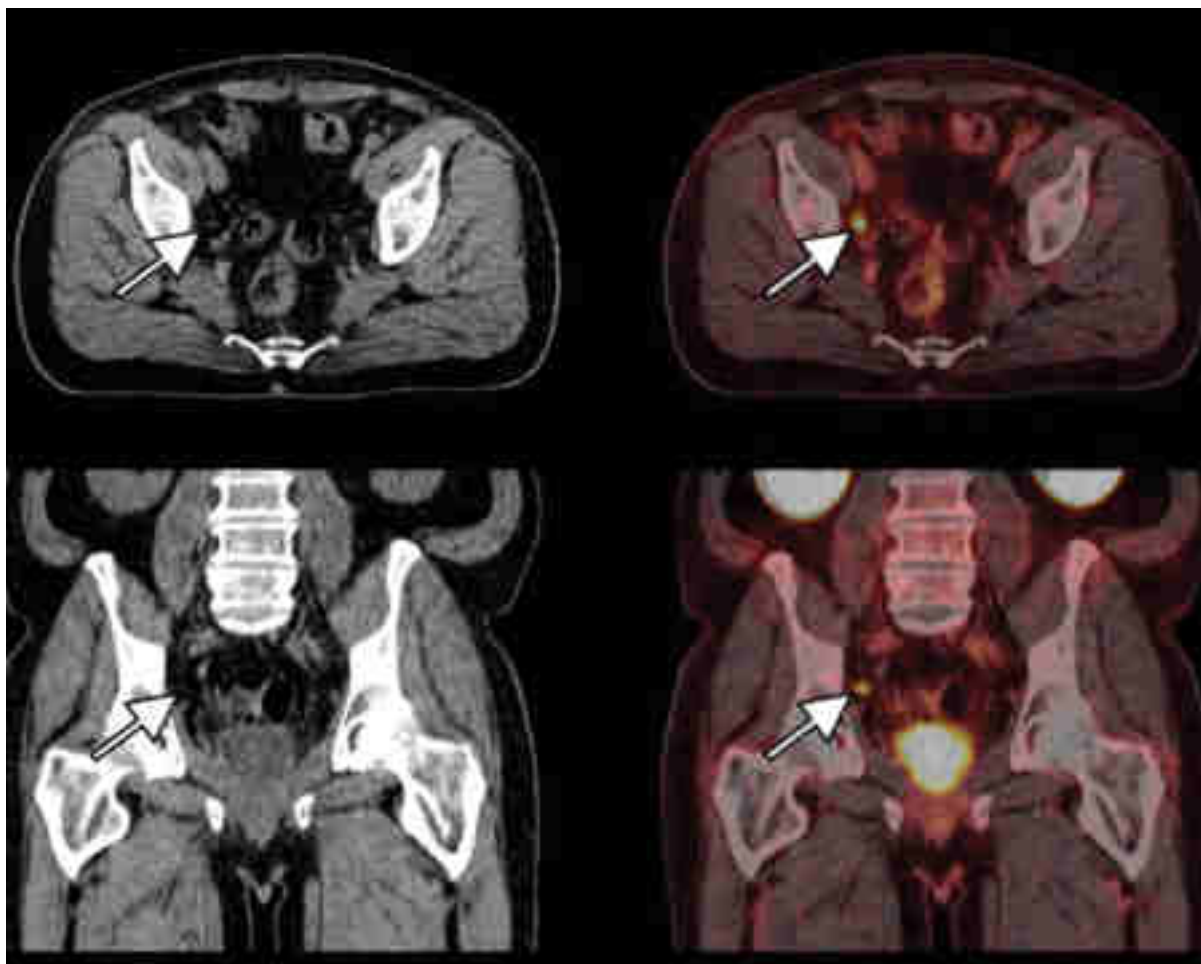


Figure 16: Utilisation du TEP combiné au scanner

On remarque ici une absorption fortement augmentée du PSMA dans le ganglion lymphatique, qui mesure 4mm sur le CT à droite. Il s'agit d'un patient présentant une récurrence du ganglion iliaque isolé droit avec un PSA de 0.5 ng/mL après une prostatectomie.(20)

iv. Diagnostic du cancer de la prostate

L'IRM et la TEP, utilisant différents radiotraceurs, ont été largement utilisées pour améliorer l'imagerie conventionnelle. Parmi les traceurs métaboliques de la TEP, la choline couplée au carbone 11 ou au fluor 18, ainsi que la fluciclovine, sont toujours largement utilisées. D'autres radiopharmaceutiques ciblant les récepteurs polypeptidiques libérant de la gastrine ont également montré d'excellents résultats dans le diagnostic du cancer de la prostate. Cependant, les nouveaux radioligands basés sur l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA), comme le ^{68}Ga -PSMA-11, présentent la plus grande valeur diagnostique dans l'imagerie.

En effet, l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA), également connu sous le nom de glutamate carboxypeptidase II, est surexprimé dans la plupart des cellules cancéreuses de la

prostate et est associé à des taux élevés d'antigène spécifique de la prostate (PSA), ainsi qu'à une survie globale moins favorable.

Toutefois, il est important de noter que le PSMA peut présenter une forte hétérogénéité inter- et intra-patients. Parmi les ligands du PSMA, certains sont basés sur de petites molécules à base d'urée, tandis que d'autres sont basés sur des anticorps. Certains sont liés au ^{68}Ga , d'autres au ^{18}F ou à d'autres isotopes. De plus, certains ligands PSMA sont destinés à la TEP, tandis que d'autres sont destinés à la TEMP. Cette diversité de ligands offre diverses options pour une imagerie spécifique et précise du cancer de la prostate.

Différents ligands du PSMA sont disponibles pour le diagnostic par TEP (Tableau 6).

Ligand	Marquage	Imagerie ou Thérapie	Avantages	Inconvénient
PSMA-11	^{68}Ga	Imagerie	Le plus largement utilisé dans la littérature ; Approbation de l'Agence européenne des médicaments et de la FDA	Inconvénients liés au ^{68}Ga ; toxicité rénale médiée par une forte accumulation dans les voies urinaires due à son excrétion rapide et pratiquement exclusive par les urines (91 %) seul 9 % sont excrétés par les selles.
PSMA-617	^{68}Ga	Imagerie et Thérapie	Absorption rénale réduite par rapport au PSMA-11	Inconvénients liés au ^{68}Ga ; cinétique du traceur légèrement plus lent que pour le PSMA-11 ; forte accumulation dans les voies urinaires

PSMA-I&T	⁶⁸ Ga	Imagerie et Thérapie	Absorption hépatique faible par rapport au PSMA-11	Inconvénients liés au Ga ; liaison aux lésions plus faible et bruit de fond plus élevé que pour le PSMA-11
DCFPyL	¹⁸ F	Imagerie	Absorption hépatique faible	Forte accumulation dans les voies urinaires
PSMA-1007	¹⁸ F	Imagerie	Faible accumulation dans les voies urinaires	Absorption hépatique élevée ; nombre plus élevé de lésions positives au PSMA
rhPSMA-7	¹⁸ F, ⁶⁸ Ga	Imagerie et Thérapie	Concept radiohybride ; faible accumulation dans les voies urinaires avec ¹⁸ F	Nombre plus élevé de lésions positives au PSMA

Tableau 6: Les différents type de ligands du PSMA disponibles pour le diagnostic TEP

Le diagnostic par TEP ou TEMP n'est recommandé que dans certains cas (Tableau 7).

Stade clinique	EAU-EANM-ESTRO-ESURSIOG *
Diagnostic	Non recommandé
Stadification	TEP PSMA non recommandée. Effectuer au moins une imagerie en coupe pour les patients à risque intermédiaire et élevé
Récidive biochimique du cancer de la prostate	Effectuer PSMA TEP/CT si PSA > 0,2 ng/mL et si les résultats influenceront les décisions de traitement ultérieures
PSA Persistance	Proposer une TEP PSMA aux hommes présentant un PSA persistant > 0,2 ng/mL pour exclure une maladie métastatique

Avant la radiothérapie de rattrapage	Effectuer PSMA TEP/TEMP (si disponible) ou ¹⁸ F-fluciclovine ou choline chez les patients aptes à un traitement de sauvetage curatif
Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique	Avec des techniques d'imagerie plus sensibles telles que la TEP/TEMP PSMA ou l'IRM corps entier, on s'attend à ce que davantage de patients reçoivent un diagnostic de CPRC métastatique précoce
Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique	L'utilisation de la choline ou de la TEP/TEMP PSMA pour la progression du CPRC n'est pas claire et n'est probablement pas aussi bénéfique que pour les patients atteints de BCR ou d'une maladie hormono-naïve

Tableau 7: Les recommandations EAU-EANM-ESTRO-ESURSIOG d'utilisation du TEP/TEMP pour diagnostic du cancer de la prostate en fonction du stade clinique de la maladie

* *European Association of Urology (EAU), European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), European Society of Urogenital Radiology (ESUR), and International Society of Geriatric Oncology (SIOG) (21)*

Globalement la TEP utilisant des radionucléides couplés au PSMA représente une procédure d'imagerie corporelle fiable en combinaison avec une thérapie de deuxième intention du cancer de la prostate résistant à la castration, et elle est également cruciale lors de l'évaluation des patients éligibles pour une thérapie avec un radioligand telle que le ¹⁷⁷Lu-PSMA.

En effet la thérapie utilisant le ¹⁷⁷Lu-PSMA possède le même ligand du PSMA que le ⁶⁸Ga-PSMA-11 ou ⁶⁸Ga-PSMA-617 ce qui permet de vérifier que le ligand se fixe correctement à sa cible.

c. Traitement par radio-ligand Lu-PSMA

i. *L'antigène spécifique de la membrane prostatique*

L'antigène membranaire spécifique de la prostate, également appelé glutamate carboxypeptidase II, est une protéine membranaire hautement exprimée dans les cellules cancéreuses de la prostate. Elle peut également être exprimée dans la néovascularisation d'une grande variété de tumeurs, y compris les glioblastomes, les cancers du sein et de la vessie.

Cette protéine est codée par un gène composé de 19 exons et localisé sur le chromosome 11.

Le cancer de la prostate implique toute une gamme de molécules différentes qui participent à différentes voies de signalisation.

Il y a une régulation positive (up-régulation) de la PSMA par les ions Ca^{2+} et une régulation négative (down-régulation) par les récepteurs aux androgènes.

La régulation positive implique le NAAG et les folates polyglutamylés (PGF), qui sont enzymatiquement clivés en folates et glutamates. Les folates sont captés par le RFC (reduced folates carrier) ou le FBP (folate binding protein) présents sur la membrane cellulaire, tandis que les glutamates activent les récepteurs métabotropes du glutamate. Une fois activés, ces récepteurs entraînent l'efflux des ions Cl^- et l'entrée des ions Ca^{2+} . Les ions Ca^{2+} modifient ensuite l'expression de PSMA en activant le facteur de transcription inactif NFATc1 (qui est un activateur transcriptionnel de l'amplificateur PSMA [PSME]), ou en activant la calpaïne, qui clive FLNa. Le FLNa tronqué se lie aux récepteurs aux androgènes et se localise dans le noyau, supprimant ainsi la transactivation médiée par les récepteurs. Cet effet entraîne l'up-régulation de l'expression de PSMA (Figure 18).

La régulation négative (down-régulation) implique les androgènes. Les cellules normales n'expriment pas de PSMA dans les conditions standards. La testostérone, un androgène, est captée par les cellules et convertie par l'enzyme 5- α réductase en métabolite actif, la DHT. La DHT se lie aux récepteurs aux androgènes et se transloque dans le noyau, où elle active le gène régulé par les androgènes, ce qui entraîne la down-régulation de l'expression de PSMA. Les récepteurs aux androgènes interagissent également et séquestrent le facteur de transcription AP1 ou des facteurs de transcription spécifiques des tissus, tels que SRY et SOX, qui inhibent la transcription de PSMA.

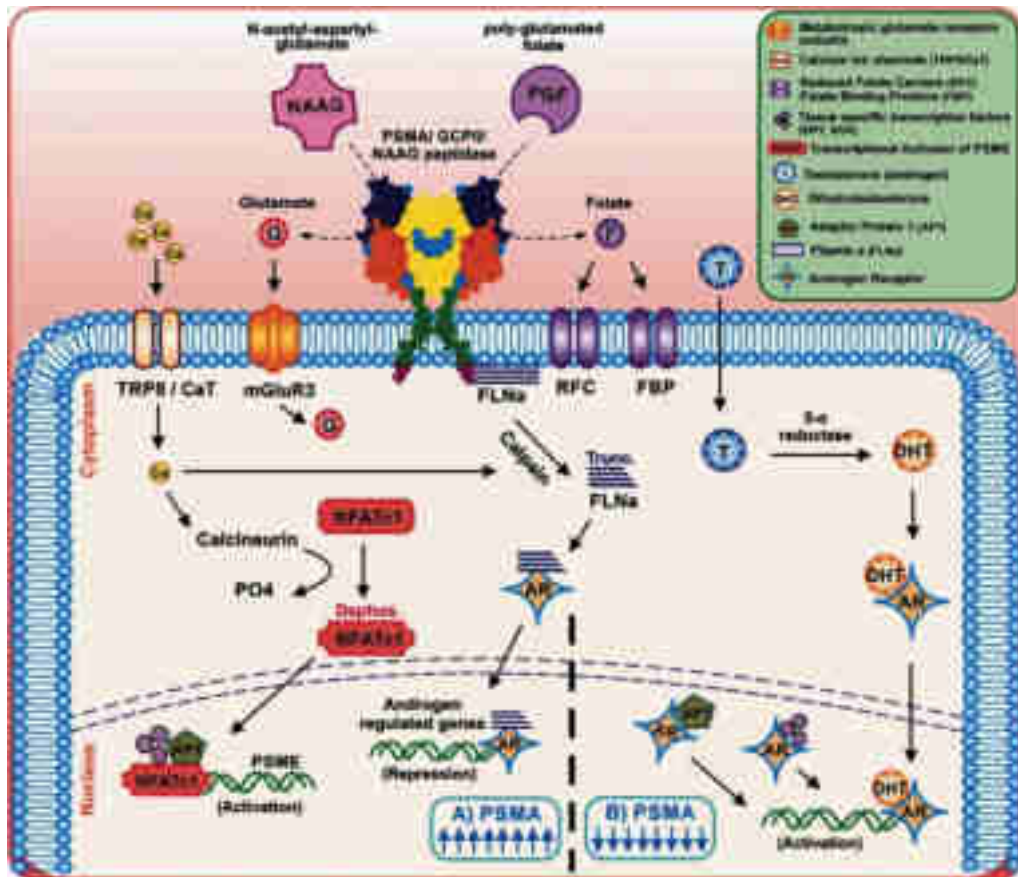


Figure 18: Les voies de signalisation induites par liaison au PSMA

L'up régulation est médiée par le NAAG et les folates tandis que la down régulation est médiée par les androgènes. (22)

Le lutécium

De manière similaire à l'approche diagnostique par TEP qui utilise un radionucléide à courte demi-vie couplé au PSMA, la thérapie par radioligand implique un radioligand avec une demi-vie relativement longue, offrant ainsi un effet prolongé.

En effet, contrairement au diagnostic, l'objectif de la thérapie est que le produit reste plus longtemps dans l'organisme afin d'éliminer toutes les cellules cancéreuses. Ce traitement est indiqué dans les cancers de la prostate métastatiques résistant à la castration à un stade avancé. L'isotope le plus couramment utilisé en thérapie est le lutécium-177. Le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 est la thérapie ciblant le PSMA avec un radionucléide la plus utilisée en développement clinique.

Le lutécium-177 présente des caractéristiques physiques favorables, telles qu'une particule β d'énergie moyenne à courte portée (en moyenne 0,67 mm) pour atteindre les cellules tumorales

environnantes, une demi-vie relativement longue de 6,64 jours et une faible émission de rayons γ . La courte portée des émissions permet de limiter l'impact sur les tissus sains voisins.

Dans la cellule tumorale, le radionucléide ^{177}Lu se désintègre intégralement en un isotope stable, le hafnium 177 (^{177}Hf). Les rayonnements β^- émettent en moyenne 133,6 keV. Les rayonnements γ de faible énergie peuvent être utilisés pour l'imagerie TEMP ou la scintigraphie des patients après l'injection de ^{177}Lu -PSMA-617, ce qui permet des mesures de dosimétrie. Cela fait du ^{177}Lu un radiométal théranostique intrinsèque.

Structure chimique du ^{177}Lu -PSMA-617

Cette molécule a reçu l'approbation commerciale de la FDA en mars 2022 sous le nom commercial de Pluvicto™, produite par Advanced Accelerator Applications, une filiale de Novartis.

Le principe actif est le ligand de liaison au PSMA couplé au lutétium 177, qui était initialement appelé ^{177}Lu -PSMA-617. La molécule se compose du motif de liaison PSMA Glu-NH-CO-NH-Lys auquel le groupement chélateur DOTA est couplé via un enchaînement contenant l'acide aminé 2-naphthyl-L-alanine (Nal) ainsi que l'acide tranexamique (TXA) (Figure 19). Le chélateur bifonctionnel DOTA (acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique) est capable de coordonner différents radioéléments tels que le gallium-68, l'yttrium-90 ou le lutécium-177. Dans le cas du lutécium-177, la coordination est octadentate. Un autre nom pour ^{177}Lu -PSMA-617 est le lutécium-177 vipivotide tétraxétan, et son nom IUPAC est : [177Lu]lutétium 2-[4-[2-[[4-[[[(2S)-1-[[[(5S)-5-carboxy-5-[[[(1S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoylamino]pentyl]amino]-3-naphthalén-2-yl-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl]-méthylamino]-2-oxoéthyl]-4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododéc-1-yl]acétate.(16)

Une activité antitumorale prometteuse et une toxicité modeste de la thérapie ^{177}Lu -PSMA ont été rapportées dans de multiples études rétrospectives au cours des dernières années.

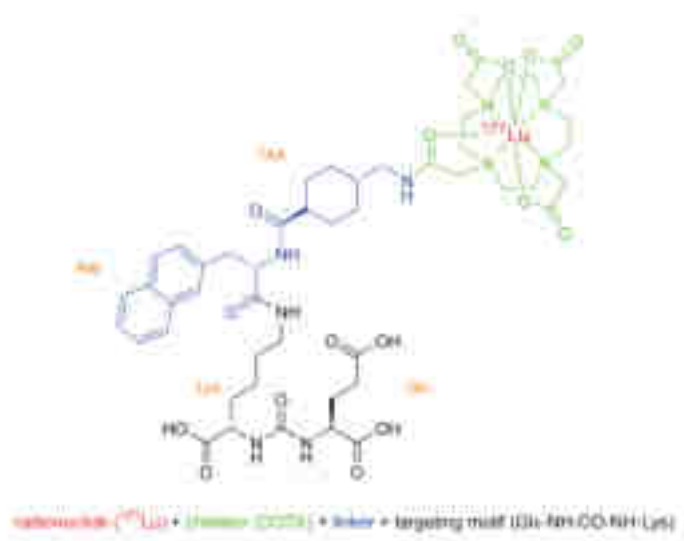


Figure 19 : Structure moléculaire du ^{177}Lu -PSMA-617

La molécule se compose d'un chélateur dans lequel va venir se fixer le radionucléide, ce groupement est fixé au motif de liaison du PSMA via un linker.

Le ligand de liaison au PSMA est dans une configuration (S/S), des études structures/activités ont été menées sur les différentes configurations du motif de liaison. Les activités inhibitrices du PSMA ont changé de manière significative lors du passage de la configuration (S) à la configuration (R), ce qui confirme que les acides α -aminés ayant une configuration (S) sont favorables aux deux sites de liaison S1 et S1' du PSMA (Figure 20).



Figure 20 : Fixation du ^{177}Lu -PSMA-617 dans le site de liaison

Les activités inhibitrices du PSMA ont changé de manière significative lors du passage de la configuration (S) à la configuration (R), ce qui confirme que les acides α -aminés ayant une configuration (S) sont favorables à la fois pour les sites S1 et S1' du PSMA. (23)

ii. Mécanisme d'action

Le ligand de ciblage PSMA-617 radiomarqué avec ^{177}Lu (^{177}Lu -PSMA-617) se lie au récepteur PSMA présent sur la membrane des cellules cancéreuses de la prostate (Figure 21). Le récepteur PSMA est internalisé par endocytose médiée par des puits enduits de clathrine. Le ligand ^{177}Lu -PSMA-617 est transporté vers la région péri-nucléaire pour y être dégradé et libère sa radiation β -pour induire des cassures de l'ADN double brin et par la suite la mort cellulaire. Le récepteur PSMA est recyclé et libéré à la surface de la cellule (Figure 22).

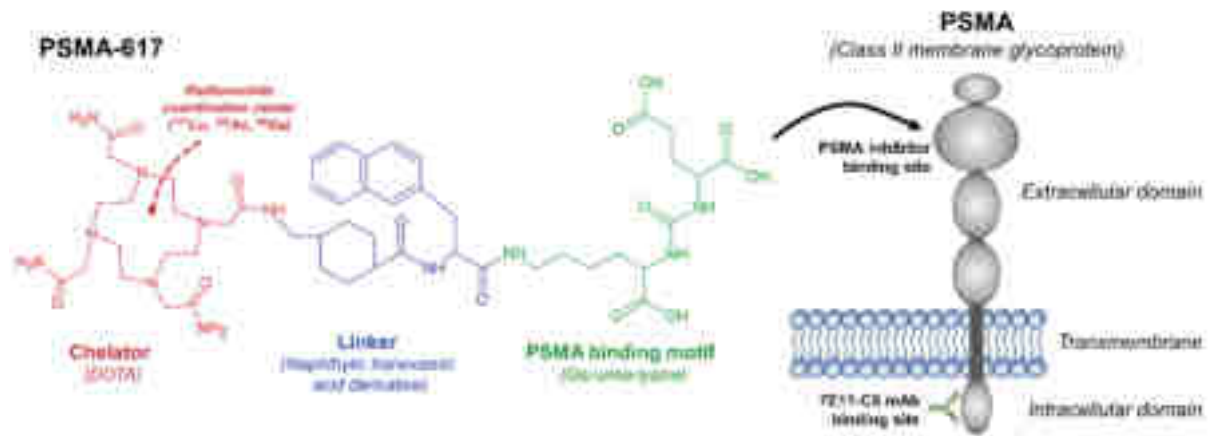


Figure 21 : Fixation du ^{177}Lu -PSMA-617 à sa cible

Le motif de liaison au PSMA va se fixer sur le domaine extracellulaire du PSMA transmembranaire. (24)

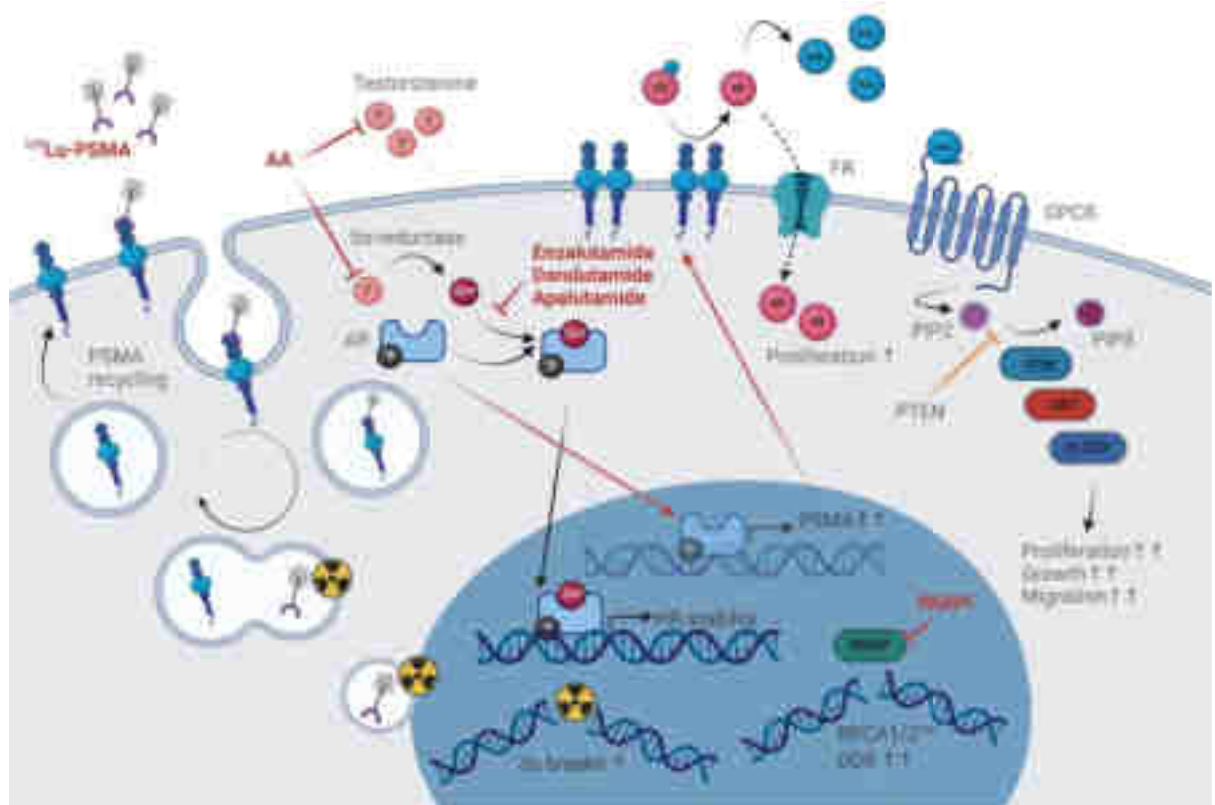


Figure 22 : Mécanisme d'action du ^{177}Lu -PSMA-617 et autres thérapies agissant sur le PSMA

Le complexe ^{177}Lu -PSMA-617 se lie au domaine de liaison extracellulaire du PSMA, suivi d'une internalisation conjointe. Une fois à l'intérieur, la protéine PSMA et le ^{177}Lu -PSMA-617 se dissocient dans le cytosol. Le PSMA est acheminé vers le processus de recyclage, tandis que le ^{177}Lu -PSMA-617 subit une dégradation dans la région péri-nucléaire. Cette dégradation libère ensuite le radionucléide dans le noyau, provoquant ainsi des cassures d'ADN. (25)

iii. Limites du traitement et effets indésirables

Le traitement par ^{177}Lu -PSMA-617 est indiqué pour les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) à un stade avancé, présentant une positivité élevée au PSMA et ayant déjà reçu d'autres traitements anti-cancéreux. Ce traitement cible spécifiquement les cellules exprimant la protéine PSMA.

Cependant, ce traitement expose le patient à des radiations, ce qui peut augmenter le risque de cancer à long terme. Pour minimiser les risques pour l'entourage, les patients traités doivent limiter leurs contacts (à plus de 3 mètres de distance) pendant 2 jours, et cette durée s'étend à 7 jours pour les enfants et les femmes enceintes. L'activité sexuelle est également proscrite pendant 7 jours. De plus, le patient doit dormir dans une chambre séparée du reste de la famille pendant au moins 3 jours, voire plus en fonction de la population environnante (femmes enceintes et enfants).

Parmi les effets indésirables les plus courants, on retrouve une baisse des globules rouges, entraînant une fatigue prononcée, une peau pâle, des essoufflements, des saignements ou des ecchymoses plus fréquents que d'habitude, ainsi que des difficultés à arrêter les saignements. Les infections peuvent également être plus fréquentes, avec des signes tels que fièvre, frissons, mal de gorge ou ulcères buccaux. Des problèmes rénaux peuvent également apparaître, se manifestant par une diminution de la fréquence et/ou du volume des urines.

Pour protéger les reins, il est important que le patient boive beaucoup d'eau avant et après le traitement. De plus, une solution de chlorhydrate de L-arginine peut être administrée en même temps que la thérapie pour protéger les reins des radiations, associée à des antiémétiques liés à la prise d'acides aminés.

IV. Contraintes industrielles de production du radio-ligand pour le circuit pharmaceutique

a. Développement

i. Études cliniques

Les médicaments radiopharmaceutiques ne sont pas soumis aux essais de mutagenèse et de tératogénèse prescrits dans les normes toxicologiques et pharmacologiques des médicaments car ils sont administrés en une seule injection.

Phase I : Évaluation de la tolérance

Les essais de phase I sont administrés à des patients malades, notamment pour le traitement du cancer, sur une population de 20 à 100 sujets afin de déterminer la dose à administrer au patient. Cette phase vise à évaluer la tolérance du médicament et à vérifier qu'il n'entraîne pas d'effets secondaires trop importants.

Phase II : Évaluation de l'efficacité

Les essais de phase II sont administrés à des patients malades, sur une population plus importante de 40 à 500 sujets, pour évaluer l'efficacité du traitement. La tolérance et la sécurité d'emploi du ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ont été évaluées chez des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration au stade métastatique (CPRCm) exprimant les récepteurs PSMA, en progression et ayant été préalablement traités par au moins une hormone de privation de la testostérone (HTNG) et ayant reçu ou non une chimiothérapie à base de taxanes.

Phase III : Évaluation de l'intérêt thérapeutique

Les essais de phase III démarrent après que l'intérêt thérapeutique a été démontré, sur une population malade homogène et comparable. Après randomisation en aveugle, les sujets sont répartis en deux groupes, l'un recevant le traitement de référence et l'autre le traitement expérimental, garantissant ainsi l'intégrité et l'objectivité des données. À la suite de cette phase III, si les résultats sont concluants, une demande de mise sur le marché est soumise aux autorités compétentes (ANSM pour la France, FDA pour les États-Unis).

Dans le cas du ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, le traitement a été comparé à la chimiothérapie conventionnelle avec administration de cabazitaxel. L'étude clinique randomisée a été menée sur une population de 200 patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration au stade métastatique (CPRCm), exprimant les récepteurs PSMA et ayant déjà été traités par une chimiothérapie à base de taxanes et un inhibiteur de la voie des récepteurs des androgènes. La moitié des patients ont été traités avec 7400 MBq ($\pm 10\%$) toutes les 6 semaines (± 1 semaine) pour un maximum de 6 cycles, en association avec le meilleur traitement standard. L'autre moitié a été traitée avec le meilleur traitement standard, le choix étant laissé à la discrétion des médecins investigateurs.

Le critère principal d'évaluation est l'évolution du taux de PSA. Les autres critères incluent la survie globale, la survie sans progression radiographique et du PSA, la réponse tumorale objective, la réponse à la douleur, la survie sans progression de la douleur, la qualité de vie ainsi que la fréquence et la gravité des événements indésirables. Les résultats ont montré des effets concluants, le ^{177}Lu -PSMA-617 offre une option de traitement potentiellement bénéfique pour prolonger la vie des hommes atteints de cancer de la prostate résistant à la castration.(26)

Phase IV : Évaluation à grande échelle

Il s'agit de la phase de pharmacovigilance. L'objectif est d'approfondir les connaissances sur le médicament dans les conditions réelles d'utilisation et de détecter les effets indésirables rares qui n'ont pas pu être mis en évidence dans les phases précédentes.

b. Production

i. La production des sources de lutécium

La production de lutécium se fait par irradiation des cibles avec des neutrons dans un réacteur nucléaire de deux manières, soit par voie directe en utilisant du ^{176}Lu , soit par voie indirecte avec le ^{76}Yb (Figure 23).

Pour la voie directe, en utilisant le ^{176}Lu stable enrichi, le radionucléide produit est ajouté au porteur (^{176}Lu) car les deux composants ^{176}Lu et ^{177}Lu ne peuvent pas être séparés chimiquement. Cette voie est largement utilisée du fait de la petite quantité de matériel cible enrichi nécessaire et de la simplicité de production par traitement chimique de la cible irradiée. Il suffit d'un milligramme de lutécium enrichi pour produire environ 50 doses thérapeutiques.

L'inconvénient de cette approche est que seul le nucléide ^{177}Lu se désintègre et entraîne donc des activités spécifiques modérés à faibles de radionucléides. De plus lors de l'irradiation des cibles des impuretés radionucléidiques ^{177m}Lu émetteurs β peuvent se former. Ayant une demi-vie longue de 160 jours ces impuretés peuvent compliquer la protection contre les radiations et la gestion des déchets lors de la production.

Pour la voie indirecte, une cible de ^{176}Yb hautement enrichie est irradiée avec des neutrons formant du ^{177}Yb (demi-vie de 1,92h) qui se désintègre en ^{177}Lu . Avec cette méthode, ^{177}Lu peut être séparé

chimiquement du ^{176}Yb et obtenir le nucléide sans porteur ajouté avec des activités spécifiques élevées. De plus l'impureté ^{177}mLu n'est pas formée.

L'inconvénient de cette méthode est qu'elle nécessite une grande quantité de ^{176}Yb enrichi. Un gramme de ^{176}Yb enrichi est nécessaire pour produire la même quantité d'activité que celle atteinte avec seulement un milligramme de ^{176}Lu . Il faut donc réaliser une bonne purification chimique après production pour éliminer tous les ^{176}Yb restant car seulement 1 atome sur environ 5000 dans le matériel irradié est un atome de ^{177}Lu . De plus le ^{176}Yb n'est disponible que dans des installations à faible débit en Russie et avec la conjoncture actuelle l'approvisionnement est plus difficile. (16)

Pour irradier le ^{176}Yb ou le ^{176}Lu un flux de neutrons à haut débit est nécessaire. Il existe très peu de réacteurs, ils sont localisés ; BR2 en Belgique, FRM-II en Allemagne, HFR aux Pays-Bas, IVV-2 M en Russie, LVR-15 en République tchèque, Maria en Pologne, MURR aux États-Unis, OPAL en Australie, Safari en Afrique du Sud et SM-3 en Russie. Ces installations ont été spécifiquement conçues pour générer des flux élevés de neutrons.



Figure 23 : Production du ^{177}Lu par irradiation du ^{176}Lu ou ^{176}Yb

La production de ^{177}Lu peut se faire par voie direct utilisant le ^{176}Lu ou par voie indirect utilisant le ^{176}Yb (27)

ii. Synthèse et purification par chromatographie : Substance active

La production de ^{177}Lu -PSMA-617 suit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ; elle se réalise dans des zones blanches et requiert l'utilisation de matériel spécifique.

En effet, pour protéger le personnel de production et contenir la radioactivité, des chambres blindées de confinement des rayonnements nucléaires, communément appelées « hot cells », doivent être utilisées (Figure 24). La production est réalisée par des opérateurs à l'intérieur de ces cellules. Certaines productions utilisent des robots reliés à des ordinateurs ou des pinces manuelles

pour manipuler les objets à l'intérieur de l'enceinte. La production diffère selon la technique utilisée pour produire le radioligand. La synthèse du produit se fait à l'aide d'un synthétiseur spécifique.

Pour la synthèse utilisant le radioligand produit par voie directe (avec porteur ajouté), le précurseur (motif de liaison PSMA Glu-NH-CO-NH-Lys auquel le groupement chélateur DOTA est couplé) à raison de 580 nmol réagit avec le chlorure de lutécium [^{177}Lu] LuCl_3 (ratio ligand/métal ≈ 2) dans une solution d'acétate d'ammonium à un pH d'environ 4,5 à 90°C pendant 30 minutes (Figure 25). La solution ainsi obtenue est purifiée par chromatographie en phase liquide à l'aide d'une colonne C18, puis elle est formulée dans une solution saline enrichie en éthanol et en acide gentisique pour la stabiliser.

En utilisant cette méthode, on obtient une solution avec une activité spécifique de 48 GBq/ μmol et un rendement radiochimique global de production supérieur à 93 %, avec une pureté radiochimique supérieure à 99 %.

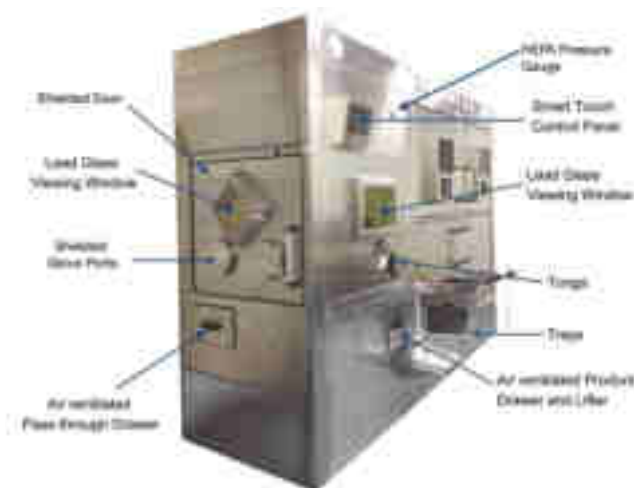


Figure 24 : Chambre blindée de confinement des rayonnements nucléaires communément appelées « hot cell »

La chambre blindée en plomb est utilisée pour protéger les opérateurs de potentiel émanation de radioactivité lors de la production. Elle permet également de maintenir le produit dans un environnement stérile. (28)

Pour la synthèse utilisant le radioligand produit par voie indirecte (sans porteur ajouté), le précurseur (motif de liaison PSMA Glu-NH-CO-NH-Lys auquel le groupement chélateur DOTA est couplé) à hauteur de 103 nmol réagit avec le chlorure de lutécium [^{177}Lu] LuCl_3 dans une solution d'acétate d'ammonium contenant de l'acide gentisique à un pH de 4,5-5 à 95°C pendant 15 minutes (Figure 25).

La solution ainsi obtenue est directement formulée avec une solution aqueuse de sodium ascorbate et de DTPA pour la stabiliser.

En utilisant cette méthode, on obtient une solution avec une activité spécifique de 88 GBq/ μmol et un rendement radiochimique global de production supérieur à 91 %, avec une pureté radiochimique supérieure à 96 %.

Le produit, une fois stérilisé par filtration, peut être dispensé en doses multiples. Les solutions mères obtenues doivent être stockées à 4°C et peuvent être utilisées jusqu'à 4 jours après la production.

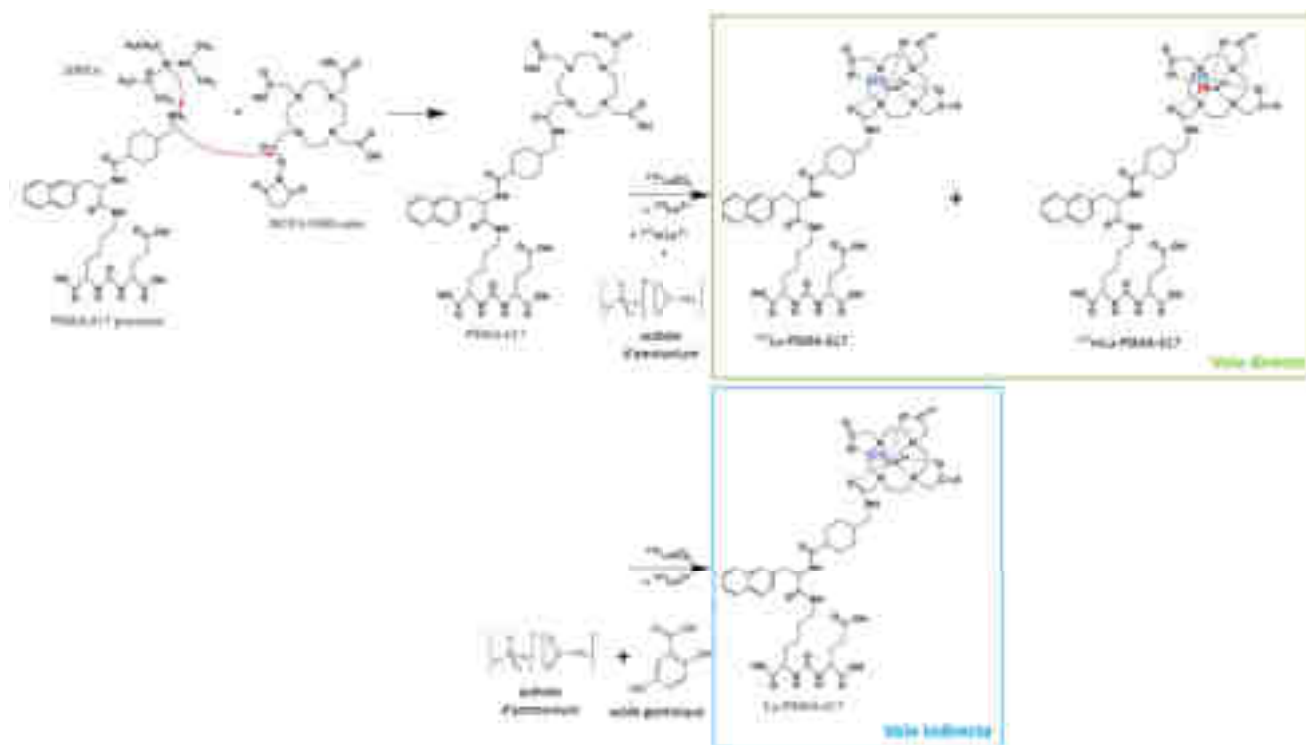


Figure 25 : Mécanisme d'action de la synthèse du ^{177}Lu -PSMA-617

D'abord, le groupement amine du DIPEA va interagir avec le groupement amine du précurseur PSMA-617 qui va ensuite interagir avec l'acide carboxylique du DOTA-NHS ester, on obtient le ligand PSMA-617. Ensuite les électrons libres des oxygènes des acides carboxyliques du groupement DOTA interagissent avec le lutétium sous forme ionique.(29)

iii. Dispensation et formulation en milieux stérile : Médicament

La solution mère (substance médicamenteuse) obtenue lors de la synthèse est ensuite formulée en doses individuelles pour l'injection.

La production du produit fini se déroule en 8 étapes, débutant par la préparation de la cellule de distribution et de la solution de dilution (contenant de l'acide acétique, de l'acétate de sodium, de l'acide gentisique, de l'ascorbate de sodium, de l'acide pentétique et de l'eau pour injection, avec un pH de 4,5 à 7). Ensuite, vient la mesure de l'activité volumétrique au moyen d'un calibre de dose, puis le transfert de la solution mère et la formulation de cette dernière avec la solution de dilution. Suit l'étape d'homogénéisation de la solution, la filtration pour stérilisation finale et la distribution du produit fini, suivies de la mesure du poids et de l'activité radioactive du flacon du produit fini, ainsi que le chargement dans un conteneur secondaire blindé.

La solution d'injection obtenue est stérile, sans conservateur, claire et incolore à légèrement jaune, avec une concentration d'activité radioactive de 1 GBq/mL. Une dose contient 7,4 GBq au moment de l'administration, dans un volume de 7,5 à 12,5 mL. Sa durée de conservation est de 5 jours à compter de la date et de l'heure de calibration, lorsqu'elle est conservée à une température inférieure à 30 °C.

iv. Étiquetage

Le produit fini contient un emballage primaire, secondaire et tertiaire.

L'emballage primaire est un flacon en verre de type I transparent et incolore, fermé avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle et un scellement en aluminium.

L'emballage secondaire se compose d'un pot en plomb qui évite l'échappement de la radioactivité. Enfin l'emballage tertiaire aussi appelé « type A » est constitué d'une boîte en carton. L'étiquetage doit être conforme aux normes pharmaceutiques (BPF) et à l'autorité de sûreté nucléaire (ASN) (Tableau 8).

Seul un transporteur agréé peut transporter des produits radioactifs. Les critères radiologiques des colis sont les suivants :

- La contamination sur la surface externe du colis ne doit pas dépasser les 4 Bq/cm² pour les β , γ , α de faible toxicité
- Le débit de dose doit être inférieur à 2 mSv/h au contact du colis et à 0.1mSv/h à 1m

Les colis doivent être marqués avec le nom et l'adresse de l'expéditeur, le numéro UN2915 (qui identifie les matières dangereuses), la désignation officielle, l'identification du colis, le code VRI et le fabricant (Figure 26).

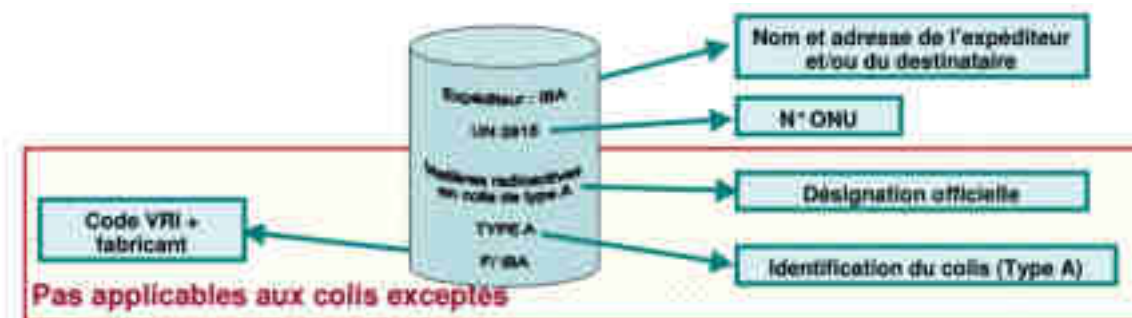


Figure 26 : Le marquage des colis contenant des produits radiopharmaceutiques

Le colis également appelé type A doit présenter le nom et l'adresse de l'expéditeur, le numéro UN2915, la désignation officielle, le code indicatif de pays d'origine du fabricant du colis (code VRI) et les coordonnées du fabricant. (30)

L'emballage tertiaire doit comporter un symbole radioactif selon le schéma suivant :

Débit de dose (D) au contact du colis (mSv/h)	Indice de transport (TI)	Catégorie du colis	Étiquette sur le colis
$D \leq 0,005$ mSv/h	TI = 0	I-BLANC	
$0,005 < D \leq 0,5$ mSv/h	TI < 1 (ddd à 1 m < 10 µSv/h)	II-JAUNE	
$0,5 < D \leq 2$ mSv/h	TI > 1 (ddd à 1 m > 10 µSv/h)	III-JAUNE	

Tableau 8 : Étiquetage des colis selon le débit de dose au contact du colis

Selon l'exposition du colis au radiation, la catégorie du colis change et donc la couleur de l'étiquette également. Dans le cas du $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$, le colis est catégorisé I. (30)

L'index de transport du colis (TIcolis) est égal à 100 fois le débit de dose maximum à 1 mètre (mSv/h).

Dans le cas du transport du $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$, la première étiquette doit être apposée sur l'emballage tertiaire et différents documents de transport sont nécessaires notamment la déclaration d'expédition de matières radioactives.

v. Mesure du taux de radioactivité

La spécificité de la production de radioligand thérapeutique est liée à la présence de radioactivité. La radioactivité doit être mesurée à différents niveaux :

- Dans l'environnement de production à l'aide de compteur Geiger, test des surfaces à l'aide de lingettes spécifiques et d'appareils manuels.
- Mesure du taux de radioactivité absorbé par le personnel de production à l'aide de dosimètres ou de bagues dosimétriques.
- Calibration des doses de produits à l'aide de calibrateurs de doses. Plusieurs contrôles sont effectués aux différents stades de la production. Une première fois lors de la réception des doses de lutécium, après synthèse de la solution mère et à la fin de la production.

c. Contrôle

i. Dosimétrie

L'activité radioactive est mesurée à l'aide d'un calibrateur de dose.

La pureté radionucléidique est quant à elle calculée à l'aide d'un radiochromatographe. Il s'agit d'un appareil de chromatographie classique qui peut être une chromatographie sur couche mince (CCM) ou une chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) couplé à un détecteur de radioactivité.

La pureté radionucléidique est le rapport de la radioactivité de l'isotope considéré sur la radioactivité totale du médicament radiopharmaceutique.

ii. Stérilité

Le produit doit être injecté par voie intraveineuse et donc exempt de microorganismes.

Des tests de contrôle qualité sont réalisés, notamment un test de détection des endotoxines utilisant du lysat d'améboocytes de limules. En effet, les limules ont une hémolymphe qui coagule en présence d'endotoxines. Lorsqu'il y a des endotoxines, la solution contenant le lysat coagule et devient jaune. Plus il y a d'endotoxines, plus la couleur de la solution est intense.

D'autres tests de stérilité sont réalisés par filtration, les micro-organismes étant retenus sur le filtre qui est ensuite incubé dans des milieux de culture appropriés (pour la croissance des micro-organismes anaérobies ou aérobies). Une période d'incubation de 14 jours est requise pour obtenir les résultats finaux, c'est la raison pour laquelle le produit peut être expédié avant l'obtention des résultats d'analyses de stérilité. Il convient au producteur de définir dans ses procédures la démarche pour envoyer les résultats au client et délivrer le lot de production.

d. Approvisionnement

i. *Réception des sources*

Le transport des radioéléments est régi en France par la Réglementation du Transport des Matières Dangereuses (RTMD). Les véhicules à utiliser et les conducteurs sont soumis à des normes. En effet, le transporteur doit être agréé pour le transport des matières radioactives et être titulaire d'une autorisation délivrée par l'OPRI.

ii. *Dispensation aux pharmacies hospitalières*

La préparation des radiopharmaceutiques relève du monopole pharmaceutique. Selon l'article L.579 du code de la santé publique, "en toutes circonstances, les médicaments doivent être préparés par un pharmacien ou sous la responsabilité d'un pharmacien".

Une fois réceptionné par la pharmacie hospitalière, le produit doit être préparé par un pharmacien. Cependant, dans le cas de la préparation et de la distribution de médicaments radiopharmaceutiques, la compétence pharmaceutique à elle seule n'est pas suffisante. En effet, la manipulation d'isotopes radioactifs requiert que le pharmacien possède une compétence spécifique en radio-isotopie. À l'heure actuelle, deux scénarios sont envisageables pour les pharmaciens travaillant en radiopharmacie :

- Posséder l'attestation d'études portant sur l'utilisation des radioéléments artificiels en pharmacie, délivrée entre 1964 et 1990 ;
- Être titulaire du Diplôme d'Études Spécialisées Complémentaires (DESC) en Radiopharmacie et Radiobiologie, instauré par l'arrêté du 29 avril 1988. Ce programme est ouvert aux anciens internes ayant obtenu un DES en pharmacie hospitalière, en biologie médicale, en pharmacie industrielle et biologie médicale, ou en pharmacie spécialisée.

Les préparations et la manipulation des radiopharmaceutiques doivent se faire sous le contrôle d'un pharmacien qualifié en radiopharmacie. Une formation particulière aux produits et aux règles de radioprotection est nécessaire aux préparateurs. Le produit doit être manipulé avec précaution dans un milieu aseptique et le personnel est tenu de revêtir des vêtements de travail appropriés en fonction du niveau de risque de contamination. Lors de la réalisation des préparations, les pratiques d'hygiène et d'habillement suivent les normes en vigueur dans les unités de pharmacotechnie hospitalière. Travailler sous une hotte à flux laminaire exige le port d'une surblouse stérile à

poignets ajustés ainsi que de gants stériles, qui doivent être changés après chaque manipulation et en cas de rupture de l'asepsie.

En présence d'une cellule blindée, il est impératif de porter un tablier en plomb et des chaussures de sécurité. Lors de la manipulation de radionucléides non scellés, l'utilisation de gants de haute qualité est essentielle pour empêcher toute contamination des mains.

De plus, le personnel en charge des préparations doit se munir d'équipements de protection individuelle pour la radioprotection, tels que des dosimètres au niveau de la poitrine et du poignet, un stylo dosimètre et une bague thermoluminescente au doigt.

Avant l'administration du produit au patient, le flacon doit être inspecté visuellement sous un écran protégé pour détecter la présence de particules ou de décoloration. La quantité de radioactivité administrée au patient doit être mesurée à l'aide d'un doseur calibré approprié avant et après l'administration du médicament.

Le médicament peut être administré par voie intraveineuse à l'aide d'une seringue jetable équipée d'un protège-seringue (avec ou sans pompe à seringue), sous forme d'infusion par la méthode de la gravité (avec ou sans pompe à perfusion), ou sous forme d'infusion utilisant le flacon (avec une pompe à perfusion péristaltique).

Après administration, les déchets radioactifs doivent être séparés des autres déchets hospitaliers. Ces matériaux sont classés en diverses catégories en fonction de leur nature et de la période radioactive des éléments qu'ils renferment :

Catégorie 1 : Éléments à période très courte, inférieure à 6 jours (^{99m}Tc , ^{201}Tl , ^{123}I , ^{68}Ga).

Catégorie 2 : Éléments à période courte, de 6 à 71 jours (^{177}Lu , ^{131}I , ^{51}Cr).

Catégorie 3 : Éléments à période longue, supérieure à 71 jours (^{57}Co).

Les déchets solides (tels que gants, compresses, récipients, etc.) contenant des radioéléments des catégories 1 et 2 sont collectés dans des conteneurs plombés spécifiques, étiquetés en fonction du type de déchets, puis stockés dans des zones de décroissance. Ils y demeurent jusqu'à ce que leur niveau de radioactivité diminue suffisamment pour permettre leur élimination avec les déchets conventionnels. Généralement, cette période est d'environ 2 mois pour les déchets de catégorie 1 et 2 ans pour ceux de catégorie 2.

Les seringues et les aiguilles contaminées sont placées dans des récipients incinérables, en séparant les émetteurs à courte période des émetteurs à période plus longue. Après une période de décroissance et une vérification du niveau de radioactivité, ces récipients sont traités comme des déchets médicaux standard.

Les effluents liquides des catégories 1 et 2 sont acheminés vers un système de réservoirs de stockage. Le vidage de ces réservoirs ne peut avoir lieu qu'après une évaluation de l'activité volumique des effluents qu'ils contiennent.

Les déchets de catégorie 3 (qu'ils soient solides ou liquides) sont pris en charge par l'Agence Nationale pour la Gestion des Déchets Radioactifs (ANDRA), un organisme public indépendant des producteurs de déchets.(31)

V. Conclusion

Le cancer de la prostate est un cancer avec une incidence élevée chez les hommes de plus de 50 ans. Sa prévalence supérieure par rapport aux autres cancers masculins en fait un sujet très étudié par la communauté scientifique. Cependant, du fait de son apparition tardive dans la plupart des cas, la question se pose quant aux bénéfices de son dépistage.

En effet, c'est un cancer qui demeure longtemps silencieux. Les symptômes ne se manifestent que plus tard, se traduisant principalement par des problèmes urinaires. Ces symptômes ne sont pas spécifiques à cette pathologie, d'où la controverse entourant le dépistage. Le diagnostic du cancer débute par un toucher rectal et/ou une mesure du PSA sérique. Un suivi biologique à quelques semaines d'intervalle est nécessaire. Ce dépistage est recommandé pour les hommes de plus de 50 ans. Des examens complémentaires, tels que l'imagerie médicale ou la biopsie de la prostate, peuvent être nécessaires.

Une fois le diagnostic établi, le traitement peut être évalué par le clinicien en se basant sur la classification TNM, le score de Gleason et le taux de PSA. En fonction de l'étendue du cancer, divers traitements sont proposés, allant de la prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire à la radiothérapie combinée avec une hormonothérapie ou une curiethérapie (Figure 27). Pour les stades plus avancés résistants à la castration, des thérapies non conventionnelles et innovantes apparaissent. Selon le cas clinique, un inhibiteur de PARP peut être prescrit pour les cancers avec mutations des gènes BRCA-1 et 2. Avec une portée plus large, la thérapie par radioligand peut traiter les cancers de la prostate résistants à la castration et positifs au PSMA.

Pour l'utilisation de radioligands thérapeutiques tels que le ^{177}Lu -PSMA-617, le diagnostic doit être réalisé par tomographie par émission de positons (TEP) ou par tomographie à émission de photons uniques (TEMP), souvent couplée à un scanner. Cette technique spécifique permet de suivre la cinétique tissulaire et la concentration volumique de la radioactivité, ainsi que de vérifier la sensibilité des cellules cancéreuses au traitement par ^{177}Lu -PSMA-617. En effet, le radioligand utilisé à des fins diagnostiques est structurellement similaire à celui utilisé pour la thérapie. La différence réside dans l'utilisation d'un radioisotope de courte durée de vie pour le diagnostic (comme le Gallium), qui est rapidement éliminé par les urines.

Ces radionucléides ont des durées de vie décroissantes, ce qui rend leur production et leur transport complexes. Ils sont expédiés rapidement après leur fabrication, sans stockage possible en raison

de leur courte durée de vie. Chaque flacon contient une dose unique destinée à un patient spécifique. La production doit être conforme aux normes de fabrication des médicaments stériles et des radiopharmaceutiques. En raison de ces contraintes, ces traitements sont coûteux et la production à grande échelle est difficile, nécessitant une livraison rapide. De plus, le produit est expédié avant d'obtenir les résultats finaux de stérilité.

Le traitement par radioligand constitue donc une thérapie innovante pour les patients PSMA positifs présentant un cancer résistant à la castration. Cependant, les contraintes liées à la fabrication et au transport en raison de la radioactivité posent de nouveaux défis pour l'industrie pharmaceutique et la médecine personnalisée.

De même, le traitement ^{177}Lu -PSMA-617 est efficace, mais uniquement pour les patients PSMA positifs. Les patients sont également exposés à des doses de radioactivité qui peuvent à long terme entraîner d'autres cancers. Étant donné l'âge avancé de la plupart des patients atteints de cette pathologie, le risque est relativement faible à long terme, mais il n'est pas négligeable. Les patients doivent prendre des précautions pour éviter de contaminer leur entourage après l'injection en maintenant des distances strictes.

De nouveaux radionucléides en combinaison avec des structures de liaison au PSMA sont en cours d'exploration, mais il est important de prêter attention à leurs effets radiobiologiques, à leur disponibilité pour une production en masse et à leur coût.

Les traitements par radioligand peuvent être utilisés pour d'autres applications en ciblant d'autres sites de liaison spécifiques des cellules cancéreuses que le PSMA. C'est le cas du produit ^{177}Lu -DOTATATE, commercialisé par Novartis sous le nom de Lutathera®, qui agit de manière similaire au ^{177}Lu -PSMA-617, mais sur les tumeurs neuroendocrines en se liant aux récepteurs de la somatostatine exprimés sur les cellules cancéreuses.

Similairement, l'intégrine $\alpha\beta3$ est fortement exprimée dans l'épithélium néovasculaire de diverses tumeurs, en faisant une cible prometteuse pour le diagnostic et la thérapie. La séquence tripeptidique arginine-glycine-aspartique (RGD) est le ligand spécifique qui peut se lier à l'intégrine $\alpha\beta3$.(32)

Globalement, ce modèle peut s'appliquer à plusieurs pathologies en utilisant un domaine de liaison qui peut être un peptide, un anticorps ou une petite molécule, ainsi qu'un chélateur contenant le radionucléide (Figure 26). D'autres radionucléides similaires au lutétium peuvent aussi être utilisés, tels que le ^{99}Mo (avec une demi-vie de 2,7 jours), le ^{90}Y (avec une demi-vie de 2,7 jours)

et le ^{89}Zr (avec une demi-vie de 3,27 jours). La durée de demi-vie du vecteur doit se rapprocher de celle du radionucléide pour être efficace et agir au bon moment. Si la durée de demi-vie est trop courte, une partie des atomes radioactifs se désintègrera avant d'atteindre leur cible. Pour un effet thérapeutique, il est nécessaire d'utiliser des émetteurs de particules massives (α , β , électrons Auger). Une émission supplémentaire de particules γ ou X permet de suivre la distribution radioactive par imagerie, mais les rayonnements de très haute énergie produisent des images de mauvaise qualité. Il faut donc trouver le radionucléide qui a les bonnes caractéristiques selon l'usage et le mode de fonctionnement de la thérapie ciblée.

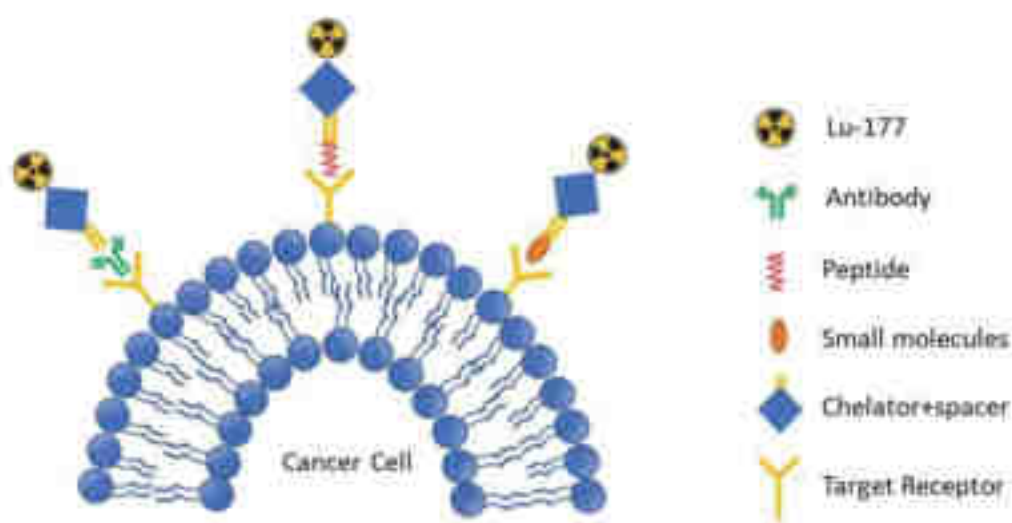


Figure 27 : Les différents possibilités de combinaisons radionucléidiques thérapeutiques

Le modèle peut s'appliquer à différentes cibles en liant le domaine de liaison au récepteur à un chélateur dans lequel se trouve le radionucléide. (33)

D'un point de vue de la production, de nouvelles perspectives de fabrication émergent, comme le robot iMiGiNE, mis en place dans un hôpital pour produire directement des seringues de ^{18}F -fluorure de sodium à des fins diagnostiques. Ce système intègre un cyclotron pour générer les radioisotopes, un dispositif automatisé de radiochimie utilisant des microfluides pour la production de radiopharmaceutiques, une unité de remplissage de seringues et un système de contrôle de qualité, le tout coordonné par un bras robotisé. Ce modèle de thérapie sur place marque l'émergence d'un nouveau mode de production automatisée qui permet d'éviter les problèmes de livraison. Une plateforme thérapeutique similaire a été mise au point par l'entreprise Galapagos GmbH qui a fait l'acquisition d'AboundBio et de CellPoint et créé un modèle d'approvisionnement en thérapies cellulaires « au lit du patient » et à un pipeline clinique CAR-T dans les cancers du sang avancés.(34)

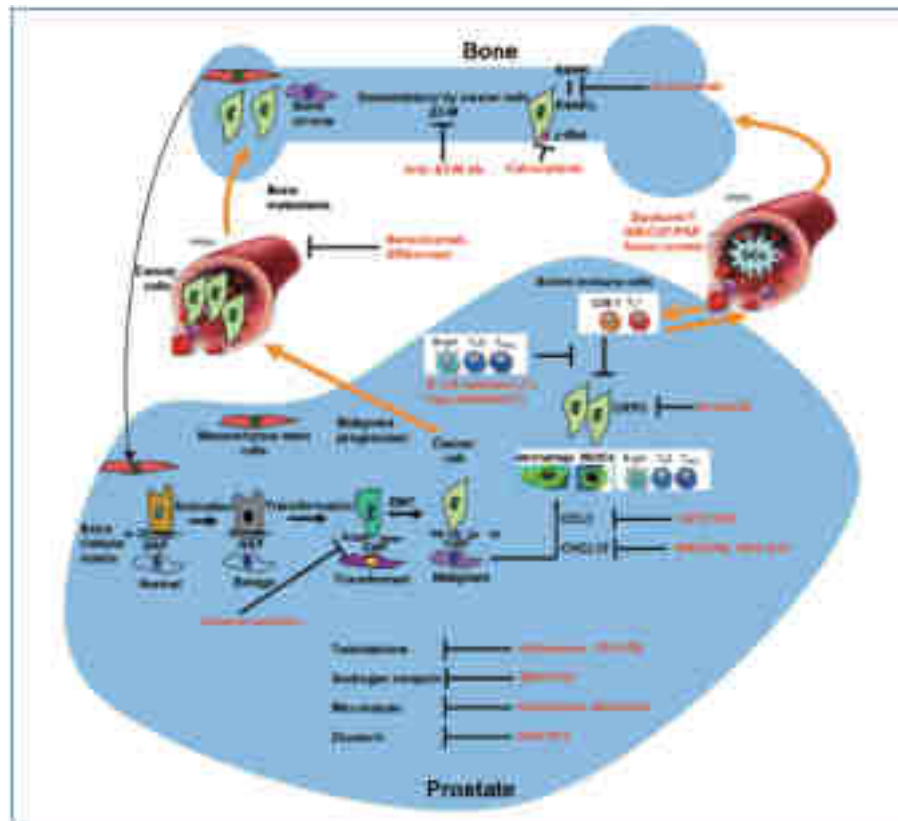


Figure 28: Vue d'ensemble des thérapies existantes agissant sur le cancer de la prostate et les métastases à distance

On retrouve notamment le cabazitaxel ou docetaxel qui vont agir sur la formation des microtubules et l'abiraterone qui permet de diminuer le taux de testostérone. (35)

Bibliographie

1. Cancer de la prostate, les facteurs de risque : âge, antécédents familiaux, ... [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-de-la-prostate-les-facteurs-de-risque>
2. Larousse É. prostate - LAROUSSE [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/prostate/15561>
3. Les cancers de la prostate : points clés - Cancer de la prostate [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Points-cles>
4. Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Ann Urol. oct 2004;38(5):187-206.
5. Institut National du Cancer. ELÉMENTS D'INFORMATION DESTINÉS AUX MÉDECINS CONCERNANT LA PREMIÈRE PRESCRIPTION DU PSA CHEZ L'HOMME ASYMPTOMATIQUE. mars 2016;
6. Illustration de l'Hypertrophie bénigne de la prostate [Internet]. 2023 [cité 7 juill 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hypertrophie_b%C3%A9nigne_de_la_prostate&oldid=205746062
7. Davody AP. Urologie Davody. 2015 [cité 7 juill 2023]. La classification TNM des cancers de la prostate. Disponible sur: <https://urologie-davody.fr/cancer-de-la-prostate/diagnostic/la-classification-tnm-des-cancers-de-la-prostate-criteres-et-caracteristiques/>
8. Auter, Alix. Bilan de la classification TNM Réalisation personnelle basée sur Davody, « La classification TNM des cancers de la prostate », 21 septembre 2015. 2023.
9. Illustration de Prostatectomie [Internet]. 2022 [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Prostatectomie&oldid=194031079>
10. Curiethérapie - Cancer de la prostate [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Curietherapie>
11. Cancer de la prostate - Quels traitements pour soigner le cancer de la prostate | Institut Curie [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/le-cancer-de-la-prostate>
12. Les principes de la radiothérapie | IRSN [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/savoir-comprendre/sante/principes-radiotherapie>
13. Auter A. Réalisation personnelle basée sur les Agonistes et antagonistes de la LH-RH [Internet]. 2023 [cité 10 juill 2023]. Disponible sur:

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-et-antagonistes-de-la-lh-rh>

14. Sohail MF, Rehman M, Sarwar HS, Naveed S, Qureshi OS, Bukhari NI, et al. Advancements in the oral delivery of Docetaxel: challenges, current state-of-the-art and future trends. *Int J Nanomedicine*. juin 2018;Volume 13:3145-61.
15. PARP/PARPTrap™ Screening and Profiling Services [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: https://bpsbioscience.com/screening-profiling-services/parp?protein_family=parps
16. Hennrich U, Eder M. [177Lu]Lu-PSMA-617 (Pluvicto™): The First FDA-Approved Radiotherapeutical for Treatment of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals*. 20 oct 2022;15(10):1292.
17. Mesurer la radioactivité – Laboratoire de mesure des faibles radioactivités [Internet]. [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: <https://lafara.obs-mip.fr/la-radioactivite/>
18. Phulpin B. Modélisation de dégénérescence tissulaire radio-induite et conceptualisation de réhabilitation des tissus irradiés par thérapie cellulaire. 2011;(NNT : 2011NAN10064).
19. Ariztia J. Dérivés C-glycosidiques pour l'imagerie bimodale TEP/FPIR Applications au marquage de dérivés peptidiques RGD. juin 2021;
20. Magazine Z. ZORG Magazine. 2017 [cité 24 juill 2023]. Le PSMA-PET/CT en cas de cancer de la prostate. Disponible sur: <https://zorgmagazine.be/le-psma-petct-en-cas-de-cancer-de-la-prostate-une-technique-innovante-aux-applications-multiples/>
21. Farolfi A, Calderoni L, Mattana F, Mei R, Telo S, Fanti S, et al. Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 10 mai 2021;62(5):596-604.
22. Evans JC, Malhotra M, Cryan JF, O'Driscoll CM. The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase II (PSMA/GCPII) in cancer and neurological disease. *Br J Pharmacol*. nov 2016;173(21):3041-79.
23. Kwon H, Lim H, Ha H, Choi D, Son SH, Nam H, et al. Structure-activity relationship studies of prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitors derived from α -amino acid with (S)- or (R)-configuration at P1' region. *Bioorganic Chem*. nov 2020;104:104304.
24. Plichta KA, Graves SA, Buatti JM. Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Theranostics for Treatment of Oligometastatic Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 9 nov 2021;22(22):12095.
25. Kessel K, Bernemann C, Bögemann M, Rahbar K. Evolving Castration Resistance and Prostate Specific Membrane Antigen Expression: Implications for Patient Management. *Cancers*. 16 juill 2021;13(14):3556.
26. Hofman MS, Emmett L, Violet J, Y. Zhang A, Lawrence NJ, Stockler M, et al. TheraP: a

randomized phase 2 trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int.* nov 2019;124:5-13.

27. Vogel WV, Van Der Marck SC, Versleijen MWJ. Challenges and future options for the production of lutetium-177. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juill 2021;48(8):2329-35.

28. Multiple Function Hot Cells – Nuclear System [Internet]. [cité 21 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.nuclearsystem.com/multiple-function/>

29. Chen W, Chen C, Chang P, Lo S, Lo S, Li M. Identification of Impurities in Synthetic Precursor Product and Metabolites of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 for Prostate Cancer Radiotherapy Agent Using HPLC and Tandem-Mass Spectrometry. 2021;4.

30. Luc JC. Le transport de colis radiopharmaceutiques. 2013;

31. Desuzinges D. LES RADIOPHARMACEUTIQUES ET LA RADIOPHARMACIE : ASPECTS REGLEMENTAIRES ET TECHNIQUES. Ecole Natl Santé Public. 2000;

32. Hu J, Li H, Sui Y, Du J. Current status and future perspective of radiopharmaceuticals in China. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juill 2022;49(8):2514-30.

33. New CRP: Development of Potential Lutetium-177 Radiopharmaceuticals: Design, Radiolabelling and Nonclinical Evaluation (F22078) [Internet]. IAEA; 2023 [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://www.iaea.org/newscenter/news/new-crp-development-of-potential-lutetium-177-radiopharmaceuticals-design-radiolabelling-and-nonclinical-evaluation-f22078>

34. CEA. CEA/Presse & Médias. CEA; 2021 [cité 15 août 2023]. Un nouveau paradigme de fabrication des radiopharmaceutiques pour la médecine du futur. Disponible sur: <https://www.cea.fr/presse/Pages/actualites-communiques/sante-sciences-du-vivant/imagine-mise-en-fonction.aspx>

35. Gururajan M, Posadas EM, Chung LWK. Future perspectives of prostate cancer therapy. *Transl Androl Urol.* 2012;1(1).

DIPLOMA THESIS FOR A DOCTORATE IN PHARMACY
PROSTATE CANCER TREATMENT WITH RADIO-LIGAND: INDUSTRIAL
CONSTRAINTS FOR A THERANOSTIC APPROACH

Presented by Alix AUTER

Prostate cancer is a cancer with a silent progression; it is the one with the highest incidence rate in men. It most commonly occurs in men over 60 years of age and manifests as urinary problems caused by the compression of the urethra due to the increased size of the prostate. Diagnosis is made by a clinician based on the TNM (Tumor, Node, and Metastasis) method as well as the Gleason score. Depending on the stage and location of the cancer, various treatments can be employed, ranging from radical prostatectomy with lymph node dissection combined with radiation therapy and brachytherapy for localized cancers to the addition of hormone therapy for locally advanced cancers. Chemotherapy can be added for metastatic cancers.

However, these treatments can be burdensome for patients and not specific to advanced stages. Thus, new therapies are emerging, such as PARP inhibitors for patients with castration-resistant cancer and mutations in the BRCA1/2 genes. Radioligand therapies, such as ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, using radioactive lutetium emitting β^- particles as isotopes, offer treatment options for patients with castration-resistant, PSMA-positive cancer. This treatment has proven its effectiveness through various clinical trials. It is referred to as a theragnostic approach because a diagnosis through positron emission tomography or single-photon emission computed tomography confirms the action of the treatment. The diagnostic product is composed similarly to the one used for therapy, with a shorter-lived β^+ emitting isotope that is eliminated quickly. The diagnosis can have an impact on the cancer's progression, confirming the patient's suitability for the administered treatment. The administered therapy also releases γ radiation, allowing the monitoring of cancer progression through SPECT (Single photon emission computed tomography).

Nevertheless, the use of radioactivity poses a challenge for both the industry and hospitals. Measures to protect personnel and patients are implemented, and the radioactivity level is monitored. The most significant industrial constraint relates to the supply of therapies to hospitals, which must be meticulously calculated, considering radioactive decay.

Despite numerous constraints, combined radioactive products remain highly effective and less burdensome than some conventional therapies.

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE PAR RADIO-LIGAND : LES CONTRAINTES INDUSTRIELLES POUR UNE APPROCHE THERANOSTIQUE

Présenté par Alix AUTER

Le cancer de la prostate est un cancer à évolution silencieuse, c'est le cancer avec l'incidence la plus élevée chez l'homme. Il apparaît le plus souvent chez les hommes de plus de 60 ans et se traduit par des troubles urinaires causés par la compression de l'urètre due à l'augmentation du volume de la prostate. Le diagnostic est posé par un clinicien en se basant sur la méthode TNM (Tumeur, Nœud et Métastases) ainsi que le score de Gleason. Selon le stade et la localisation du cancer, différents traitements peuvent être utilisés, allant d'une prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire combinée à une radiothérapie et curiethérapie pour les cancers localisés, à l'ajout d'une hormonothérapie pour les cancers localement avancés. Une chimiothérapie peut être ajoutée pour les cancers métastatiques.

Cependant, ces traitements peuvent être lourds pour les patients et non spécifiques pour les stades avancés. Ainsi, de nouvelles thérapies voient le jour, c'est le cas des inhibiteurs de PARP pour les patients présentant un cancer résistant à la castration et une mutation des gènes BRCA1/2. Des thérapies par radioligands, telles que le ^{177}Lu -PSMA-617, utilisant le lutétium radioactif émetteur β^- comme isotope, permettent de soigner les patients atteints d'un cancer résistant à la castration PSMA positif. Ce traitement a prouvé son efficacité à travers divers essais cliniques. On parle d'approche théranostique car un diagnostic par tomographie à émission de positrons ou tomographie à émission de photons uniques permet de confirmer l'action du traitement. Le produit utilisé pour le diagnostic est de composition similaire à celui utilisé pour la thérapie, avec un isotope de plus courte durée de vie émetteur β^+ qui va être éliminé rapidement. Le diagnostic peut avoir un effet sur l'évolution du cancer, ce qui permettra de confirmer la susceptibilité du patient au traitement qui sera administré. La thérapie administrée relargue également des rayonnements γ qui permettront de suivre l'évolution du cancer par TEMP.

Néanmoins, l'utilisation de la radioactivité est un défi tant pour l'industrie que pour les hôpitaux. En effet, des moyens de protection du personnel et du patient sont mis en œuvre, et le taux de radioactivité est contrôlé. La plus grande contrainte industrielle porte sur l'approvisionnement des thérapies aux hôpitaux, qui doit être minutieusement calculé en prenant en compte la décroissance radioactive.

Malgré de nombreuses contraintes, les produits radioactifs combinés restent très efficaces et moins contraignants que certaines thérapies conventionnelles.