

**MEMOIRE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS**

Soutenu publiquement le 03 juillet 2015

Par **Mr HENNEBICQ Simon**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**LES ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE
MARQUÉS AU GALLIUM-68
ÉVALUATION CLINIQUE ET BUDGÉTAIRE
EN VUE DE LEUR MISE EN PLACE AU CHRU DE LILLE**

Membres du jury :

Président:

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN

Professeur des Universités,

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, Université de Lille 2

Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Directeur de thèse:

Monsieur le Docteur Jean-François LEGRAND

Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Assesseurs:

Monsieur le Docteur Emmanuel MALEK

Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Valenciennes

Madame le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET

Maître de conférences,

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Amiens, Université de Picardie Jules Verne

Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPPEZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse :

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et en présidant ce jury. Merci également pour votre implication dans notre formation d'interne. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes juges :

Madame le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mes remerciements.

Monsieur le Docteur Emmanuel MALEK,

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger ce travail. Trouve dans ces quelques mots le témoignage de ma reconnaissance. Merci pour tes conseils.

A mon directeur de thèse :

Jean-François,

Merci pour ton aide, ton soutien, tes conseils, ta disponibilité . Merci de m'avoir fait découvrir et apprécier, avec Thierry et Olivier, la radiopharmacie. Cela a été un réel plaisir de travailler ensemble. Je te suis profondément reconnaissant.

Enfin, je souhaiterais dédier cette thèse :

A mes parents,

Merci de m'avoir soutenu tout au long de ces années d'études, pour vos encouragements et le réconfort que vous m'apportez malgré la distance.

A Remy et Lucie,

Merci pour votre soutien malgré la distance qui nous sépare.

A Charlène,

Merci pour ta patience et ton aide pour ce mémoire. Merci surtout pour tout l'amour que tu m'apportes au quotidien.

A mes amis, maintenant Parisiens. Merci pour votre accueil et pour les bons moments, passés et à venir, partagés ensemble.

A tous mes co-internes et maintenant amis, pour ces belles années dans le Nord et en Normandie.

Un merci tout particulier aux relecteurs (Béregère, Clément..), pour leur dur labeur et leurs précieux conseils.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	13
GÉNÉRALITÉS	14
I - MÉDECINE NUCLÉAIRE ET RADIOPHARMACIE	14
II - PHYSIQUE NUCLÉAIRE	14
A - La TEP.....	14
1 - La désintégration Beta ⁺	14
2 - Principe de détection.....	15
B - Le radiomarquage	15
1 - Radiomarquage des isotopes halogénés.....	16
2 - Radiomarquage des métaux de transition et de post transition.....	16
III - LE GALLIUM-68	17
A - Caractéristiques physiques	17
B - Filiation radioactive.....	17
C - Les avantages.....	18
D - Le générateur ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga	18
1 - Historique.....	18
2 - Mise en place des méthodes de prépurification	19
E - Législation	21
1 - Réglementation des générateurs	21
2 - Réglementation de l'éluat	22
3 - Réglementation des MRP	22
F - Comparaison des différents générateurs	22
IV - LES ⁶⁸GaDOTA-PEPTIDES	23
A - Présentation	23
B - Les récepteurs de la somatostatine	24
1 - La somatostatine	24
2 - Distribution des récepteurs de la somatostatine.....	24
C - Intérêt des ⁶⁸ GaDOTApeptides.....	24
D - Méthode de production.....	25
1 - Elution du générateur.....	25
2 - La prépurification	25
3 - Le radiomarquage	26
4 - Purification.....	27
5 - Filtration stérilisante terminale	27
E - Contrôles.....	27
1 - Contrôle de l'éluat de Gallium-68	27

2 - Contrôle du MRP	27
V - LES TUMEURS NEUROENDOCRINES	28
A - Définition	28
B - Classification des TNE	29
C - Bilan diagnostique des TNE	30
1 - Les examens biologiques	30
2 - Les examens d'imagerie	30
3 - L'examen anatomopathologique de la tumeur	31
D - RENATEN	31
E - Traitements	32
F - Examen de référence: Octreoscan®	32
1 - Présentation	32
2 - Préparation et contrôle	32
3 - Protocole d'acquisition au CHRU de Lille	33
VI - INTÉRÊT DU CHRU DE LILLE	33
MATÉRIELS ET MÉTHODE	34
I - MATÉRIELS	34
A - Production	34
1 - Cadre réglementaire	34
2 - Exigences techniques	35
B - Contrôles	36
1 - Cadre réglementaire	36
2 - Exigences techniques	37
II - MÉTHODE	38
A - Impact Clinique	38
1 - Evaluation de la performance diagnostique	38
2 - Prise en charge du patient	39
B - Impact budgétaire	39
1 - Demande de prix et comparaison des différents équipements	40
2 - Définition des coûts	40
3 - Comparaison des deux méthodes diagnostiques	41
C - Bénéfices secondaires	42
RÉSULTATS	43
I - IMPACT CLINIQUE	43
A - Performance diagnostique	43
B - Impact thérapeutique	45
II - IMPACT BUDGÉTAIRE	46
A - Comparaison des différents équipements	46

1 - Equipement de production	46
2 - Equipements de contrôle.....	47
B - Analyse budgétaire	47
1 - Définition de l'ensemble des coûts	47
2 - Coût moyen d'une préparation.....	49
3 - Impact budgétaire global.....	50
III - BÉNÉFICES SECONDAIRES	51
DISCUSSION	53
I - INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.....	53
A - IMPACT CLINIQUE	53
B - IMPACT BUDGÉTAIRE.....	54
C - BENEFICES SECONDAIRES	55
II - POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ÉTUDE	56
III - PERSPECTIVES.....	57
CONCLUSION	59
LISTE DES ABRÉVIATIONS	60
ANNEXES	61
BIBLIOGRAPHIE	67

SOMMAIRES DES FIGURES

Figure 1: Equation de la désintégration beta ⁺	14
Figure 2: Schématisation du phénomène d'annihilation.....	15
Figure 3: Schématisation du fonctionnement d'une caméra TEP.....	15
Figure 4: Schématisation d'un traceur vectorisé	16
Figure 5: Equation de désintégration par capture électronique	17
Figure 6: Description et fonctionnement d'un cyclotron.....	18
Figure 7: Historique des générateurs ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga développés	19
Figure 8: Techniques de post-traitement pour les générateurs de gallium-68	20
Figure 9: Formules développées des ⁶⁸ GaDOTApeptides	23
Figure 10: Schématisation du procédé de synthèse des ⁶⁸ GaDOTApeptides.....	25
Figure 11: Schématisation de la réaction de marquage des ⁶⁸ GaDOTApeptides.....	26
Figure 12: Principales localisations des tumeurs neuro-endocrines digestives	29
Figure 13: Capacité d'identification des différentes méthodes pour le diagnostic des TNE	31
Figure 14: Photographie représentant un kit Octréoscan®	32
Figure 15: Représentation d'une enceinte blindée «haute énergie »	35
Figure 16: Comparaison TEP/TDM au ⁶⁸ GaDOTAtoC (gauche) et TEMP/TDM à l'Octréotide chez une patiente atteinte de TNE de l'intestin grêle.	45
Figure 17: Coût moyen d'un examen par patient en fonction du nombre annuel de patients.....	49
Figure 18: Estimation de l'impact budgétaire sur une période de 10 ans des ⁶⁸ GaDOTApeptides et de l'Octréoscan® selon le nombre annuel de patients.....	50

SOMMAIRE DES ANNEXES

Annexe 1: Fiche technique Enceinte blindée haute énergie	61
Annexe 2: Fiche technique Module de synthèse	63
Annexe 3: Fiche technique CLHP	65

SOMMAIRES DES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques physiques du Gallium-68	17
Tableau 2: Résumé de la Monographie de la solution de chlorure de gallium pour radiomarquage	22
Tableau 3: Caractéristiques des différents générateurs ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga commercialisés	23
Tableau 4: Profils d'affinité (IC ₅₀ en nanomoles) des analogues de la somatostatine	24
Tableau 5: Caractéristiques des différentes méthodes de prépurification.....	26
Tableau 6: Résumé de la Monographie solution du Gallium (⁶⁸ Ga) Édotrétotide	28
Tableau 7: Classification OMS 2010 des TNE.....	29
Tableau 8: Consommation annuelle d'Octréoscan [®] au CHRU de Lille	33
Tableau 9: Résumé des exigences réglementaires et techniques pour la production des ⁶⁸ GaDOTApeptides	36
Tableau 10: Equipements nécessaires au contrôle de l'éluat et du produit fini	37
Tableau 11: Définition des termes sensibilité et spécificité.....	38
Tableau 12: Résumé des principales publications évoquant la performance diagnostique des ⁶⁸ GaDOTApeptides ou de l'Octréoscan [®]	43
Tableau 13: Résumé des publications comparant directement les ⁶⁸ GaDOTApeptides à l'Octréoscan [®]	44
Tableau 14: Impact de l'imagerie TEP au ⁶⁸ GaDOTApeptides sur la prise en charge des patients atteints de TNE.....	45
Tableau 15: Comparatif technique et financier des différents modules de synthèse	46
Tableau 16: Comparatif technique et financier des différentes enceintes blindées	47
Tableau 17: Description des différents coûts pour la production et le contrôle des MRP	48
Tableau 18: Tableau comparatif des bénéfices secondaires apportés par les ⁶⁸ GaDOTApeptides	52
Tableau 19: Comparatif des doses efficaces des ⁶⁸ GaDOTApeptides et de l'Octréoscan [®]	52

INTRODUCTION

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est l'une des techniques d'imagerie médicale pratiquée au sein des services de médecine nucléaire. En oncologie, mais également en neurologie et en infectiologie, la TEP au ^{18}F Fluorodéoxyglucose (^{18}F FDG) est devenue un outil essentiel pour le diagnostic et la prise en charge des patients. Outre le ^{18}F FDG, la recherche dans ce domaine a permis le développement et la mise sur le marché de nouveaux Médicaments RadioPharmaceutiques (MRP) marqués au Fluor-18 tels que la ^{18}F Fluorocholine et la ^{18}F Fluorodopa. D'autres émetteurs de positions ont également fait l'objet d'investigations, tel que le Gallium-68. Ce radionucléide, disponible au sein des radiopharmacies par l'éluion d'un générateur, présente des caractéristiques physiques qui en font un émetteur de choix pour le marquage de traceurs en imagerie TEP.

Depuis les années 2000, les travaux autour du Gallium-68 ont notamment montré un intérêt particulier pour le marquage des analogues de la somatostatine, aboutissant à l'élaboration d'un nouveau type de MRP indiqués dans la détection et le suivi des tumeurs neuroendocrines (TNE) : les ^{68}Ga DOTApeptides. Ces nouveaux traceurs utilisent l'imagerie TEP et permettent d'obtenir une plus haute résolution et une localisation plus précise des lésions que les examens actuellement réalisés. Face à l'attrait croissant pour ces MRP, nous nous sommes interrogés quant à l'intérêt de développer cette technique au sein du CHRU de Lille.

Pour répondre à cette problématique nous avons mené une étude comparative basée sur les aspects cliniques et budgétaires des ^{68}Ga DOTApeptides face à l'actuelle technique de référence, la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) à l'Octreoscan[®].

L'objectif est donc de mettre en lumière les bénéfices possibles apportés par ce nouvel examen pour le diagnostic des TNE, favorisant ainsi leur développement au CHRU de Lille.

Lors de ce travail, nous reprendrons dans un premier temps les fondements de la médecine nucléaire et de la radiopharmacie avant d'évoquer le Gallium-68 et les ^{68}Ga DOTApeptides. Dans un second temps, les aspects méthodologiques ayant permis l'évaluation clinique et budgétaire de ces deux méthodes diagnostiques seront abordés. Enfin, les résultats obtenus vous seront présentés et discutés avant de conclure.

GÉNÉRALITÉS

I - MÉDECINE NUCLÉAIRE ET RADIOPHARMACIE

La médecine nucléaire est une spécialité médicale dont les principaux domaines d'actions sont le diagnostic, la thérapie et le suivi thérapeutique d'un grand nombre de pathologies. Elle permet d'étudier différents tissus ou organes, leur morphologie et leur métabolisme, grâce à deux grands types d'examen: la scintigraphie et la TEP¹. La scintigraphie peut-être réalisée en 2D (image plane) ou 3D, on l'appelle alors la Tomographie d'Emission Mono-Photonique (TEMP). Le principe de ces examens repose sur l'administration de doses traceuses d'un MRP, dont on capte ensuite le rayonnement par l'intermédiaire d'appareils de détection: les caméras. La préparation et la dispensation de ces MRP sont des activités incontournables réalisées par la radiopharmacie: unité de production dépendant de la pharmacie à usage intérieur (PUI) mais fonctionnellement détachée au sein du service de médecine nucléaire. Les MRP sont constitués d'un isotope radioactif qui peut être utilisé seul ou couplé à un vecteur (molécule, anticorps, hormone, peptide). Utilisé seul, l'isotope radioactif doit avoir une affinité propre pour l'organe à étudier. Dans le cas d'une association entre un radionucléide et son vecteur (radiomarquage), l'isotope radioactif permet de visualiser la distribution de ce vecteur dans l'organisme. Ces images sont obtenues en médecine nucléaire grâce aux détecteurs, présents sur les caméras. On en distingue deux grands types selon la nature du rayonnement qu'elles détectent, d'une part les gamma-caméras (γ -caméras) qui captent les photons gamma (γ) pour la scintigraphie et d'autre part les caméras TEP qui détectent les photons d'annihilation issus de la désintégration β^+ . En 2011, la Société Française de Médecine Nucléaire¹ (SFMN) a dénombré en France, 219 unités de médecine nucléaire représentant un parc d'imagerie d'environ 450 caméras TEMP et 105 caméras TEP.

II - PHYSIQUE NUCLÉAIRE

A - La TEP

1 - La désintégration β^+

Par définition, en imagerie TEP, les différents radioéléments utilisés (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{89}Zr) sont tous des émetteurs de positons. Ils ont une décroissance radioactive de type β^+ (figure 1).

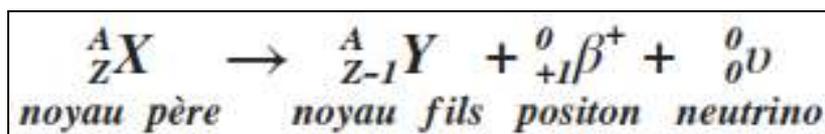


Figure 1: Equation de la désintégration β^+

Cette décroissance concerne les noyaux instables présentant un excès de charges positives. Il se désintègre alors vers un état plus stable par transformation d'un proton en neutron au sein de son noyau, conduisant à l'émission d'un positon et d'un neutrino.

Ce positon, antiparticule de l'électron, est émis hors du noyau et effectue un parcours de l'ordre du millimètre au sein du milieu environnant. Dans le cas de la TEP ce milieu est le corps du patient. Sur ce trajet le positon est freiné, il peut alors interagir avec un électron libre et réaliser la réaction d'annihilation (figure 2). La masse du couple particule/antiparticule se transforme alors en deux photons γ de 511keV, émis dans des directions opposées.

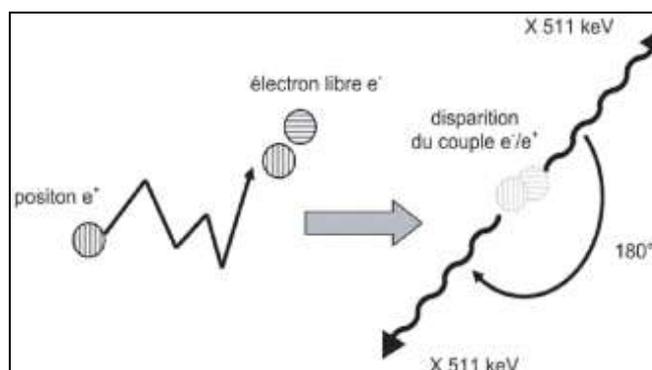


Figure 2: Schématisation du phénomène d'annihilation

2 - Principe de détection

La caméra TEP est constituée d'une série de détecteurs positionnés en couronne autour du patient (figure 3). Ce système de détection est basé sur deux critères, la fenêtre temporelle et la fenêtre énergétique qui permettent de déterminer le lieu d'annihilation. La caméra mesure les coïncidences vraies, qui correspondent à la détection des deux photons de 511keV provenant d'une même annihilation, et localise ainsi le lieu d'émission de ces photons.

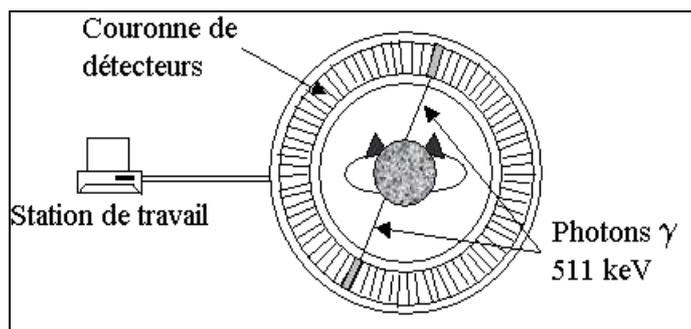


Figure 3: Schématisation du fonctionnement d'une caméra TEP

B - Le radiomarquage

La médecine nucléaire est fondée sur la propriété qu'ont certains radionucléides ou molécules marquées de se concentrer naturellement dans des organes ou tissus. Ces molécules dites « marquées » sont obtenues après un radiomarquage, étape importante dans la préparation des MRP.

Elle permet d'associer un isotope radioactif à une molécule dite « vectrice » dont on va ensuite étudier le comportement chez le patient.

Ce radiomarquage peut être effectué de différentes manières selon la nature du radioélément. On en distingue deux classes², les halogénés et les métaux de transition ou de post-transition.

1 - Radiomarquage des isotopes halogénés

Pour ces radioéléments (ex : iode, fluor), l'association au vecteur s'effectue par une liaison covalente simple. Ce type de liaison est stable dans le temps, elle permet donc le radiomarquage en amont par l'industriel fournissant le MRP. Il peut donc être livré prêt à l'emploi (ex: ¹⁸FDG, Datscan[®], MIBG[®]).

2 - Radiomarquage des métaux de transition et de post transition

Un complexe est un édifice chimique où un ion central, généralement un cation métallique, est lié à plusieurs ligands (atomes, ions). Si un même ligand établit plusieurs liaisons avec cet ion central, le complexe formé devient alors un chélate. On peut alors distinguer deux catégories de complexes: les traceurs non dirigés ou complexes « essentiels » et les traceurs vectorisés³.

Le premier type est un complexe métallique stable dans lequel le radionucléide fait partie intégrante de la structure active. Il est essentiel au MRP, définissant les propriétés physico-chimiques du complexe formé, et par conséquent sa biodistribution. Sans le métal, la molécule n'atteint pas sa cible. Ils agissent en général comme traceurs de débit ou de perfusion, on peut citer le ^{99m}Tc-HMPAO et le ^{99m}Tc-sestamibi qui sont respectivement utilisés pour l'imagerie du cerveau et du cœur.

Le second type représente les traceurs vectorisés pour lesquels le complexe métallique, un chélate contenant le radionucléide, sert uniquement de traceur. La fixation de l'isotope radioactif au vecteur est possible par différentes méthodes, la plus utilisée reste l'emploi d'un ligand (ou synthon) bifonctionnel. Le MRP est alors composé des quatre éléments suivants (figure 4)³:

- le vecteur: molécule biologique spécifique
- le connecteur : lie le vecteur au chélate
- le complexe chélatant
- le radionucléide

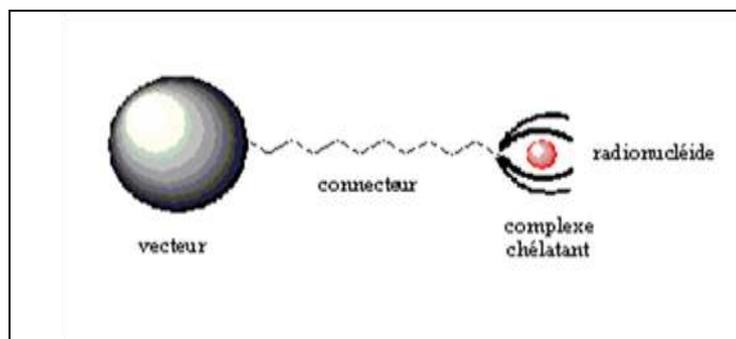


Figure 4: Schématisation d'un traceur vectorisé

III - LE GALLIUM-68

A - Caractéristiques physiques

Le Gallium est un élément chimique appartenant à la famille des métaux de post-transition (groupe 13 du tableau périodique). Le Gallium-68, l'un de ses isotopes radioactifs, est caractérisé par une période physique courte : 68 minutes (tableau 1). Il combine deux modes de désintégration: la capture électronique 10% (figure 5) et la désintégration beta⁺ 90% (figure 1). La désintégration de type beta⁺ conduit à l'émission d'un positon permettant la formation de deux photons d'annihilation, indispensables à l'imagerie TEP.

Radioélément	Gallium-68
Elément père	Germanium 68
Obtention	Générateur ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga (⁶⁸ Ge: origine cyclotron)
Période physique	67,71 min
Dégradation	Emission de positon - Capture électronique
Elément fils	Zinc 68
Principales émissions	Energie en keV (%)
γ	511 keV (178,28 %) - 1077,34 keV (3,22 %)
β+	836 keV (87,94 %) Energie max : 1899,01 keV

Tableau 1: Caractéristiques physiques du Gallium-68

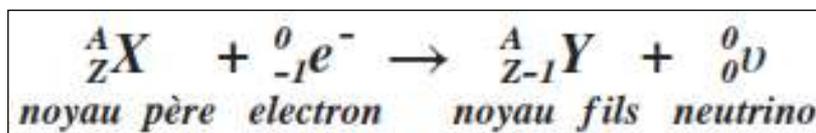


Figure 5: Equation de désintégration par capture électronique

B - Filiation radioactive

Le Gallium-68 est obtenu grâce à un générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga, dont le mode de fonctionnement est semblable au générateur ⁹⁹Molybdène/^{99m}Technetium. L'élément père, le Germanium-68 est produit artificiellement par un cyclotron (figure 6, Encyclopaedia Britannica). On peut le définir comme un accélérateur de particules qui utilise l'action combinée d'un champ électrique et d'un champ magnétique afin d'accélérer et de confiner des particules dans un espace restreint pour ensuite les réorienter vers une cible à irradier. Le Germanium-68 peut-être obtenu par différentes méthodes⁴, variant selon le type de particule accélérée, leur énergie et les caractéristiques de la cible irradiée (nature, forme et épaisseur).

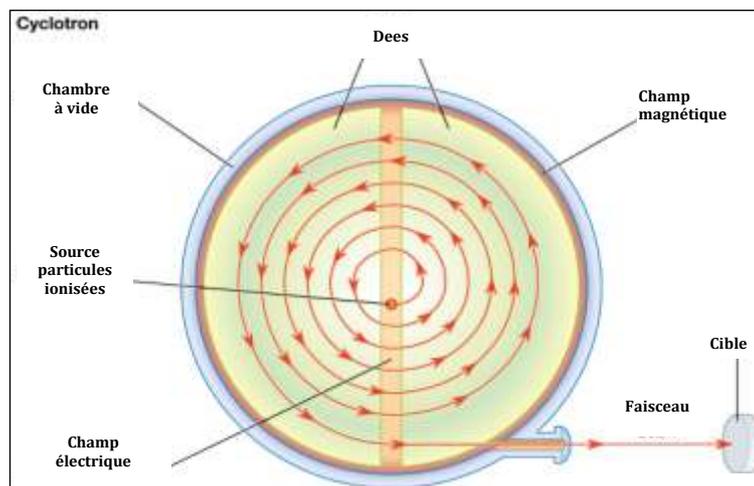


Figure 6: Description et fonctionnement d'un cyclotron

C - Les avantages

L'utilisation du Gallium-68 en médecine nucléaire présente quelques avantages. Sa production tout d'abord, à partir d'un générateur permet une mise à disposition quotidienne, à un coût raisonnable et sans dépendance au cyclotron. Sa période physique (68 min) est compatible avec les propriétés pharmacocinétiques des vecteurs avec lesquels il est associé: éléments de faible poids moléculaire tels que des peptides ou des fragments d'anticorps. De plus, la chimie de coordination du $^{68}\text{Ga}^{3+}$ est simple et relativement bien connue, facilitant le radiomarquage. La période physique de l'élément père (270 jours) permet une utilisation prolongée du générateur, jusqu'à 1 an. Enfin, les propriétés chimiques des éléments pères et fils sont suffisamment différentes pour permettre leur séparation.

D - Le générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Un générateur est défini par l'article L5121-1 du code de la santé publique comme « tout système contenant un radionucléide parent déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique »

1 - Historique

C'est en 1960 que le premier générateur a été décrit par Gleason⁵, ce concept novateur permettait d'obtenir un radionucléide émetteur de positons par un procédé d'extraction liquide/liquide. Dès 1964, Greene⁶ puis Yano⁷ ont décrit un deuxième générateur de type solide/liquide, basé sur

l'utilisation d'une résine échangeuse d'ions. L'éluat, réalisée par une solution d'EDTA, fournissait un complexe $^{68}\text{Ga-EDTA}$ utilisé pour la détection de tumeurs cérébrales⁸⁻¹⁰. Il présentait cependant une limite évidente, la synthèse exclusive de $^{68}\text{Ga-EDTA}$. La destruction du $^{68}\text{Ga-EDTA}$, longue et complexe⁷, ne permettait pas de réaliser d'autres synthèses. Dans les années 1980, de nouveaux générateurs ont fait leur apparition. Leur but, fournir un éluat composé de Gallium-68 sous forme ionique en solution aqueuse: le $^{68}\text{Ga}^{3+}$. Elués par une solution d'acide chlorhydrique (HCl), ces générateurs¹¹⁻¹⁴ étaient composés d'une matrice inorganique métallique de type $\text{Me}^{\text{IV}}\text{O}_2$ (ou Me est un métal au degré d'oxydation +IV) tels que SnO_2 , ZrO_2 ou TiO_2 . Une approche alternative a également été développée, l'utilisation de matrices organiques à base de résines de polymères (pyrogallol-formaldéhyde)¹⁵ permettant l'éluat de $^{68}\text{Ga}^{3+}$ par de l'HCl 5,5N. L'évolution de ces différents générateurs a été illustrée par Roesch¹⁶ (figure 7).

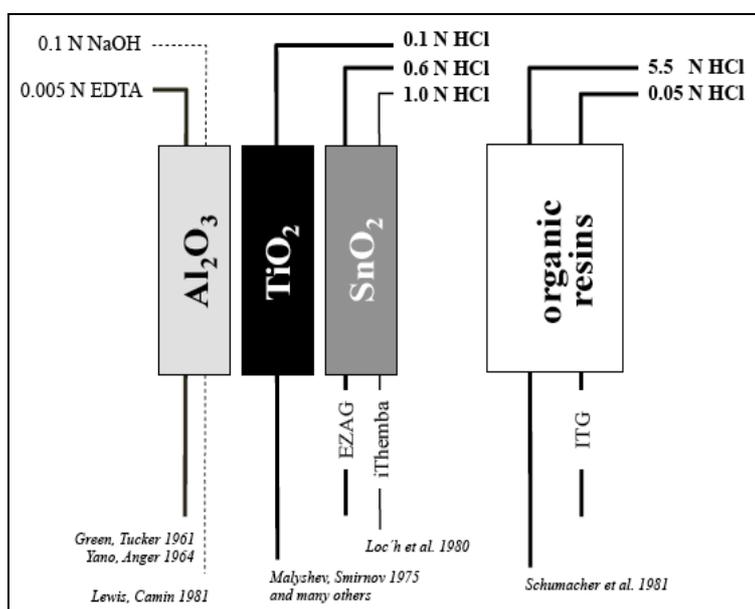


Figure 7: Historique des générateurs $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ développés

L'intérêt de l'imagerie au Gallium-68 a commencé à diminuer à la fin des années 70, deux hypothèses ont été proposées¹⁷ pour expliquer ce phénomène :

- la conception du générateur, ne permettant pas la synthèse de nouveaux MRP marqués au Gallium-68
- le développement en parallèle d'autres MRP marqués par le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et le ^{18}F

On peut également évoquer, à cette époque, l'absence de l'utilisation des caméras TEP en routine (années 2000).

2 - Mise en place des méthodes de prépurification

L'éluat des générateurs précédemment cités, présentait certaines limites empêchant son utilisation pour le marquage de peptides dans un but clinique :

➤ **Éluats de grands volumes et concentrés en ions H⁺**

Cette concentration élevée en ion H⁺ entraîne la protonation des groupements fonctionnels du chélateur limitant sa liaison au Gallium-68. Une diminution du volume de l'éluat et de sa concentration en H⁺ facilite le radiomarquage et améliore son rendement.

➤ **Présence de Germanium-68 et d'impuretés métalliques**

Les éluats des générateurs ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga ne sont pas purs d'un point de vue chimique et radionucléidique. L'élément père et les impuretés métalliques comme le Fer ou le Zinc, peuvent se décrocher de la colonne et s'accumuler dans l'éluat. Ils entrent alors en compétition avec ⁶⁸Ga³⁺ pendant le radiomarquage, diminuant son rendement.

Pour permettre la commercialisation d'un générateur en vue d'une utilisation clinique, différentes stratégies de traitement de l'éluat ont été développées. Elles permettent d'améliorer sa qualité par l'augmentation de son activité spécifique et la diminution de sa contamination en Germanium-68. Le générateur est généralement utilisé en liaison directe avec l'une des trois techniques de prépurification suivantes (figure 8)¹⁶:

- Fractionnement
- Séparation par chromatographie échangeuse d'anion
- Séparation par chromatographie échangeuse de cation

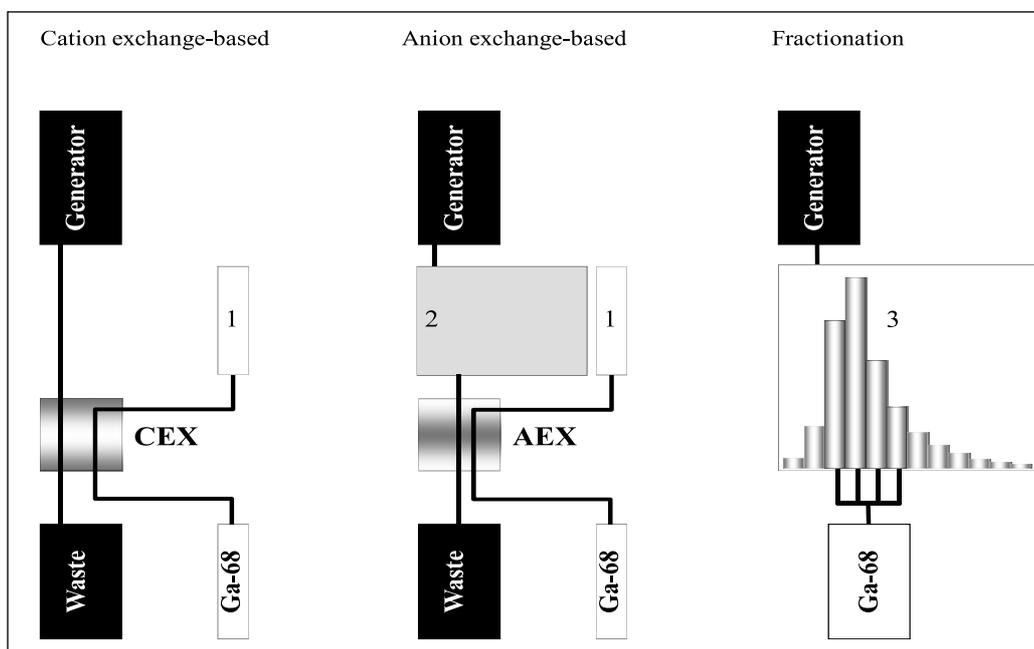


Figure 8: Techniques de post-traitement pour les générateurs de gallium-68

• **Fractionnement :**

Le fractionnement est une technique mécanique basée sur une élution du générateur mL par mL. Ce principe repose sur une distribution gaussienne de la radioactivité dans le volume total d'élution.

Les fractions centrales contenant l'activité volumique en Gallium-68 la plus importante seront conservées. Cette technique ne permet évidemment pas d'éliminer les impuretés métalliques et le Germanium-68, mais permet de les réduire au maximum en diminuant le volume global de l'éluat (1,5 vs 5mL), augmentant ainsi l'activité volumique. Décrite en 2005 par Breeman¹⁸, cette méthode a été entièrement automatisée par Decristoforo¹⁹ en 2007.

- **Chromatographie échangeuse d'ions:**

La chromatographie échangeuse d'ions est une technique permettant d'isoler une substance chargée dans un mélange de molécules chargées. Ce principe est basé sur l'affinité qu'ont les ions en solution pour les ions de charge opposée appartenant à la phase stationnaire. La chromatographie échangeuse peut être cationique ou anionique selon l'utilisation de résines chargées négativement ou positivement.

Chromatographie échangeuse d'anions

Décrite par de nombreux auteurs²⁰⁻²², elle nécessite l'acidification de l'éluat (concentration HCl>5M) ou sa saturation en NaCl, permettant la formation de complexes anioniques de type $[\text{GaCl}_6]^{3-}$ et $[\text{GaCl}_4]^-$. Ces complexes sont retenus par la colonne échangeuse d'anions, alors que les cations de Germanium-68 et une partie des impuretés métalliques sont directement élués. La colonne peut ensuite être rincée par une solution HCl, puis éluee par de l'eau ultrapure permettant le recueil du $^{68}\text{Ga}^{3+}$.

Chromatographie échangeuse de cations

Elle est directement utilisable sur l'éluat acide des générateurs, le $^{68}\text{Ga}^{3+}$ se fixe sur la colonne échangeuse de cations, au même titre que les impuretés métalliques et le Germanium-68. La colonne est éluee par un mélange de solvants (acétone et HCl) libérant le Gallium-68. Les premiers essais ont été effectués en 1972 par Strelow²³ qui, dans ses recherches de séparation du Gallium-68 de ses contaminants métalliques, a observé une meilleure élution lorsque le pH diminue et que la proportion d'acétone dans le solvant augmente. Ces recherches ont été reprises en 2007 par Zhernosekov²⁴ et Asti²⁵, testant la rétention d'impuretés et dosant de nombreux métaux avant purification et dans le produit final. Elle fut finalement automatisée par Ocak²⁶ en 2010.

E - Législation

1 - Réglementation des générateurs

La réglementation européenne actuelle encadre l'utilisation des générateurs par la directive européenne 2001/83/CE (art 6.1), modifiée par la directive 2004/27/CE qui stipule qu'«aucun médicament ne peut être

(AMM) n'ait été délivrée par l'autorité compétente 'une AMM n'ait délivrée conformément aux dispositions du règlement». Cette autorisation est également

requis selon l'art 6.2 pour les générateurs de radionucléides, les trousseaux et les produits radiopharmaceutiques précurseurs de radionucléides.

2 - Réglementation de l'éluat

L'éluat des générateurs est utilisé comme une matière première pour la synthèse des ^{68}Ga DOTApeptides. Il possède à ce titre, depuis 2013, une monographie²⁷ à la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur) appelée « solution de Gallium (^{68}Ga) (Chlorure de) pour radiomarquage » (tableau 2).

PARAMÈTRES	MÉTHODES	LIMITES
Caractères organoleptiques	Visuelle	Solution limpide, incolore
Identification radionucléidique	Spectrométrie gamma	Photons principaux 0,511 MeV et 1,077 MeV un pic de 1,022 MeV peut apparaître
Identification chimique	Solution de nitrate d'argent	blanc
Période approximative	Activimètre	74 min
pH	Bandelette indicatrice de pH	Maximum pH=2
Teneur (^{68}Ga)		Minimum de 90%
Fer**	atomique (SAA)	Maximum 10 µg/GBq
Zinc**	SAA	Maximum 10 µg/GBq
**	Pharmacopée	Moins de 175 UI/V*
Pureté radionucléidique**		0,511 MeV - 1,077 MeV - 1,022 MeV et 1,883 MeV minimum 99,9 % de la rad
Germanium-68		Maximum 0,001% de la radioactivité totale
Pureté radiochimique	Chromatographie sur couche mince (CCM)	$^{68}\text{Ga}^{3+}$: minimum 95% de gallium-68

* V correspond au volume maximal que peut contenir une dose injectée à un patient
 ** La préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai.

Tableau 2: Résumé de la Monographie de la solution de chlorure de gallium pour radiomarquage

3 - Réglementation des MRP

Dans l'état actuel de la réglementation française, les traceurs marqués au Gallium-68 ne possèdent pas d'AMM. Seule une étude de recherche clinique permet leur utilisation. Des demandes d'AMM sont en cours pour le générateur et les peptides. Il faut tout de même noter que le DOTAtoc est disponible en France, par l'intermédiaire d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

F - Comparaison des différents générateurs

Actuellement, plusieurs générateurs sont commercialisés. Ils sont tous composés d'une matrice solide est éluee par une solution d'HCl pour obtenir le $^{68}\text{Ga}^{3+}$. Ces générateurs diffèrent entre eux par la composition de cette matrice, inorganique ou organique, et la concentration d'HCl utilisée

pour l'élution. De ce fait, ils possèdent des caractéristiques propres, en termes de rendement d'élution et de relargage de Germanium-68 dans l'éluat (tableau 3). En revanche, seul le générateur GalliaPharm® de la société Eckert&Ziegler possède une AMM européenne.

LABORATOIRE	Eckert&Ziegler Obninsk ²⁷	Eckert&Ziegler Galliapharm	Eckert & Ziegler IGG100 ²⁸	iThemba LABS ²⁴	ITG Garching ITG iQS®	
Origine	Russie	Allemagne	Etats-Unis	Afrique du Sud	Allemagne	
Type colonne	TiO2	TiO2	TiO2	SnO2	Organique	
Solvant	HCl 0,1 N	HCl 0,1 N	HCl 0,1N	HCl 0,6 N	HCl 0,05 N	
Volume élution	5mL		5mL	6mL	4mL	
Rendement	Initial	>75% (82%)	75%	70% (73%)	100%	80%
	Long terme	>75% (69% à 100 élutions)	60%	NC	75% à 300 jrs	NC
%⁶⁸Ge relargué	Initial	0,005% (0,011%)	<0,001%	0,001% (0,0001%)	< 0,01%	< 0,005%
	Long terme	0,005% à 400 élutions (0,026%)	<0,001%	0,005% (200 élutions)	0,08% à 9 mois	NC

Données: Labo et Littérature^{24,27,28}

Tableau 3: Caractéristiques des différents générateurs ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga commercialisés

IV - LES ⁶⁸GaDOTA-PEPTIDES

Actuellement, peu de médicaments marqués au Gallium-68 sont utilisés en clinique ou recherche clinique. Ce sont principalement les analogues de la somatostatine: les ⁶⁸GaDOTApeptides.

A - Présentation

Il existe actuellement trois ⁶⁸GaDOTApeptides différents (figure 9)²⁸:

- le DOTAtoc : [⁶⁸Ga-DOTA⁰-Tyr³]octreotide
- le DOTAtate : [⁶⁸Ga-DOTA⁰-Tyr³]octreotate
- le DOTAnoc : [⁶⁸Ga-DOTA⁰-1NaI³]octreotide

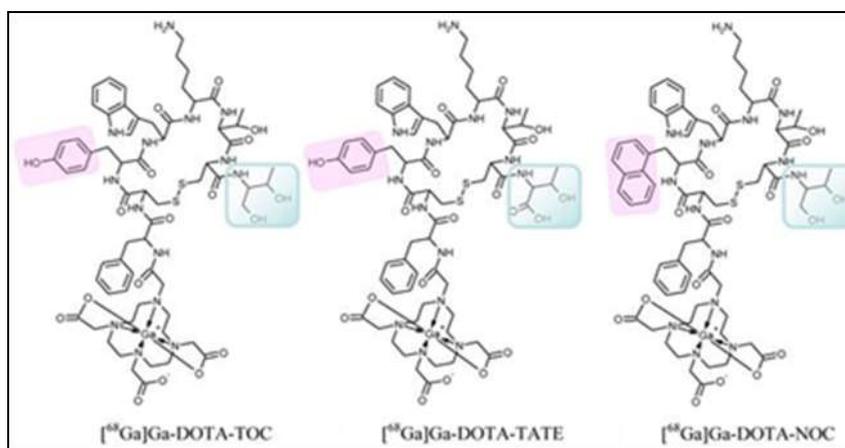


Figure 9: Formules développées des ⁶⁸GaDOTApeptides

B - Les récepteurs de la somatostatine

1 - La somatostatine

La somatostatine est un neuropeptide sécrété naturellement par le système neuroendocrinien. Elle possède un rôle inhibiteur dans la régulation de plusieurs systèmes de l'organisme (hormone de croissance, insuline, glucagon, gastrine, sécrétion exocrine pancréatique) et une activité antitumorale²⁹.

2 - Distribution des récepteurs de la somatostatine

Ces récepteurs, mis en évidence dans la plupart des tumeurs neuroendocrines³⁰, sont composés de 5 sous-types³¹ (SSTR 1 à 5). Les TNE surexpriment ces récepteurs et montrent une prédominance pour le SSTR2 dans plus de 80% des cas³²⁻³⁴, d'autres sous-types peuvent également être exprimés simultanément (SSTR 3 et 5)³⁵. Ces récepteurs permettent l'utilisation, dans un cadre diagnostique, d'analogues de la somatostatine radiomarqués pour la recherche et la localisation de TNE.

C - Intérêt des ⁶⁸GaDOTApeptides

Actuellement, l'examen de médecine nucléaire pratiqué pour le diagnostic et la prise en charge des TNE est la scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (SRS) par l'Octréoscan®. Bien qu'elle montre une grande efficacité pour l'imagerie du corps entier, elle présente cependant certaines limites de détection (lésion de petite taille - localisation duodénale - accumulation rénale, hépatique et splénique)^{36,37}. Face à cette problématique, de nouveaux MRP ont été développés depuis les années 2000: les ⁶⁸GaDOTApeptides.

Comme évoqué précédemment, les ⁶⁸GaDOTApeptides se différencient entre eux par leur peptide, un analogue de la somatostatine. Tous les SSTR lient la somatostatine (peptide natif) mais présentent de grandes différences d'affinité pour ses analogues. De la même manière, tous les ⁶⁸GaDOTApeptides se lient aux SSTR2, avec une forte affinité, mais possèdent des profils d'affinités différents pour les autres SSTR (tableau 4)³⁸, en particulier pour les SSTR 3 et 5.

MRP	SSTR 1	<u>SSTR 2</u>	SSTR 3	SSTR 4	SSTR 5
Somatostatine (peptide natif)	5.2	2.7	7.7	5.6	4.0
In-DTPA-Octréotide : Octréoscan®	>10000	22	182	>1000	237
GaDOTA[Tyr ³]octreotide : DOTAtoc	>10000	2.5	613	>1000	73
DOTA-[Tyr ³]octreotate : DOTAtate	>10000	1.5	>1000	453	547
DOTA-[1NaI ³]octreotide : DOTAnoc	>10000	2.9	8	227	11.2

Tableau 4: Profils d'affinité (IC₅₀ en nanomoles) des analogues de la somatostatine

L'emploi de ces nouveaux MRP pour l'évaluation des tumeurs surexprimant les SSTR peut ainsi être justifié par leur affinité, supérieure à celle de l'Octreoscan® pour le SSTR2.

D - Méthode de production

Les ^{68}Ga DOTApeptides sont synthétisés au sein de la zone de préparation de la radiopharmacie. Leur synthèse peut être résumée en 5 étapes (figure 10)³⁹ :

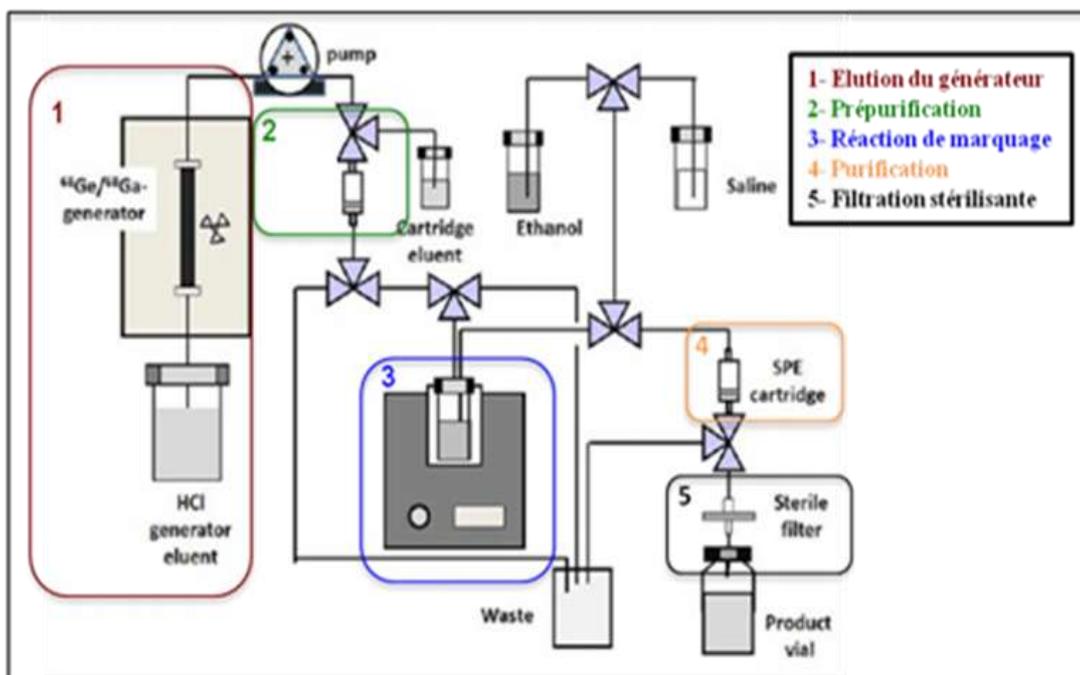


Figure 10: Schématisation du procédé de synthèse des ^{68}Ga DOTApeptides

1 - Elution du générateur

Le générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ est élué quotidiennement par une solution d'HCl ultrapure, permettant d'obtenir le $^{68}\text{Ga}^{3+}$, forme chimique utilisée pour le radiomarquage.

2 - La prépuration

Il existe 3 méthodes de prépuration décrites précédemment (tableau 5)⁴⁰. Toutefois, aucune de ces approches ne peut être considérée comme la meilleure.

La purification cationique de Zhernosekoz²⁴ nécessite l'utilisation d'acétone, qui doit être éliminé pendant le processus de fabrication car il peut conduire à la formation d'impuretés chimiques toxiques⁴³. Son absence dans la solution finale est contrôlée par chromatographie en phase gazeuse, il a donc été décidé de ne pas retenir ce type de prépuration.

La technique par fractionnement, décrite par Descristoforo¹⁹ en 2007, est utilisée par l'équipe de l'hôpital de Tenon⁴⁴ dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC).

Cette méthode mécanique, rapide et facile à mettre en place doit être validée car elle limite la présence des impuretés et du Germanium-68 mais ne les élimine pas.

La purification anionique nécessite l'utilisation d'HCl très concentré (5,5M). Très corrosif pour le matériel, il présente un frein à son utilisation en routine pour le marquage de traceurs.

Face à ces problématiques, de nouvelles méthodes de prépurification par chromatographie sont apparues⁴² évitant l'utilisation HCl 5,5M ou par l'emploi de matériel à usage unique.

Méthodes de prépurification	Solvants utilisés	Inconvénients
Chromatographie échangeuse de cation	Acétone/HCl (Zhernosekoz 2007) ²⁴ HCl 5,5 mol/L/NaCl 5 mol/L (Mueller 2012) ³⁹	Présence d'acétone
Chromatographie échangeuse d'anion	HCl >5,5 mol/L/ Eau pure (Meyer 2012) ²¹ Saturation NaCl /NaCl 0,9% (Léonard 2013) ⁴²	Etape supplémentaire d'acidification
Fractionnement	Solvant d'éluion : HCl	Impuretés métalliques et ⁶⁸ Ge

Tableau 5: Caractéristiques des différentes méthodes de prépurification

3 - Le radiomarquage

Les conditions de marquage

La réaction de marquage consiste à lier le Gallium-68 au chélateur DOTA (figure 11). Elle nécessite des conditions particulières de pH et de température. Le rendement est optimal²¹ pour un pH situé entre 3.5 et 4.

La complexation du DOTA avec le Gallium-68 nécessite également un temps de chauffage, catalysant la réaction et améliorant ainsi son rendement. Breeman¹⁸ puis Bauwens⁴⁵ démontrent qu'un chauffage à 90°C pendant 2 à 5 minutes permet d'obtenir des rendements proches de 100%.

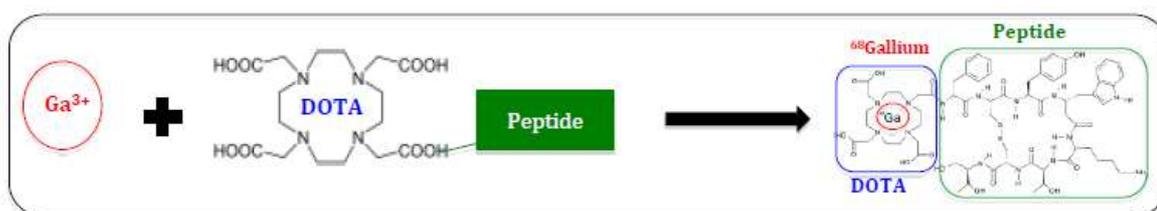


Figure 11: Schématisation de la réaction de marquage des ⁶⁸GaDOTApeptides

Les peptides

La monographie du ⁶⁸GaDOTAtoC et les recommandations⁴⁶ de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) limitent la quantité de peptide (DOTAtoC, DOTAnoc, DOTAtate) à 50µg par administration, quantité considérée comme n'ayant aucun effet pharmacologique cliniquement significatif.

4 - Purification

Après cette réaction de marquage, une étape de purification est réalisée par chromatographie en phase inverse (colonne type SEP-PAK C18). Après le transfert du milieu réactionnel sur la colonne, un rinçage permet l'élimination des formes ioniques de Gallium-68, Germanium-68 et les impuretés métalliques qui n'ont pas réagi²⁸. Les peptides marqués, fixés sur la colonne sont ensuite libérés par de l'éthanol. Afin de respecter la limite du taux d'éthanol selon la Ph Eur. (10% V/V et au maximum 2,5 g), une des méthodes consiste à diluer l'éluat de faible volume dans un grand volume de NaCl 0,9%^{21,26,44}.

5 - Filtration stérilisante terminale

Etape finale, la filtration stérilisante consiste au passage sur un filtre de diamètre 0,22µm de la solution de ⁶⁸GaDOTApeptide. Cette phase critique permet de recueillir le produit final dans un flacon stérile avant son contrôle et sa libération.

E - Contrôles

1 - Contrôle de l'éluat de Gallium-68

La monographie de la solution de chlorure de gallium pour radiomarquage²⁷ spécifie depuis 2013 les normes de qualité exigées pour son utilisation (tableau 2). Ces contrôles de l'éluat du générateur ne peuvent cependant pas tous être réalisés quotidiennement. De plus, les processus d'élution et de radiomarquage sont automatisés, le prélèvement de l'éluat ne peut donc être réalisé pendant la phase de production du MRP. Une nouvelle élution spécifiquement destinée à la réalisation du contrôle de l'éluat doit être effectuée.

Pour une utilisation clinique, le générateur de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga doit obtenir une AMM, justifiant la conformité de l'éluat à sa monographie de la Ph.Eur. On peut supposer qu'une partie des contrôles décrits dans sa monographie ne sera plus à réaliser en routine, mais certains d'entre eux peuvent demeurer obligatoires. Ces contrôles seront spécifiés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et liés à une utilisation conforme du générateur. Si certains de ces contrôles ne sont pas réalisables au sein de la radiopharmacie (teneurs en Zinc et Fer par SAA), leur sous-traitance devra être envisagée.

2 - Contrôle du MRP

De la même manière que l'éluat de Gallium-68, il existe depuis 2013 une monographie⁴⁸ de la Ph.Eur pour le ⁶⁸GaDOTAtoc, intitulée : solution injectable de Gallium (⁶⁸Ga) Édotrétotide⁴⁸ (tableau 6). On peut différencier deux types de contrôles au sein cette monographie, les contrôles libératoires et les non libératoires permettant la libération et la dispensation du MRP avant leur résultats. Cette libération anticipée est uniquement liée à la période physique courte des radionucléides⁴⁹ utilisés.

PARAMÈTRES	MÉTHODES	LIMITES
Caractères organoleptiques	Visuelle	Solution limpide, incolore
Identification radionucléidique	Spectrométrie gamma	Photons principaux 0,511 MeV et 1,077 MeV un pic somme de 1,022 MeV
Période approximative	Activimètre	74 min
pH	Sonde ou bandelette indicatrice de pH	4,0 à 8,0
Ethanol	Chromatographie en phase gazeuse	Maximum 10 pour cent V/V Maximum 2,5 g par administration
HEPES	CCM	<200µg/V*
Stérilité**	Pharmacopée ou équivalent	La préparation satisfait l'essai de stérilité***
Endotoxines bactériennes**	Pharmacopée	Moins de 175 UI/V*
Pureté radionucléidique		⁶⁸ Ga minimum 99,9 % radioactivité totale ⁶⁸ Ge et impuretés ≤ 0,001% radioactivité totale**
Pureté radiochimique	Chromatographie sur couche mince (CCM) et Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)	En % de la radioactivité totale due au Gallium-68 ⁶⁸ Ga-édotrétotide ≥ 91 % ⁶⁸ Ga sous forme colloïdale ≤ 3 % (CCM) ⁶⁸ Ga ³⁺ ≤ 2 % (CLHP)

* V correspond au volume maximal que peut contenir une dose injectée à un patient
** La préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai.

Tableau 6: Résumé de la Monographie solution du Gallium (⁶⁸Ga) Édotrétotide

V - LES TUMEURS NEUROENDOCRINES

A - Définition

Les tumeurs neuroendocrines constituent un groupe de tumeurs, dérivées des cellules neuroendocrines, susceptibles de naître en tout point de l'organisme. Le système digestif représente toutefois le siège le plus fréquent de leur apparition (61%) avec une prédominance pour l'intestin grêle (30%) et le rectum (25%)⁵⁰ (figure 12, tne-infos.fr). Ces tumeurs sont rares, même si leur taux d'incidence annuel est passé de 1,09 à 5,25/100000 habitants entre 1973 et 2004⁵¹.

Les cellules neuroendocrines sont caractérisées par l'expression de marqueurs protéiques généraux (chromogranine, synaptophysine. Les TNE ont souvent des caractéristiques fonctionnelles proches de ces cellules dont elles dérivent, pouvant entraîner une sécrétion excessive d'hormones (sérotonine, insuline, somatostatine, cortisol..), responsables de manifestations cliniques spécifiques. On distinguera les tumeurs fonctionnelles responsables de symptômes cliniques, nécessitant un traitement symptomatique spécifique, et les tumeurs non fonctionnelles.

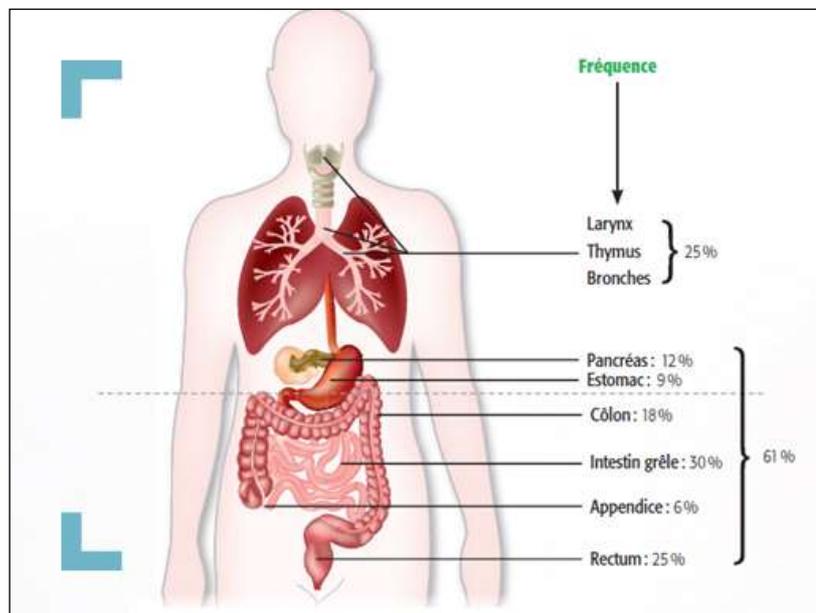


Figure 12: Principales localisations des tumeurs neuro-endocrines digestives

B - Classification des TNE

Découvertes par Lubarsch⁵² en 1888 puis définies par le terme de carcinoïde en 1907 par Oberndorfer⁵³, leur reconnaissance comme des tumeurs endocriniennes est attribuée à Gosset et Masson⁵⁴ en 1914. En 1928, ils démontrent leur origine neurale d'où leur appellation de tumeur neuroendocrine. Depuis, les TNE ont connu plusieurs classifications. Depuis Williams et Sandler⁵⁵ en 1963, plusieurs classifications se sont succédé. Celle actuellement en vigueur est la classification OMS, parue en 2010 (tableau 8). Elle reprend la différenciation histologique des tumeurs et incorpore les grades histologiques G1 à G3 proposés en 2006 par l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)^{56,57}. On distingue ainsi les tumeurs neuroendocrines G1 et G2 bien différenciées, les carcinomes neuroendocrines G3 peu différenciés et les carcinomes adénoneuroendocrines (mixte endocrine-exocrine).

GRADE	MORPHOLOGIE	INDEX MITOTIQUE (pour 10 CFG [*])	Ki-67 % ^{**}
Tumeur neuroendocrine G1	Bien différenciée	< 2 mitoses	≤ 2 %
Tumeur neuroendocrine G2	Bien différenciée	2-20 mitoses	3-20 %
Carcinome neuroendocrine G3	Peu différenciée, à petites ou grandes cellules	> 20 mitoses	> 20 %

Carcinomes adénoneuroendocrines

*10 CFG (champs à fort grandissement) = 2 mm². 40 champs sont évalués dans les zones de plus haute densité mitotique ; la valeur est ramenée à une valeur moyenne pour 10 champs représentant 2 mm²
** par anticorps MiB1 : % sur 500 à 2000 cellules tumorales (pour l'OMS 2010), sur 2000 cellules tumorales (selon l'ENETS) dans les zones de plus haute densité de cellules.

Tableau 7: Classification OMS 2010 des TNE

C - Bilan diagnostique des TNE

Ce bilan est multiple, basé sur les aspects cliniques, biologiques, anatomopathologiques et morphologiques. Il est toujours . On peut également rechercher dans certaines situations une prédisposition génétique.

1 - Les examens biologiques

Le bilan biologique recherche la présence de certains marqueurs sanguins, en particulier la chromogranineA (CgA), dont la valeur est augmentée dans 60 à 80% des cas de TNE digestives⁵⁸. En présence d'une tumeur fonctionnelle, une recherche spécifique des hormones neuroendocrines peut être effectuée dans le sang et les urines.

2 - Les examens d'imagerie

Les examens d'imagerie ont plusieurs objectifs, rechercher le siège initial de la tumeur et la caractériser, réaliser un bilan d'extension, suivre l'évolution de la pathologie et détecter de possibles récurrences. Il s'agit d'examens endoscopiques, d'examens d'imagerie morphologique (échographie, scanner, IRM) et fonctionnelle (TEMP et TEP).

L'endoscopie digestive est indiquée pour la recherche et le prélèvement de TNE du tractus digestif haut et bas, de l'iléon terminal et de l'arbre respiratoire alors que l'échographie permet d'observer les organes de la région abdominale et de rechercher d'éventuelles métastases hépatiques.

La tomodensitométrie ou scanner est une technique d'imagerie présentant une bonne résolution spatiale, facilement accessible au sein des hôpitaux, il demeure par conséquent le test initial le plus commun pour évaluer les pathologies suspectes de l'abdomen⁵⁹.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) offre un contraste intrinsèque des tissus mous supérieur au scanner, utile pour la détection des lésions⁵⁹. N'employant pas de rayonnements ionisants elle reste cependant moins accessible que le scanner.

La SRS apporte des précisions sur la localisation de la tumeur primitive et participe au bilan d'extension. Elle est demandée en cas de TNE bien différenciée⁶⁰. Cet examen est basé sur la visualisation des récepteurs SSTR2, pour lesquels l'Octréoscan[®] possède une haute affinité. Toutefois, l'existence d'une fixation ne doit pas être considérée comme spécifique d'une tumeur comme le rappelle Gibril⁶¹, qui authentifie 12% de faux-positifs dans la lecture des SRS par une équipe entraînée. L'intérêt majeur de la SRS est donc sa complémentarité avec les autres techniques d'imagerie car elle suggère le caractère neuroendocrinien d'une masse tumorale déjà visualisée en imagerie conventionnelle et permet également de confirmer des lésions connues ou de révéler des lésions non visualisées. De plus, depuis quelques années la réalisation de TEMP/TDM couplées permet d'améliorer leur détection.

L'imagerie TEP au ^{18}F FDG peut être indiquée dans plusieurs cas⁶⁰ : scintigraphie à l'Octréoscan[®] négative, taille tumorale inférieure à 1 cm, indice de prolifération (Ki-67) élevé, carcinome de grade G3 et réalisation d'un bilan d'extension. Elle ne présente cependant qu'un intérêt limité, spécifique au TNE peu différenciés (Ki-67 >20%) n'exprimant pas les SSTR.

En 2008, Modlin⁵⁸ représente graphiquement les performances des différentes méthodes de diagnostic des TNE (figure 14). On constate que la SRS et la TEP au Gallium-68 présentent une capacité d'identification des TNE supérieure à l'imagerie conventionnelle.

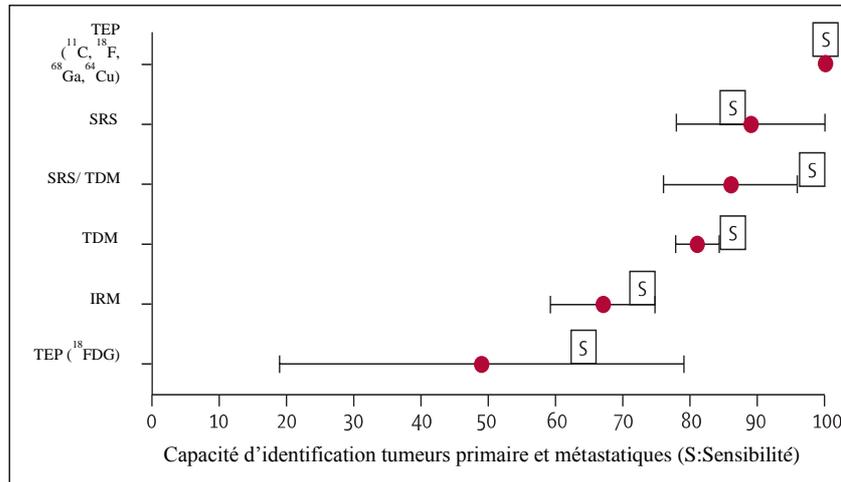


Figure 13: Capacité d'identification des différentes méthodes pour le diagnostic des TNE

3 - L'examen anatomopathologique de la tumeur

L'analyse anatomopathologique de la tumeur doit être obtenue avant tout traitement antitumoral sans retarder le traitement symptomatique. Elle confirme ainsi le diagnostic sur l'aspect de la tumeur au microscope et sur la présence de marqueurs. Une fois la nature neuroendocrine de la tumeur confirmée, une recherche des marqueurs de prolifération permet de classer la tumeur. Suite à ce diagnostic, un compte-rendu anatomopathologique doit être transmis pour validation à TENpath, réseau national d'expertise anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines, qui assure une double lecture.

D - RENATEN

RENATEN (RÉseau NAtional de prise en charge des Tumeurs neuro-ENdocrines Malignes Rares Sporadiques et Héréditaires) est un réseau national labellisé depuis 2009 par l'Institut National du Cancer. La prise en charge de ces tumeurs rares comprenant des caractéristiques cliniques, diagnostiques et thérapeutiques particulières est complexe, une approche multidisciplinaire est donc nécessaire. C'est pourquoi, tous les dossiers de patients atteints de TNE sont discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire régionale dans le cadre de ce réseau. Cette dimension régionale est apportée par les 17 centres du réseau RENATEN, répartis sur l'ensemble du territoire.

E - Traitements

Le traitement des TNE a deux objectifs, éliminer la tumeur ou au moins limiter sa propagation et soulager les symptômes liés à la production excessive d'hormones.

On en distingue trois types :

- la chirurgie, c'est le moyen le plus efficace pour guérir les TNE localisées
- le traitement symptomatique, dont le but est de diminuer les sécrétions tumorales
- la chimiothérapie, qui vise à ralentir ou stopper la prolifération des cellules cancéreuses

On peut également évoquer d'autres méthodes utilisant des rayonnements ionisants telles que la radiothérapie externe et la radiothérapie interne vectorisée, méthode employant des MRP à visée thérapeutique (analogues de la somatostatine marqués au Lutétium-177).

F - Examen de référence: Octreoscan®

1 - Présentation

L'¹¹¹In-DTPA-octréotide, commercialisé par la société Mallinckrodt depuis 1995, est composé d'Indium-111. Ce radionucléide, produit par un cyclotron, se désintègre par capture électronique, avec une période physique de 2,8 jours. Il émet des rayonnements γ de 171keV (90 %) et 245keV (94 %) ⁶². L'Octreoscan® est indiqué⁶³ pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques neuroendocrines et de tumeurs carcinoïdes, en facilitant leur localisation.

2 - Préparation et contrôle

L'Octreoscan®, présenté sous la forme d'un kit pour la préparation d'une monodose, nécessite un radiomarquage extemporané. Le premier flacon contient le chlorure d'Indium-111 alors que le second flacon contient 10 μ g de pentétréotide lyophilisé (figure 15). La réaction de marquage, réalisée selon les instructions du fabricant⁶³, nécessite une période d'incubation de 30 minutes. Le RCP recommande la réalisation de trois contrôles qualités pour la libération du MRP: les contrôles des caractères organoleptiques, du pH et de la pureté radiochimique.



Figure 14: Photographie représentant un kit Octreoscan®

3 - Protocole d'acquisition au CHRU de Lille

Après l'injection du MRP, 4 heures d'attente sont nécessaires avant la réalisation d'une première série d'images. Une deuxième série d'acquisitions (scintigraphie planaire, TEMP-TDM) est réalisée pendant 90 minutes, 24h après l'injection. Des acquisitions supplémentaires peuvent être demandées ensuite, 48h après l'injection.

VI - INTÉRÊT DU CHRU DE LILLE

Seul CHU de la région du Nord-Pas de Calais, le CHRU de Lille est un hôpital universitaire de recours et de référence, d'enseignement, d'innovation et de recherche. Sa vocation est de contribuer au progrès médical, comme le prouve son classement parmi les 5 CHU les plus chercheurs en France.

Dans le cadre des tumeurs neuroendocrines, le CHRU de Lille est le centre coordinateur au sein du réseau RENATEN pour les régions Nord-Pas de Calais et Picardie. Le pôle imagerie et explorations fonctionnelles du CHRU compte deux services de médecine nucléaire présents au sein des hôpitaux R.Salengro et C.Huriez, regroupés au sein de la clinique de médecine nucléaire. Attachées à l'institut de Pharmacie, deux unités de radiopharmacie travaillent en lien et au sein de ces deux services. Actuellement, la clinique de médecine nucléaire réalise en moyenne 160 scintigraphies à l'Octréoscan[®] par an (tableau 9).

ANNÉE	NOMBRE D'EXAMEN		
	R.Salengro	C.Huriez	Total
2014	31	153	184
2013	28	121	149
2012	26	122	148
Moyenne	28	132	160

Tableau 8: Consommation annuelle d'Octréoscan[®] au CHRU de Lille

MATÉRIELS ET MÉTHODE

I - MATÉRIELS

La production des ^{68}Ga DOTApeptides nécessite l'acquisition d'équipements de production et de contrôle. Ces équipements doivent être conformes aux exigences réglementaires et techniques définies par le responsable de la production et de la libération des MRP: le radiopharmacien, garant de la qualité des MRP.

Après estimation des besoins, les caractéristiques réglementaires et techniques ont été déterminées pour chaque équipement. Ce travail s'apparente à la rédaction de fiches techniques (annexes 1 à 3), première étape dans la rédaction du cahier des clauses techniques particulières. Ce document fixe l'ensemble des dispositions techniques nécessaires à l'exécution des marchés publics.

A - Production

1 - Cadre réglementaire

La préparation des MRP est soumise aux exigences des textes en vigueur, relatifs à la radioprotection (personnel - environnement) et à la préparation de médicaments stériles, tels que les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP)⁴⁹, les arrêtés relatifs à l'emploi de radionucléides^{64,65} ainsi que les directives et décret de radioprotection^{66,67}. La production de ces ^{68}Ga DOTApeptides exige donc des conditions spécifiques. Ces préparations stériles doivent être réalisées dans des locaux dédiés à la manipulation des radionucléides, locaux correspondant à des zones à atmosphère contrôlée (ZAC). Ces zones, classées dans les BPP⁴⁹ selon leur niveau de contamination, doivent avoir une qualité microbiologique et particulière maîtrisée.

En terme de radioprotection, l'ensemble du processus de synthèse doit être réalisé dans une enceinte blindée, défini par les BPP⁶⁸ comme « un po

la manipulation de matières radioactives ». Elle est ventilée en dépression, sous un flux vertical permettant d'obtenir un environnement de classe A, dans un environnement immédiat de classe C. Cette classification A dans C, exigée par les BPP⁴⁹, est liée à la préparation des ^{68}Ga DOTApeptides qui nécessite une phase de filtration stérilisante terminale. Le système de ventilation de chaque enceinte doit être relié à l'extérieur de façon indépendante du reste des locaux.

De surcroit, l'emploi du Gallium-68 impose l'utilisation d'une enceinte blindée dite « haute énergie ». Les rayonnements γ très énergétiques émis par ce radionucléide nécessitent l'utilisation d'un blindage d'une épaisseur de 40 à 50 mm de Plomb. Cette épaisseur doit permettre d'obtenir un débit d'équivalent de dose inférieur aux valeurs limites tolérées : $<25\mu\text{Sv/h}$ à 5 cm des parois pour l'activité maximale manipulée.

En accord avec les principes de radioprotection, des systèmes de marquage automatisés ont été développés sur toutes les phases critiques de la synthèse^{19,21,24,44}. Cette automatisation de la

production, destinée à limiter l'exposition au rayonnement du Gallium-68 a également permis de standardiser et d'optimiser le temps de synthèse (environ 20 min). Reproductible et indépendante du manipulateur, il est alors aisé d'estimer la décroissance radioactive du MRP au cours de cette étape.

Différents modules de synthèse existent sur le marché, se différenciant par leur conception et leur méthode de prépurification. Ils sont définis notamment dans les Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme⁶⁹ (PIC/S) et les Good Manufacturing Practice⁷⁰ (GMP).

2 - Exigences techniques

• Enceinte

L'enceinte haute énergie devra comporter deux compartiments blindés, distincts mais communiquant, séparant la zone de synthèse de la zone de préparation des seringues de MRP. Ce premier compartiment doit pouvoir accueillir les différents modules présents sur le marché. L'enceinte devra également disposer au minimum de deux sas, permettant l'entrée et la sortie du matériel, respectant ainsi le principe de marche en avant pendant le processus de préparation. Un emplacement dédié au générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ devra également être prévu, ce compartiment doit être adaptable à l'ensemble des générateurs présents sur le marché et leur installation/désinstallation devra être facile et ergonomique.

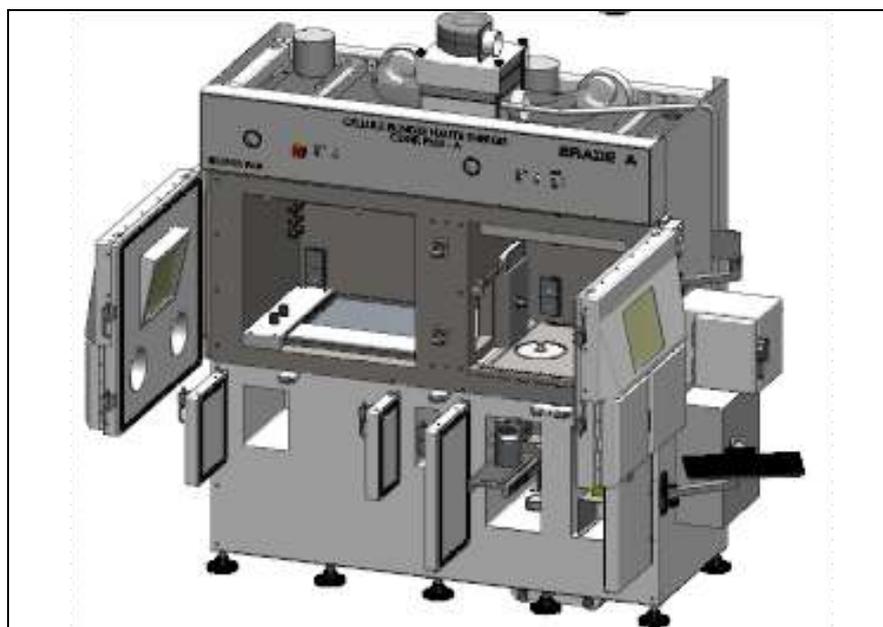


Figure 15: Représentation d'une enceinte blindée «haute énergie »

• Module de synthèse

Il existe actuellement deux types de modules de synthèse pour les radiomarquages: les modules à tubulures fixes et les modules à cassettes. Pour une utilisation clinique, les modules à cassettes ont été préférés. Moins flexibles en termes de programmation et de paramétrage, ils permettent

l'utilisation de cassettes à usage unique, stériles, prêtes à l'emploi, ne nécessitant pas de phase de nettoyage ou de décontamination entre deux synthèses. Elles permettent le changement rapide de peptide et de synthèse tout en limitant les contaminations croisées. La méthode de synthèse proposée par le module automatisé choisi doit également contenir une phase de prépurification qui exclut l'utilisation de certains solvants tels que l'HEPES et l'acétone. Le module doit être compatible avec les différents générateurs existant sur le marché.

EQUIPEMENTS	EXIGENCES	
	RÉGLEMENTAIRES	TECHNIQUES
Locaux	ZAC classe C	
Enceinte blindée Haute énergie	Ventilée en dépression Classe A (flux laminaire vertical) Débit équivalent de dose <25µSv/h à 5cm	4 ronds de gants 2 zones distinctes blindées synthèse/répartition Zone de synthèse (compatibilité modules) 2 SAS (entrée et sortie) Emplacement générateur (compatibilité générateur)
Activimètre	Marquage CE	Adaptable à l'enceinte Equippé de porte échantillon et gaine Étalonné sur site et compatible avec le système de gestion informatisé (logiciel VENUS)
Module de synthèse	Production conforme GMP	Entièrement automatisé Module à cassette à usage unique Synthèse avec prépurification Absence d'acétone et HEPES Compatible avec les différents générateurs Modularité et polyvalence des synthèses
Logiciel de pilotage	Conforme GMP	
Consommables	Stérile et conforme GMP	Usage unique Adaptable à différents types de marquages

Tableau 9: Résumé des exigences réglementaires et techniques pour la production des ⁶⁸GaDOTApeptides

B - Contrôles

1 - Cadre réglementaire

Les monographies de la Ph.Eur. de l'éluat du Gallium-68 et du ⁶⁸Ga-edotreotide (DOTAtoc) détaillent l'ensemble des contrôles libératoires (tableau 2 et 6). La radiopharmacie du CHRU de Lille est déjà pourvue d'une partie des équipements nécessaires aux contrôles. Cependant, certains appareils sont absents tels qu'un Chromatographe en Phase Gazeuse (CPG), un Spectromètre d'Absorption Atomique (SAA), un Chromatographe Liquide Haute Performance (CLHP) et un appareil réalisant le dosage des endotoxines bactériennes. Ces équipements ne sont pas spécifiquement présents au sein de la radiopharmacie mais restent disponibles au sein du CHRU.

2 - Exigences techniques

Les techniques utilisées pour le contrôle qualité des ^{68}Ga DOTApeptides font appel à des équipements coûteux, généralement absents des radiopharmacies, limitant la mise en place de cette activité. Des alternatives existent pour limiter ces dépenses.

Le contrôle quotidien du dosage de l'éthanol dans la préparation par CPG peut être évité par la validation du processus de synthèse. En effet, l'utilisation d'une quantité connue d'éthanol (inférieure aux limites définies par la Ph.Eur.), diluée systématiquement dans un grand volume de NaCl 0,9% permet d'obtenir une proportion négligeable d'éthanol dans le produit final⁴⁴, valeur bien inférieure aux exigences de la Ph.Eur. De même, la recherche des impuretés métalliques par SAA (Zinc et Fer), ne devrait plus être obligatoire pour les générateurs ayant obtenu une AMM. Dans le cas contraire, la sous-traitance de ce contrôle sur un éluat décru devra être étudiée. Ce contrôle peut-être réalisé par un prestataire interne au CHRU (ex: le Laboratoire de Toxicologie). De la même manière, la recherche d'endotoxine pourrait être sous-traitée au Laboratoire de Contrôle de la PUI, possédant le matériel nécessaire à sa réalisation.

Si l'investissement d'une CPG, d'un SAA et d'un appareil de contrôle des endotoxines bactériennes est évitable, la CLHP est indispensable. Ce contrôle libératoire est réalisé sur un échantillon radioactif, il doit donc être effectué au sein de la radiopharmacie qui possède les équipements de protection adéquats tout en permettant une libération la plus rapide possible du MRP.

	Méthode de contrôle	Contrôle éluat	Contrôle produit fini	Matériel présent	Investissement nécessaire	Solution possible
RADIOACTIVITÉ	Activimètre	x	x	oui	oui	
CARACTÈRES	Visuel	x	x			
IDENTIFICATION	Spectrométrie gamma	x	x	oui	non	
pH	Sonde ou bandelette indicatrice de pH	x	x	oui	non	
Éthanol	Chromatographie en phase gazeuse		x	non	non	Validation de méthode par dilution
HEPES	CCM		x	oui	non	Production sans HEPES
Stérilité	Ensemencement		x	oui	non	
Endotoxines bactériennes	Pharmacopée	x	x	non	non	Sous-traitance
Fer et Zinc	SAA	x		non	non	Non obligatoire ? Sous-traitance
PURETÉ RADIONUCLÉIDIQUE	Spectrométrie gamma	x	x	oui	oui	
PURETÉ RADIOCHIMIQUE	CCM CLHP	x	x x	oui non	non oui	

Tableau 10: Equipements nécessaires au contrôle de l'éluat et du produit fini

II - MÉTHODE

Le but de ce travail est d'évaluer l'intérêt des $^{68}\text{GaDOTA}$ peptides en vue de leur future mise en place au CHRU de Lille. Pour ce faire, nous avons souhaité comparer ce nouvel examen diagnostique à la méthode de référence pour le dépistage des TNE: la scintigraphie à l'Octréoscan[®]. Deux paramètres ont été choisis pour réaliser ce travail, l'impact clinique de ces examens sur le diagnostic et la prise en charge de la maladie, et leur impact budgétaire. La mise en place d'un tel projet nécessite un investissement conséquent. Dans le contexte actuel, il convient donc de pondérer ces bénéfices cliniques par l'analyse de leur impact budgétaire.

A - Impact Clinique

L'ensemble des données utilisées au cours de cette évaluation clinique provient d'une analyse approfondie de la littérature. Nous avons sélectionné les publications employant comme examen d'imagerie pour le diagnostic de TNE : la scintigraphie à l'Octréoscan[®] et/ou les $^{68}\text{GaDOTA}$ peptides.

Cette comparaison clinique est réalisée sur deux critères :

- la performance diagnostique
- l'impact sur la prise en charge du patient

1 - Evaluation de la performance diagnostique

a- Choix des paramètres d'analyse

Après une rapide analyse de la littérature, deux paramètres ont été retrouvés dans la majorité des études : la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) de l'examen diagnostique. L'évaluation d'une méthode diagnostique peut-être réalisée avec ce couple de paramètres ou par l'intermédiaire des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN).

	Malades	Non malades
Test positif	Vrai positifs (VP)	Faux Positifs (FP)
Test négatif	Faux négatifs (FN)	Vrai négatifs (VN)
	$Se = VP / (VP+FN)$ et $VPP = VP / (VP+FP)$	$Sp = VN / (VN+FP)$ et $VPN = VN / (VN+FN)$

Tableau 11: Définition des termes sensibilité et spécificité

Les valeurs prédictives varient selon la prévalence de la maladie, or ces proportions respectives de malades et de non-malades dans la population dépendent des centres considérés. Ces fluctuations limitent leur utilisation pour la comparaison de la littérature. Pour évaluer l'intérêt diagnostique de ce nouvel examen, nous avons donc utilisé la sensibilité (probabilité d'obtenir un test positif sur un

individu porteur de la maladie) et la spécificité (probabilité d'obtenir un test négatif sur un individu non porteur de la maladie) comme paramètres comparables.

b- Analyse des résultats

Après leur recueil et leur analyse, les publications ont été classées dans deux tableaux selon la ou les méthodes diagnostiques utilisées. Ces tableaux doivent permettre d'obtenir une vue d'ensemble de ces résultats, facilitant la comparaison des deux examens. Le premier regroupe les études n'évaluant qu'une seule méthode diagnostique alors que le second présente les études comparant directement les deux examens.

2 - Prise en charge du patient

L'apparition des $^{68}\text{GaDOTA}$ peptides et leur utilisation en clinique ont permis d'exploiter de nouvelles données: les modifications de prise en charge thérapeutique suite à la réalisation d'imagerie TEP chez des patients préalablement suivis par la SRS à l'Octréoscan[®]. L'analyse de ces modifications permet ainsi de comparer les $^{68}\text{GaDOTA}$ peptides face à l'examen de référence. L'objectif est de déterminer si le bénéfice apporté par les $^{68}\text{GaDOTA}$ peptides en termes d'imagerie se traduit également par une valeur ajoutée sur la prise en charge des patients.

B - Impact budgétaire

Pour évaluer l'impact budgétaire des MRP marqués au Gallium-68, plusieurs étapes ont été nécessaires :

1. Recherche bibliographique des différentes méthodes de production
2. Définition de la méthode de préparation et de contrôle des MRP
3. Définition des besoins matériels
4. Définition des exigences réglementaires et techniques de cette production
5. Demande d'informations techniques et tarifaires auprès des différents fournisseurs
6. Comparaison des différents équipements
7. Définition des coûts pour la préparation et le contrôle des $^{68}\text{GaDOTA}$ peptides et de l'Octréoscan[®]
8. Comparaison des coûts entre les deux méthodes

Les quatre premières étapes ont été développées dans les chapitres précédents. Les équipements jugés indispensables sont:

- une enceinte blindée haute énergie
- un module de synthèse avec son logiciel de pilotage et ses consommables
- une CLHP couplée à un détecteur UV et à un détecteur de radioactivité

1 - Demande de prix et comparaison des différents équipements

Après avoir défini des besoins de la radiopharmacie en termes d'équipements, les différents fournisseurs ont été contactés. Ils ont ainsi pu nous transmettre la documentation technique et le tarif de leurs différents produits, utilisables pour la préparation de MRP marqués au Gallium-68. C'est à partir de ces données que nous avons comparé les différents équipements selon les exigences réglementaires et techniques décrites précédemment (tableau 9), et selon leur tarif.

2 - Définition des coûts

a- Coûts de production et de contrôle

Les coûts liés à ces préparations peuvent être répartis en 2 catégories. Les coûts fixes, indépendants du niveau d'activité ou des quantités de MRP produites et les coûts variables dépendants de la production de MRP.

• Coûts fixes

Coûts fixes initiaux :

- Equipements de production : enceinte blindée haute énergie, module de synthèse
- Equipement de contrôle : CLHP couplée à deux détecteurs, UV/Visible et radioactivité

Coûts fixes annuels :

- Maintenance : offerte la première année, les fournisseurs proposent ensuite des forfaits annuels.
- Générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$: le coût du générateur est considéré comme un coût fixe annuel, il sera cependant utilisé pour l'estimation du coût moyen d'un examen par patient.
- Colonne chromatographique pour CLHP : conforme aux recommandations de la Ph.Eur.

• Coûts variables

- Consommables de production et de contrôle : cassettes, réactifs de synthèse, peptides, trousse et réactifs de contrôle.
- Coûts liés au temps de préparation de l'enceinte blindée, de synthèse du MRP et de réalisation des contrôles selon le statut de l'opérateur.

b- Coût d'un examen par patient

Pour déterminer ce coût moyen, nous avons effectué le rapport entre les différentes catégories de dépenses précédemment citées (sans les coûts fixes initiaux) et le nombre annuel d'examens réalisés. Certaines dépenses varient selon les années comme les frais de maintenance, elles doivent donc être traitées annuellement (année 1, année 2 et +). Pour les $^{68}\text{GaDOTA}$ peptides, une synthèse permet la production de deux doses de MRP. Cette particularité permet de diminuer de moitié les dépenses quotidiennes de préparation et de contrôle.

Le coût moyen d'un examen comporte, pour les $^{68}\text{GaDOTA}$ peptides essentiellement, de grandes variations selon le nombre de patients. Nous avons donc souhaité analyser l'évolution de ce coût à

partir du nombre moyen d'examens réalisés annuellement au CHRU depuis 2012, soit environ 160 examens par an. Deux possibilités ont été envisagées pour simuler ces éventuelles variations l'augmentation et la diminution du nombre de patients. Nous avons choisi de manière arbitraire, 50, 100, 200 et 300 examens par an. Ces deux possibilités sont envisageables, l'arrivée de ces nouveaux MRP peut permettre une augmentation du nombre d'examens pour des patients préalablement suivis par Octréoscan[®] dans d'autres services de la région. Toutefois, des difficultés de mise au point des processus de production et de contrôle peuvent limiter son utilisation.

c- Remboursement des examens

Les deux méthodes diagnostiques ont des modes de remboursement différent. Les valeurs utilisées sont issues de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) publiée par l'assurance maladie et actuellement en vigueur (version 39 applicable au 01/01/2015). Les examens TEP sont effectués sous le couvert du forfait technique. Chaque année, le remboursement est de 1000 € pour les 1000 premiers examens réalisés, et de 550€ pour les suivants. Le CHRU de Lille réalise en moyenne 2500 examens par an avec une caméra TEP. Suite à l'arrivée prochaine de la seconde caméra, nous avons estimé le nombre annuel d'examens TEP à 4000, soit 2000 examens par caméra et par an. Ces données nous permettent de calculer un remboursement moyen par examen TEP de l'ordre de 775€.

La SRS présente plusieurs niveaux de remboursement selon les acquisitions effectuées. Nous avons choisi comme référence l'examen le plus utilisé dans les deux services du CHRU, l'association d'une scintigraphie aux analogues de la somatostatine en 2 temps (corps entier complémentaire d'une image segmentaire) et d'une tomographie. Cet examen génère le remboursement le plus important à hauteur de 534,15€ par examen.

3 - Comparaison des deux méthodes diagnostiques

Après avoir défini l'ensemble des coûts liés à la mise en place du Gallium-68, nous avons déterminé le coût moyen d'une préparation selon le nombre annuel d'examens réalisés.

A partir de ces données (coûts fixes initiaux, coût d'un examen par patient, montant du remboursement) nous avons évalué l'impact budgétaire global de ces deux méthodes diagnostiques au CHRU de Lille sur une période de 10 ans (temps estimé pour l'amortissement des équipements). Pour visualiser l'ensemble des possibilités nous avons comme précédemment fait varier le nombre annuel d'examens. Actuellement, il est relativement stable avec une moyenne annuelle de 160 patients mais la mise en place de MRP marqués au Gallium-68 peut possiblement faire évoluer ce nombre.

C - Bénéfices secondaires

Les caractères principaux mis en avant sont les aspects cliniques et budgétaires. Cependant, dans différentes publications scientifiques, d'autres bénéfices qui ne peuvent être classés dans ces deux catégories mais pouvant impacter le patient ou le service de médecine nucléaire ont également été mis en avant. Ces bénéfices classés comme « secondaires » seront également comparés entre les deux examens.

RÉSULTATS

I - IMPACT CLINIQUE

A - Performance diagnostique

L'analyse de la littérature a permis de sélectionner les études publiant des données de sensibilité et de spécificité liées à l'utilisation de l'Octréoscan® ou des ⁶⁸GaDOTApeptides pour le diagnostic des TNE (tableau 12).

Radiopharmaceutiques	Publication	Cohorte de patients	Sensibilité	Spécificité
⁶⁸ GaDOTApeptides	Geijer ⁷¹ 2013	2105 (22 études)	96%	93%
⁶⁸ GaDOTAnoc	Ambrosini ⁷² 2012	1239	98%	92%
⁶⁸ GaDOTAtoc	Gabriel ⁷³ 2007	84	92%	97%
⁶⁸ GaDOTAtate	Haug ⁷⁴ 2012	104	81%	90%
Octréoscan®	Modlin ⁵² 2005	1200 (19 études)	84%	NC
	Geijer ⁷¹ 2013	NC	82-95 %	50-80 %
	Essais cliniques RCP Mallinckrodt ⁶³	365 (9 études)	85,7%	50%
	Shi ⁷⁵ 1998	25	95%	100%
	Krausz ⁷⁶ 2011	72	86%	NC
	Krenning ³⁰ 1993	1025	NC	NC

Tableau 12: Résumé des principales publications évoquant la performance diagnostique des ⁶⁸GaDOTApeptides ou de l'Octréoscan®

Dans le cas des ⁶⁸GaDOTApeptides, deux méta-analyses^{71,77} ont successivement répertorié l'ensemble des études traitant de l'utilisation de ces nouveaux MRP pour le diagnostic des TNE, publiées entre 2006 et 2012. L'article de Geijer⁷¹ (2105 patients inclus dans 22 études) présente des valeurs de performances diagnostiques pour l'ensemble des ⁶⁸GaDOTApeptides : Se 96% et Sp 93%. Pour chacun de ces trois MRP marqués au Gallium-68, nous avons ensuite recherché l'étude contenant la plus grande cohorte de patients. Ces publications⁷²⁻⁷⁴, toutes présentes dans la méta-analyse, montrent des résultats proches de la valeur globale obtenues pour les ⁶⁸GaDOTApeptides. Seul le ⁶⁸GaDOTAtate fait exception avec une sensibilité (Se: 81%) inférieure aux autres DOTApeptides (Se: 92% et 98%).

Les données cliniques sur l'utilisation de l'Octréoscan® pour cette même indication sont plus anciennes mais un article⁵² répertorie les études publiées entre 1992 et 2005. Regroupant 1200 patients inclus dans 19 études, il ne publie toutefois que des résultats portant sur la sensibilité de l'Octréoscan®, Se: 84%.

La méta-analyse traitant des ⁶⁸GaDOTApeptides, l'étude de Krausz⁷⁶ ainsi que les résultats des essais cliniques de Mallinckrodt publient des valeurs proches de ce premier résultat mais également

des données de spécificités. Seule l'étude menée par Shi⁷⁸ en 1998 sur une cohorte de 25 patients permet d'obtenir des valeurs pour l'Octréoscan[®] (Se: 95% et Sp: 100%) plus importantes que celles des ⁶⁸GaDOTApeptides.

Après la comparaison des performances diagnostiques de chaque examen, nous avons répertorié les études cliniques comparant directement les ⁶⁸GaDOTApeptides à l'Octréoscan[®] (tableau 13).

Publication	MRP	Patients	Se	Sp	% détection	Bénéfices ⁶⁸ GaDOTApeptides
Krausz⁷⁶ 2011	Octréoscan [®]	19	NC	NC	27% (4/15)	
	⁶⁸ GaDOTAnoc		NC	NC	71% (15/21)	
Kowalski⁷⁸ 2003	Octréoscan [®]	4	NC	NC	NC	meilleure affinité pour SSTR-2 complexe plus stable meilleure résolution spatiale mesure quantitative en TEP
	⁶⁸ GaDOTAtoc		NC	NC	NC	
Buchmann⁷⁹ 2007	Octréoscan [®]	27	NC	NC	0%	Sur 31 régions discordantes 18 étaient vérifiables
	⁶⁸ GaDOTAtoc		NC	NC	100%	
Hofmann⁸⁰ 2001	Octréoscan [®]	8	NC	NC	85% (38/40)	
	⁶⁸ GaDOTAtoc		NC	NC	100% (40/40)	
Srirajaskanthan⁸¹ 2010	Octréoscan [®]	51	NC	98%	11,9%(27/226)	
	⁶⁸ GaDOTAtate		87,2%	100%	74,3% (168/226)	
Hofman⁸² 2011	Octréoscan [®]	40	DOTATATE: Détection de localisations supplémentaires chez 83% des patients (33/40)			
	⁶⁸ GaDOTAtate					

Tableau 13: Résumé des publications comparant directement les ⁶⁸GaDOTApeptides à l'Octréoscan[®]

Ces publications ne mettent malheureusement pas en avant la notion de performance diagnostique comme précédemment évoquée, mais privilégient la capacité de détection de l'examen (% de détection des lésions). Une seule étude⁸¹, de 2010, publie des données de performance diagnostique comparant directement l'Octréoscan[®] au ⁶⁸GaDOTAtoc. Les valeurs de spécificité sont proches, respectivement de 98% et 100%, mais les sensibilités de ces examens n'ont pas été comparées à cause d'un biais de sélection pour l'Octréoscan[®]. Les patients présentaient initialement une SRS négative ou une faible fixation.

Cette notion de capacité de détection peut-être illustrée par la publication de Maas et al⁸³, qui présente les résultats de deux acquisitions (TEP/TDM au ⁶⁸GaDOTAtoc et TEMP/TDM à l'Octréotide) réalisées à 24h d'intervalle chez une patiente atteinte d'une TNE de l'intestin grêle (figure 16). L'auteur met en avant, sur les acquisitions en TEP/TDM, une fixation significative du ⁶⁸GaDOTAtoc sur des métastases hépatiques. En imagerie TEMP/TDM, en l'absence d'hyperfixations significatives par rapport à la fixation physiologique du tissu hépatique ces métastases échappent au diagnostic.

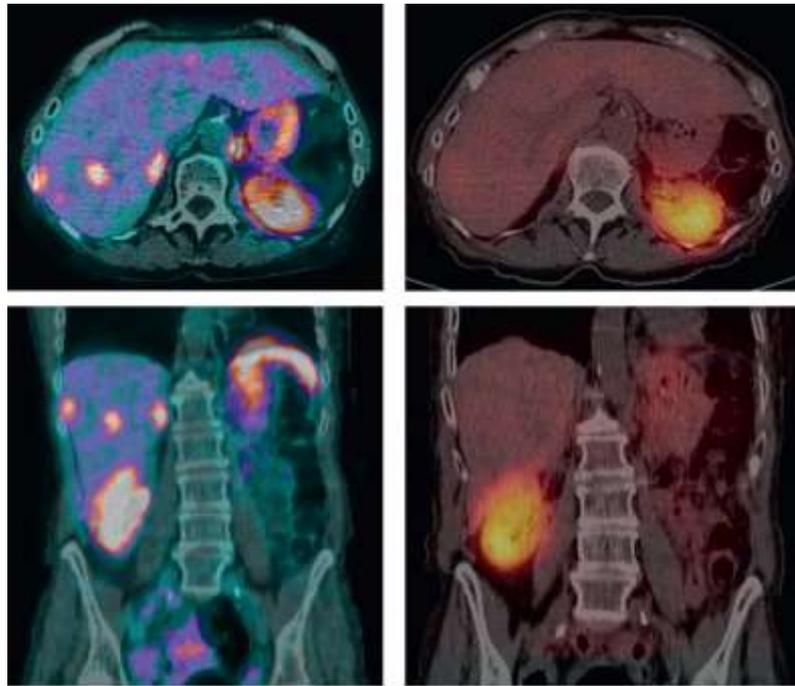


Figure 16: Comparaison TEP/TDM au $^{68}\text{GaDOTAtoC}$ (gauche) et TEMP/TDM à l'Octréotide chez une patiente atteinte de TNE de l'intestin grêle.

B - Impact thérapeutique

Deux publications^{81,82} évaluent l'impact des $^{68}\text{GaDOTA}$ peptides sur la prise en charge des patients atteints de TNE. Elles mettent en avant les modifications de traitements effectuées après la réalisation d'une imagerie TEP au $^{68}\text{GaDOTA}$ tate chez des patients préalablement suivis par Octréoscan[®] (tableau 14).

Publication	MRP	Patients	Impact thérapeutique	Modification importante	Exemple
Srirajaskanthan⁸¹ 2010	Octréoscan [®]	51	70,6% (36/51)	NC	Thérapie par ^{90}Y -DOTAtoC Geste chirurgical Traitement par analogue de la somatostatine Pas de traitement
	$^{68}\text{GaDOTA}$ tate				
Hofman⁸² 2011	Octréoscan [®]	40	83% (33/40)	55% (22/40)	Thérapie par ^{90}Y -DOTAtoC Geste chirurgical Modification traitement : chirurgie → thérapie Modification chimiothérapie : locale → systémique
	$^{68}\text{GaDOTA}$ tate				

Tableau 14: Impact de l'imagerie TEP au $^{68}\text{GaDOTA}$ peptides sur la prise en charge des patients atteints de TNE

Ces deux études montrent des changements de prise en charge importants d'un point de vue quantitatif (70,6% et 83%). Hofman⁸² évoque également l'aspect qualitatif de ces modifications, qu'il considère «à fort impact» dans 55% des cas. Elles peuvent être chirurgicales, médicamenteuses ou liées à l'utilisation de MRP en thérapie.

II - IMPACT BUDGÉTAIRE

A - Comparaison des différents équipements

1 - Equipement de production

Les différents équipements proposés par les fournisseurs pour la production des MRP marqués au Gallium-68, ont été comparés (tableaux 15 et 16). Nous avons utilisé comme critères de comparaison, les exigences réglementaires et techniques décrites précédemment (tableau 9). Ils nous ont ainsi permis de présélectionner deux enceintes et deux modules de synthèses.

Enceinte blindée :

- enceinte recherche LEMERPAX
- enceinte MEDI 9000 HE RECHERCHE MEDISYSTEM

Module de synthèse :

- Modular Lab Tracer (ECKERT&ZIEGLER)
- All In One (TRASIS)

MODULE DE SYNTHÈSE						
MARQUE	ECKERT & ZIEGLER		TRASIS		IASON*	SCINTOMICS
MODELE	Modular-Lab PharmTracer	Modular-Lab eazy	Mini All In One	All In One	EluSynthGa68	GRP-Gallelut
TAILLE (LxPxH)	394x268x506	201x227x220	215x408x412	550x400x440	500x300x450	NC
CERTIFICATION GMP	oui	oui	oui	oui	oui	NC
COMPATIBILITÉ GÉNÉRATEUR (Galliapharm®)	oui	oui	oui	oui	oui	recommande iThemba
POLYVALENCE SYNTHÈSE	oui	non	oui (limité)	oui	non	NC
POLYVALENCE RADIOÉLÉMENT	⁶⁸ Ga, ¹⁷⁷ Lu, ⁹⁰ Y, ¹¹¹ In	⁶⁸ Ga, ¹⁷⁷ Lu, ⁹⁰ Y	¹⁸ F, ⁶⁸ Ga, ¹⁷⁷ Lu, ^{99m} Tc, ⁹⁰ Y, ⁸⁹ Zr	¹⁸ F, ⁶⁸ Ga, ¹⁷⁷ Lu, ^{99m} Tc, ⁹⁰ Y, ⁸⁹ Zr, ¹¹ C	⁶⁸ Ga	NC
MODULARITÉ	oui	non	oui	oui	non	NC
RENDEMENT	Sans acétone: 76,7% Fractionnement: 85,1%	70%		purification	45%	NC
TEMPS DE SYNTHÈSE	20min	15min		purification	20min	10min
PRÉPURIFICATION	Cationique NaCl/HCl		Anionique NaCl solide		- Sans acétone - Fractionnée	NC
CASSETTE / TUBULURES FIXES	cassette	cassette	cassette	cassette	tubulures fixes	tubulures fixes
CONSOMMABLES STERILE ET GMP	oui	oui	oui	oui	NC	oui
TARIF (euros)	53469	37590	47825	67375	60000	58290
TARIF (euros) consommables	Cassette: 195 Réactifs: 100 Test pression: 38,8	Cassette: 158 Réactifs: 100		Cassette: 65 Réactifs: 40	NC	NC

Tableau 15: Comparatif technique et financier des différents modules de synthèse

ENCEINTE BLINDÉE HAUTE ENERGIE							
MARQUE	COMECER	LEMERPAX	LEMERPAX	TRASIS	MEDISYSTEM	MEDISYSTEM	TEMA
MODELE	MUSA series ⁶⁸ Ga	Enceinte recherche	EasyPHARMA [®] HE Ga/Ge	All In One	MEDI 9000 PET-A	MEDI 9000 HE RECHERCHE	NMC Ga-68
BLINDAGE (mm de Pb)	50	50	40	50	40	50	50
CLASSE A ZAC ZONE DE TRAVAIL	A	A	A	B	A	A	A
COMPATIBILITÉ MODULE DE SYNTHÈSE	oui	oui	spécifique Eckert&Ziegler	spécifique All In One	NC	oui	NC
2 ZONES SYNTHÈSE/RÉPARTITION	non	oui	non	non	non	oui	non
2 SAS ENTRÉE/SORTIE	oui	oui	non	non	possible	oui	non
SAS GÉNÉRATEUR	oui	oui	NC	non	NC	oui	oui
COMPATIBILITÉ GÉNÉRATEUR (Galliapharm [®])	oui	oui	NC	non	NC	NC	non
TARIF (euros)	96514	159000	NC	NC	107 462.50	139 750	80016,85

Tableau 16: Comparatif technique et financier des différentes enceintes blindées

2 - Equipements de contrôle

Suite à l'estimation des besoins, un seul équipement de contrôle a été considéré comme indispensable: la CLHP. Suite aux demandes d'informations, un seul fournisseur nous a répondu, l'entreprise SHIMADZU[®] qui propose une CLHP couplée à un détecteur UV et à un détecteur de radioactivité. Nous avons donc choisi d'effectuer notre analyse budgétaire à partir de ce seul fournisseur. Les autres contrôles ne nécessitent pas d'investissements immédiats en termes d'équipements, ils seront si nécessaire sous-traités au sein des différents services du CHRU de Lille.

B - Analyse budgétaire

Pour comparer l'impact budgétaire de ces examens, nous avons décomposé ce travail en plusieurs étapes. Après avoir défini l'ensemble des coûts de chaque examen, nous avons pu estimer le coût moyen d'une préparation puis évaluer l'impact budgétaire de ces deux MRP. Pour chaque examen, l'ensemble des coûts fixes, des coûts variables et des remboursements ont été regroupés et comparés (tableau 17).

1 - Définition de l'ensemble des coûts

La première partie de ce tableau, révèle le coût des équipements indispensables à la production des analogues de la somatostatine marqués au Gallium-68. Nous avons sélectionné comme référence, l'enceinte recherche LEMERPAX[®], le module de synthèse *All in one* de la marque TRASIS[®] et la CLHP de chez SHIMADZU[®]. Ces équipements regroupent l'ensemble des caractéristiques réglementaires et techniques que nous avons préalablement définies. Leurs fournisseurs ont

répondu à nos demandes en termes d'informations techniques et tarifaires, nous permettant d'estimer l'investissement initial, les coûts de maintenance ainsi que les coûts quotidiens de fonctionnement. Ces coûts fixes initiaux représentent la somme de 311 540€. A l'inverse, l'Octréoscan[®] actuellement utilisé dans notre service est préparé dans l'enceinte conventionnelle, il ne requière donc aucun nouvel investissement financier.

	⁶⁸ GaDOTApeptides	Octréoscan [®]
COÛTS FIXES INITIAUX (en €)		
Enceinte	159 000	0
Activimètre	15 300	0
Module de synthèse	61 625	0
HPLC et détecteur	75 615	0
Total	311 540	0
COÛTS FIXES ANNUELS (en €)		
Maintenance année 1	0	372
Maintenance année 2 et +	16 909	372
Générateur	47 200	0
Colonne CLHP et solvants	450	0
COÛTS QUOTIDIEN (en €)		
Trousse	0	740,03
Cassette	65	0
Réactif	40	0
Peptide	27	0
Total	132	740,03
COÛTS PRÉPARATION (en €)		
Temps de préparation de l'enceinte	90 min	0 min
Temps préparation MRP	40 min Dissolution du peptide: 15 min Marquage: 25 min	40 min Préparation: 10 min Repos:30min
Qualité du personnel pour préparation	interne ou radiopharmacien	préparateur
Total	31,28	7,57
COÛTS CONTRÔLE (en €)		
Bandelette	ITLC-SG	ITLC-SG
CLHP	?	non
Temps de contrôle	25 min	10 min
Qualité du personnel pour contrôle	interne ou pharmacien	préparateur ou externe
Total	7,22	1,89
REMBOURSEMENT (en €)		
Examen	775	534,15

Tableau 17: Description des différents coûts pour la production et le contrôle des MRP

La deuxième partie du tableau retranscrit les coûts annuels fixes estimés. Ils correspondent aux frais de maintenance, au coût du générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga et aux frais de fonctionnement de la CLHP. Pour l'ensemble des nouveaux équipements, les frais de maintenance sont offerts la première année. Le générateur de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga ainsi que la colonne CLHP intègrent cette catégorie car ils sont remplacés annuellement. Les coûts liés à la préparation et au contrôle des MRP comprennent les matières premières, les consommables et le personnel. Pour l'évaluation de ces coûts de personnel,

les salaires horaires pris comme référence correspondent à l'échelon 4 de la grille indiciaire de la fonction publique hospitalière, ils concernent le radiopharmacien (praticien hospitalier) et le préparateur en pharmacie hospitalière.

Actuellement, l'Octréoscan® est préparé au sein de la radiopharmacie par le préparateur en pharmacie et contrôlé par l'externe en pharmacie ou par lui-même. Il a cependant été défini avec le radiopharmacien responsable du secteur que la production et le contrôle des ⁶⁸GaDOTApeptides seront supervisés par le radiopharmacien ou l'interne en pharmacie après sa qualification.

Les temps de préparation et de contrôle utilisés pour l'Octréoscan® correspondent aux procédures de la radiopharmacie et sont conformes au RCP⁶³ du produit. Dans le cas des ⁶⁸GaDOTApeptides, les temps estimés de préparation de l'enceinte et de contrôle sont issus de données publiées⁴⁷ par la radiopharmacie de l'Hôpital de Tenon qui possède déjà une certaine expérience de ce type de production suite à leur participation au PHRC utilisant le ⁶⁸GaDOTAtoc. Nous avons également utilisés les informations techniques du fabricant du module de synthèse, la société TRASIS®, pour estimer le temps de synthèse.

Une partie des contrôles qualité sont communs entre les deux types de MRP (CCM, mesure du pH). Les coûts en consommables pour ces contrôles ont été considérés comme négligeables, ils n'ont donc pas été renseignés. Les coûts des contrôles par CLHP, précédemment évalués, incluent le changement annuel de la colonne et les coûts de solvants.

2 - Coût moyen d'une préparation

Le tableau précédent (tableau 17) regroupe l'ensemble des coûts de production et de contrôle pour chaque MRP. Il nous a permis d'évaluer le coût moyen d'un examen selon le nombre annuel de patients, variable définie précédemment. Ces résultats représentent la seconde étape de notre démarche d'évaluation de l'impact budgétaire (figure 17).

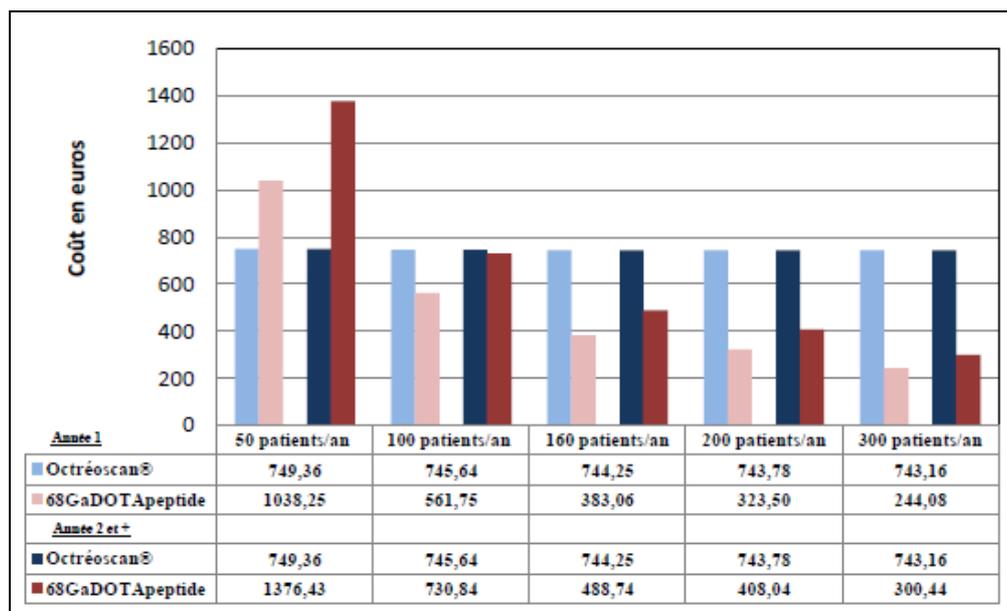


Figure 17: Coût moyen d'un examen par patient en fonction du nombre annuel de patients

Le coût moyen d'un examen utilisant l'Octreoscan® varie peu selon le nombre de patients: de 743,16€ à 749,36€. Au contraire, il impacte très fortement celui des ⁶⁸GaDOTApeptides: de 244,08€ à 1376,43€. Ces variations sont principalement liées au coût du générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga qui est fixe et annuel, et au frais de maintenance des équipements. Malgré ces variations, le coût moyen d'un examen avec les ⁶⁸GaDOTApeptides demeure inférieur à celui de l'examen de référence, si le nombre actuel de patients reste stable (160/an). Ces estimations ne tiennent toutefois pas compte de l'investissement initial nécessaire à la mise en place de ces nouveaux MRP marqués au Gallium-68 et du remboursement de chaque examen.

3 - Impact budgétaire global

L'association de ces 3 paramètres (investissement initial, coût moyen d'un examen par patient, montant du remboursement) permet d'obtenir une vision globale de l'impact budgétaire (figure 18). Cette représentation, correspond à la troisième et dernière étape de notre réflexion, permettant ainsi de comparer les deux examens.

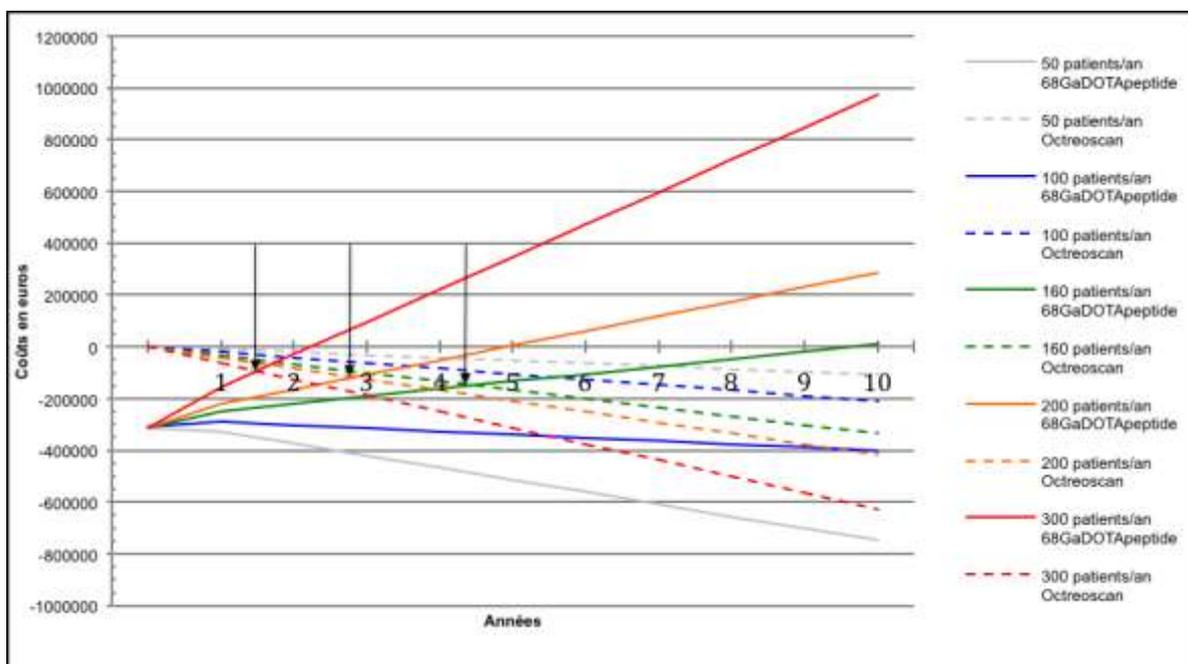


Figure 18: Estimation de l'impact budgétaire sur une période de 10 ans des ⁶⁸GaDOTApeptides et de l'Octreoscan® selon le nombre annuel de patients

Ce graphique montre l'évolution budgétaire des ⁶⁸GaDOTApeptides et de la scintigraphie à l'Octreoscan® sur une période de 10 ans. Il propose trois cas de figures, le maintien du nombre annuel d'examen, son augmentation ou sa diminution.

L'impact budgétaire de l'Octreoscan® est relativement simple. Toutes les droites sont décroissantes démontrant que l'examen est déficitaire peu importe le nombre de patients. Le remboursement de l'examen ne couvre pas les frais du médicament (740,03€ vs 543,15€), l'importance du déficit est donc liée au nombre d'examens réalisés annuellement.

Les droites représentant les MRP marqués au Gallium-68 débutent avec un déficit de 311 540€, valeur liée à l'investissement initial. On distingue ensuite deux cas de figure.

D'une part, en cas de diminution du nombre d'examens réalisés annuellement (50 ou 100 patients/an), les droites représentant les ⁶⁸GaDOTApeptides sont décroissantes, démontrant un impact budgétaire négatif. Après l'investissement initial consenti, le nombre d'examens réalisés annuellement ne permet pas d'équilibrer les dépenses, le déficit augmente. Pour obtenir cet équilibre entre les recettes et les dépenses (sans tenir compte de l'investissement initial), il faut réaliser 130 examens/an. On remarque également que ces deux droites (bleue et grise en trait plein) montrent, pour un même nombre d'examen annuel, un impact budgétaire défavorable face à l'Octréoscan® (droite bleue et grise en trait pointillé).

D'autre part, en cas de maintien ou d'augmentation du nombre d'examens (160, 200 et 300 patients/an), les droites alors obtenues sont croissantes, démontrant un impact budgétaire positif. Pour chacune de ces trois droites, on peut également observer deux phénomènes.

Le premier, représenté graphiquement par les flèches noires, correspond à l'intersection entre les droites représentant l'Octréoscan® et celle des ⁶⁸GaDOTApeptides pour un même nombre de patients. Il se produit respectivement au cours des années 2, 3 et 5 pour 160, 200 et 300 examens par an.

Le second, correspond au franchissement de l'axe des abscisses correspondant à la valeur seuil de 0€, visible au cours des années 3, 5 et 10, ce point représente l'équilibre budgétaire.

III - BÉNÉFICES SECONDAIRES

L'analyse des différentes publications, nous a permis de relever d'autres bénéfices (tableau 18) considérés comme secondaires face aux impacts cliniques et budgétaires.

Deux types de bénéfices secondaires impactant directement le patient ont été relevés.

Le premier, tient compte du déroulement de l'examen. La scintigraphie à l'Octréoscan® est un examen long pouvant s'étendre sur 3 jours mais il est généralement réalisé sur 2 jours au CHRU de Lille. Les multiples acquisitions réalisées sont rendues possibles par l'utilisation de l'Indium-111 (période physique : 2,83 jours). En comparaison, un examen d'imagerie TEP est beaucoup plus rapide (3h en moyenne) du fait de la période physique courte du Gallium-68 (68 min). D'un point de vue pratique, le patient ne se déplace qu'une seule fois pour ce nouvel examen.

On peut également évoquer le temps d'acquisition de chaque examen, correspondant au temps d'occupation de la caméra. Ici encore, ces temps d'acquisition sont propres à nos procédures internes. La scintigraphie à l'Octréoscan®, généralement réalisée sur 2 jours, affiche un temps d'occupation de 2h alors qu'une acquisition en imagerie TEP dure de 20 à 30 min selon le type de caméra. La mise en place des ⁶⁸GaDOTApeptides, peut permettre d'obtenir du temps supplémentaire auprès des γ -caméras précédemment utilisées pour réalisation de SRS à l'Octréoscan®. Ce temps peut-être mis à profit pour la réalisation d'autres examens, apportant de

nouvelles recettes. En 2013, les recettes moyennes par caméra pour les services de C.Huriez et R.Salengro s'élevaient respectivement à 142 et 199 euros par heure d'occupation.

PATIENT	Octréoscan®	⁶⁸ GaDOTApeptides
Temps de présence	J1: 6h J2: 2h et parfois J3: 2h Total: 2-3 jours	Total: 3h
Temps attente injection/acquisition images	4h	60-90 min
Temps d'acquisition	J1: 30 min J2: 1h30	15-30 min
Radioprotection (valeur moyenne d'exposition par examen)		
Activité injectée	110 à 220 MBq	100 à 200 MBq
Dose efficace ⁸⁶	Adulte: 0,054mSv/MBq Enfant (5 ans): 0,16mSv/MBq	0,0042 à 0,015 µSv/MBq

Tableau 18: Tableau comparatif des bénéfices secondaires apportés par les ⁶⁸GaDOTApeptides

Le second bénéfice est lié aux MRP. L'injection d'un radionucléide, indispensable à la réalisation des examens en médecine nucléaire, entraîne l'irradiation du patient. On peut quantifier l'exposition du patient en utilisant la notion de dose efficace. Cette grandeur de radioprotection, dont l'unité est le Sievert (Sv), permet de mesurer l'impact sur les tissus biologiques d'une exposition à un rayonnement ionisant. Elle est calculée en multipliant la dose absorbée par deux facteurs de pondération qui dépendent du type de rayonnement et de la sensibilité du tissu irradié. Cette notion d'irradiation est importante, car ces examens sont indiqués pour le diagnostic mais également pour le suivi de la pathologie. De ce point de vue, et selon les valeurs publiées par l'EANM dans ses recommandations⁸⁴, les doses efficaces reçues par un patient adulte sont respectivement de 0,054mSv/MBq et 0,015µSv/MBq pour l'Octréoscan® et les ⁶⁸GaDOTApeptides pour des activités injectées sensiblement identiques.

Cependant, ces valeurs publiées en 2008 ne correspondent pas aux données publiées par Walker⁸⁵ en 2013, qui évalue la dose efficace du ⁶⁸GaDOTAtate sur 6 sujets à 0,0257mSv/MBq. Il compare également cette grandeur aux données de la littérature pour les ⁶⁸GaDOTAnoc, ⁶⁸GaDOTAtoc et pour l'Octréoscan® (tableau 19)

	⁶⁸ GaDOTAtate	⁶⁸ GaDOTAnoc ⁸⁶	⁶⁸ GaDOTAtoc ⁸⁷	¹¹¹ In-DTPA-Octrotide ⁸⁸
Dose efficace (mSv/MBq)	2,57E-02	2,30E-02	1,67E-02	8,00E-02
Dose injectée en MBq(adulte)	185	185	185	74

Tableau 19: Comparatif des doses efficaces des ⁶⁸GaDOTApeptides et de l'Octréoscan®

DISCUSSION

I - INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

A - IMPACT CLINIQUE

L'intérêt diagnostique, évalué par les notions de sensibilité et spécificité, montre un bénéfice global des $^{68}\text{GaDOTApeptides}^{70}$ face à l'Octréoscan[®]^{52,63,71,77} (Se : 96% vs 85,7% et Sp :93% vs 50-80%). Il est confirmé par les différents articles évaluant indépendamment chaque peptide, où seule la sensibilité du DOTAtate est inférieure à celle de l'Octréoscan[®]. Toutefois, l'étude menée par Shi⁷⁸, permet d'obtenir des valeurs supérieures (Se: 95% et Sp: 100%) mais la faible cohorte de patients (25) limite son intérêt face aux autres études. Les données de performances diagnostiques obtenues par les différentes publications traitant de l'Octréoscan[®] montrent de grandes disparités. Relativement proches en termes de sensibilité, elles présentent de grandes variations pour la spécificité. Malgré ce manque d'homogénéité, les performances diagnostiques des $^{68}\text{GaDOTApeptides}$ nous semblent supérieures à celle de l'Octréoscan[®] sur ce critère clinique. Une comparaison directe de ces deux examens sur une même population semble tout de même nécessaire.

Différentes études^{76,78-82} ont réalisé cette comparaison mais les outils de performances diagnostiques (Se et Sp) précédemment sélectionnés n'ont pas été utilisés. Malgré ce manque, on retrouve au sein de ces publications, des données comparables entre les deux examens : la capacité de détection des TNE (% de détection). Sur cet aspect, les MRP marqués au Gallium-68 présentent, dans chacune de ces études, une capacité de détection supérieure à celle de l'Octréoscan[®].

Cette capacité de détection présente un rôle important dans la prise en charge des patients. Généralement, le critère principal pour le diagnostic d'une pathologie est de pouvoir faire la différence entre un patient malade et non malade. Cependant, en cancérologie, un autre critère est tout aussi important : la capacité de l'examen à détecter l'ensemble des lésions. En effet, dans le cadre des TNE, lorsque l'Octréoscan[®] ne détecte qu'une seule lésion, les $^{68}\text{GaDOTApeptides}$ peuvent possiblement en détecter trois de plus (article Maas⁸³). Cette différence dans le diagnostic impacte directement la prise en charge du patient. En effet, on traite différemment une lésion unique et des métastases. Les analogues de la somatostatine marqués au Gallium-68 permettent non seulement de mieux détecter les patients malades (Sensibilité et Spécificité de l'examen) mais également de détecter plus de lésions chez un patient malade (% de détection).

Malgré ces résultats, on peut tout de même regretter l'absence d'étude clinique comparant directement les performances diagnostiques des $^{68}\text{GaDOTApeptides}$ face à l'Octréoscan[®]. Cette étude devrait être bientôt disponible suite au PHRC mené par l'hôpital Tenon dont la publication des résultats est prévue pour 2015. Cet essai, évaluant l'intérêt de l'imagerie TEP-TDM via le

⁶⁸GaDOTATOC dans les tumeurs neuroendocrines digestives par comparaison à l'Octréoscan[®], a inclu 192 patients.

Le bénéfice clinique apporté par les ⁶⁸GaDOTApeptides et évalué par le critère de performance diagnostique doit également se traduire sur la prise en charge des patients. Dans le cas contraire, l'amélioration de l'examen diagnostique n'aurait que peu d'intérêt. Les études comparant la prise en charge thérapeutiques après la réalisation d'imagerie TEP avec le ⁶⁸GaDOTAtate, pour des patients initialement suivis par scintigraphie à l'Octréoscan[®], montrent des bénéfices pour ces nouveaux traceurs. Les modifications de thérapeutiques sont importantes d'un point de vue quantitatif (70,6% et 83%) et qualitatif (55%). Ces changements qualitatifs correspondent aux modifications que l'auteur a considéré comme « à fort impact » tels que l'annulation d'un geste chirurgical et le passage à une thérapie métabolique par ⁹⁰Y-DOTAtate face à l'augmentation du nombre de lésions détectées, la décision d'un geste chirurgical ou d'une thérapie métabolique chez des patients ayant précédemment des résultats discordant et la modification de schémas thérapeutiques comme le type de chimiothérapie passant d'une action locale hépatique à une action systémique. On peut tout de même regretter l'absence d'étude évaluant les autres ⁶⁸GaDOTApeptides, démontrant ainsi ce bénéfice de prise en charge commun aux trois peptides.

Au final, les critères d'évaluation de l'impact clinique, la performance diagnostique et l'impact sur la prise en charge thérapeutique, semblent favorables aux ⁶⁸GaDOTApeptides. Ils nous permettent ainsi d'illustrer le bénéfice apporté par ces nouveaux MRP marqués au Gallium-68 face à la scintigraphie à l'Octréoscan[®] pour le diagnostic et la prise en charge des TNE.

B - IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse budgétaire s'est portée sur différents aspects. Son point de départ est la définition des dépenses et recettes de chaque examen. A partir de ces données, nous avons pu évaluer le coût moyen d'une préparation puis l'impact budgétaire global de chaque examen sur une période de 10 ans (tableau 18). Les résultats obtenus, présentés sous la forme d'un graphique, montrent un bénéfice des ⁶⁸GaDOTApeptides face à l'examen de référence en cas de maintien ou d'augmentation du nombre d'examens (300, 200 et 160 examens/an). Dans cette situation, l'impact budgétaire est favorable face à l'Octréoscan[®] après respectivement 2, 3 et 5 ans, et devient même bénéficiaire après 3, 5 et 10 ans, ce que l'Octréoscan[®] ne peut réaliser. Le second cas de figure, correspondant à la diminution du nombre d'examens (50 ou 100/an), démontre un impact budgétaire négatif et même défavorable face à l'Octréoscan[®]. L'augmentation du nombre annuel de patients réalisé en 2014 (184 patients), et également prévue pour 2015, est favorable à la mise en place de ces nouveaux MRP.

Une autre augmentation plus marquée encore, justifiant les prévisions de 200 et 300 examens/an peut être expliquée par l'augmentation des demandes provenant d'autres établissements de la

région. Demandes d'examens justifiées face au bénéfice clinique évoqué précédemment. Cependant, pour pouvoir tenir compte de cette projection, il faut que le CHRU de Lille demeure pionnier pour la mise en place des ^{68}Ga DOTApeptides dans la région.

A l'inverse, on ne peut pas écarter la possibilité de rencontrer quelques difficultés pendant la mise en place de ces nouveaux processus de production et de contrôle, justifiant le cas opposé : la diminution du nombre d'examens.

L'analyse de l'impact budgétaire de ces deux méthodes diagnostiques montre un avantage des ^{68}Ga DOTApeptides face à l'Octréoscan[®]. Ce bénéfice n'est cependant pas garanti, le nombre annuel d'examens réalisé au CHRU doit au minimum rester stable.

Parmi les publications traitant des analogues de la somatostatine marqués au Gallium-68 pour le diagnostic des TNE, une seule publication⁸⁹ compare directement les coûts des deux méthodes diagnostiques. Malgré les grandes différences méthodologiques de calcul, les valeurs que nous avons obtenues restent cohérentes avec les résultats de Schreiter⁸⁹, soit 720.47€ pour l'Octréoscan[®] et 459.67€ pour le ^{68}Ga -DOTAtoc (150 patients/an) alors que nous obtenons des valeurs pour 160 patients/an, de 749,36€ pour l'Octréoscan[®] et 488,74€ pour les ^{68}Ga DOTApeptides (tableau 18).

C - BÉNÉFICES SECONDAIRES

Les bénéfices secondaires comparés entre les deux examens, sont favorables aux ^{68}Ga DOTApeptides. Ces bénéfices, considérés comme secondaires dans ce travail, impactent directement le patient. Ils ne sont donc pas à négliger. D'un point de vue pratique, l'utilisation des ^{68}Ga DOTApeptides permet de diminuer la durée totale de l'examen (4h vs 2 jours), le temps d'attente entre l'injection et le passage caméra (60 min vs 4h) et le temps d'occupation des caméras (15 à 30 min vs 2h). Ces bénéfices n'ont pas été évalués en pratique, mais on peut aisément percevoir leur importance pour des examens diagnostiques réalisés majoritairement dans un cadre ambulatoire.

L'utilisation de l'imagerie TEP en lieu et place de la scintigraphie peut générer des créneaux supplémentaires pour les γ -caméras (2h par examen). Ce temps libéré peut permettre la réalisation d'autres examens TEMP. Les recettes possibles ne sont pas négligeables car la recette moyenne par γ -caméra et par heure était de 142 et 199€, en 2013, pour les services de C.Huriez et de R.Salengro. Un autre critère évoqué précédemment, la radioprotection est également favorable au Gallium-68. L'irradiation du patient est beaucoup plus faible (différence d'un facteur 10^3) avec ces nouveaux traceurs, d'après les valeurs de dose efficace publiées par l'EANM⁸⁴: 0,054mSv/MBq pour l'Octréoscan[®] et 0,015 μ Sv/MBq pour les ^{68}Ga DOTApeptides. Légalement, il n'y pas de limite d'exposition pour les patients si le rapport bénéfice/risque est favorable à l'examen. Du point de vue de la radioprotection, cette notion est portée par le principe de justification, déterminé par le

médecin nucléaire lorsqu'il valide la demande d'examen. Cette caractéristique reste néanmoins importante car ces examens employant des rayonnements ionisants sont indiqués pour le diagnostic mais également pour le suivi de la maladie, ils peuvent donc être réalisés régulièrement. D'autres études⁸⁵⁻⁸⁸ sur les ⁶⁸GaDOTApeptides montrent cependant des valeurs de doses efficaces beaucoup plus importantes: de 0,0167 à 0,0257mSv/MBq. Malgré cette augmentation, ces valeurs restent inférieures à celles de l'Octréoscan[®] (0,08mSv/MBq).

Il faut cependant rester objectif, car l'exposition totale liée à la scintigraphie à l'Octréoscan reste très limitée (soit 9.9mSv pour une injection de 185MBq). Elle équivaut à trois fois l'exposition moyenne annuelle des Français soit 3.7mSv/an (Source IRSN 2010).

II - POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ÉTUDE

Actuellement, le générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga n'a pas d'AMM en France, la mise en place de MRP marqués au Gallium-68 est donc difficile à ce jour. Cependant, la reconnaissance de l'AMM européenne est en cours, et sa commercialisation est espérée en 2015. Elle est déjà effective dans d'autres pays européens tels que l'Allemagne et les Pays-Bas.

Ce travail, qui peut être considéré comme théorique et anticipé, a pour objectif principal d'évaluer le bénéfice des ⁶⁸GaDOTApeptides pour le CHRU de Lille, facilitant ainsi leur mise en place dès l'obtention d'une AMM pour le générateur. En effet, l'intérêt du CHRU de Lille est d'être pionnier dans ce domaine. La mise en place de ces nouveaux MRP permettrait de contribuer au progrès médical souhaité par l'établissement en proposant un nouvel examen diagnostique pour la recherche et la localisation des TNE. Le bénéfice clinique, permettrait également d'augmenter le nombre annuel d'examen et ainsi de valoriser rapidement l'investissement consenti.

L'évaluation de l'impact clinique de ces nouveaux MRP se limite, dans ce travail, à l'analyse d'un nombre restreint de publications. L'obtention récente de l'AMM Européenne (juin 2014), l'absence d'AMM française pour le générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga ainsi que les contraintes de production de ces MRP limitent le nombre d'études. Ils nous ont orientés dans le choix des outils de comparaison, comme l'utilisation de la spécificité et la sensibilité comme paramètres diagnostiques. On peut également évoquer, l'absence ou le nombre restreint d'études comparant directement les performances diagnostiques des deux examens et leur impact sur la prise en charge des patients, impact basé sur le seul ⁶⁸GaDOTAtate. Malgré ce manque, les résultats publiés sont clairement favorables aux ⁶⁸GaDOTApeptides mais devront être confrontés aux données cliniques des essais actuellement en cours (PHRC Tenon).

L'analyse budgétaire souffre elle aussi de quelques limites. Une seule publication compare directement les coûts de production, ne permettant pas d'extraire une méthodologie de travail. Dans le cadre de notre analyse budgétaire, nous nous sommes donc limités au point de vue de la radiopharmacie (production et contrôle du MRP), occultant délibérément l'impact sur le personnel médical et paramédical du service de médecine nucléaire, réalisant et interprétant l'examen. Ce

choix est justifié par la mise à disposition prochainement d'une seconde caméra TEP au sein du CHRU de Lille. Il s'agit de la première caméra déployée au sein du service de médecine nucléaire de l'hôpital R.Salengro. C'est bien cette arrivée qui va entraîner des modifications organisationnelles certaines au sein du service et non le développement des ^{68}Ga DOTApeptides qui seront considérés comme tout autre examen TEP.

A ces aspects méthodologiques, on peut également souligner que le recueil des données tarifaires et techniques des équipements n'est pas exhaustif, particulièrement pour l'équipement de contrôle (un seul fournisseur). Les éléments sélectionnés sont cependant conformes à nos attentes et les fournisseurs ont répondu à nos demandes en termes de tarifs, de documentations techniques et d'évaluation des coûts de maintenance. Le but de ce travail n'étant pas de comparer les prix entre fournisseurs mais d'obtenir des données fiables pour effectuer une estimation budgétaire permettant la mise en place des ^{68}Ga DOTApeptides. La réponse d'un seul fournisseur n'est donc pas problématique, elle limite seulement le choix au niveau tarifaire. De plus, une autre variable doit être évoquée, la modification des prix après l'obtention d'une AMM. Cet aspect ne concerne a priori pas le prix du générateur, qui nous a été communiqué par son futur distributeur en France mais celui du peptide qui peut évoluer. On peut également souligner que les tarifs obtenus ne seront pas forcément identiques à ceux proposés par ces mêmes fournisseurs en cas d'appel d'offre, généralement en faveur de l'hôpital dans ce domaine.

Malgré ces limites, on peut tout de même mettre en avant l'aspect concret de ce projet pour le CHRU de Lille. La démarche tient compte des spécificités et des caractéristiques propres à l'unité de radiopharmacie et au service de médecine nucléaire de l'Hôpital R.Salengro. Elle s'inclut totalement dans les évolutions futures du service avec les arrivées communes de l'imagerie TEP et de la nouvelle unité de radiopharmacie.

III - PERSPECTIVES

L'apparition des MRP marqués au Gallium-68 au CHRU de Lille amène, en plus des bénéfices apportés par les analogues de la somatostatine dans le diagnostic des TNE, de nouvelles perspectives. En effet, la mise en place de ces nouveaux traceurs doit permettre le développement de nouvelles compétences en radiopharmacie telles que la mise au point de synthèses pour l'imagerie TEP, leurs transferts en production pour une utilisation clinique, et leurs contrôles. Un autre point mérite également d'être évoqué, l'amélioration du potentiel de recherche clinique. Actuellement, l'impossibilité de réaliser des marquages au Gallium-68 est un frein pour le CHRU de Lille, limitant sa participation à certains essais cliniques. D'une façon plus générale, le bénéfice apporté par les analogues de la somatostatine a permis d'élargir l'utilisation du Gallium-68 pour le radiomarquage d'autres peptides ou vecteurs comme évoqués par Khan⁹⁰, Banerjee⁹¹ et Velikyan²⁸ :

- HER₂ (Human Epidermal Growth Factor Receptor): détection et caractérisation de lésions chez des patients HER₂₊ dans le cancer du sein métastatique

- analogues de la Bombesine, ligands du GRP-R (gastrin-releasing peptide receptor) : cancer du pancréas, du sein et de la prostate
- ⁶⁸Ga-Citrate: pathologies osseuses infectieuses ou inflammatoires
- analogues de la mélanocyte stimulating hormone (α -MSH): mélanome malin

CONCLUSION

L'imagerie TEP a pris depuis plusieurs années déjà un essor majeur dans le diagnostic tumoral. Le développement d'un générateur de Gallium-68, permettant la production quotidienne d'un radionucléide pour l'imagerie TEP, est une avancée importante facilitant l'accès à de nouveaux MRP. La mise en place des ^{68}Ga DOTApeptides est donc un projet prioritaire pour la clinique de médecine nucléaire du CHRU de Lille

Ce travail montre l'intérêt des analogues de la somatostatine marqués au Gallium-68 face à l'examen de référence, la scintigraphie à l'Octréoscan[®], pour le diagnostic des TNE.

Cet intérêt, mise en avant par la comparaison des 2 examens, se traduit par des bénéfices cliniques sur le diagnostic et la prise en charge des patients tout en améliorant l'impact budgétaire. Les résultats obtenus doivent donc faciliter la mise en place de ces nouveaux traceurs au sein des services de médecine nucléaire du CHRU.

Il est cependant important de rappeler que ce travail n'est qu'une première étape dans la mise en place des ^{68}Ga DOTApeptides. Étape présentant les avantages de ces MRP face à l'Octréoscan[®] et justifiant l'investissement financier conséquent mais nécessaire pour leur développement.

En effet, la mise en place de ce projet va comporter de nombreuses autres étapes (validation du projet, réflexion au sujet des locaux et des équipements, réalisation d'un appel d'offres, qualification des locaux et des équipements) qui vont finalement permettre la validation des processus de synthèse et de contrôle de ces MRP marqués au Gallium-68. L'intérêt de ces nouveaux traceurs marqués au Gallium-68 ne se limite pas au diagnostic des TNE, ils doivent également permettre d'améliorer le potentiel de recherche clinique de l'établissement.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CLHP: Chromatographie Liquide Haute Performance
EANM : European Association of Nuclear Medicine
ENETS : European Neuroendocrine Tumor Society
FDG : Fluorodésoxyglucose
GMP : Good manufacturing practice
GRP-R : Gastrin-Releasing Peptide Receptor
HCl : Acide chlorhydrique
HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor
CLHP : Chromatographie liquide haute performance
IAEA : International Atomic Energy Agency
MRP : Médicament Radiopharmaceutique
MSH : Mélanocyte Stimulating Hormone
NC : Non Communiqué
OMS : Organisation mondiale de la Santé
Ph.Eur : Pharmacopée européenne
PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique
PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PUI : Pharmacie à usage intérieur
RCP : Résumé Caractéristique du Produit
RENATEN : RÉseau National de prise en charge des Tumeurs neuro-ENdocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires
SFMN : Société Française de Médecine Nucléaire
SAA : Spectrométrie d'Absorption Atomique
SRS : scintigraphie des récepteurs de la somatostatine
SSTR : somatostatine seven transmembrane receptor
TDM : Tomodensitométrie
TEMP : Tomographie d'Emission Mono-Photonique
TEP : Tomographie d'Emission de Positons
TNE : Tumeurs neuroendocrines
ZAC : Zone d'atmosphère contrôlée

ANNEXES

Annexe 1: Fiche technique Enceinte blindée haute énergie

Annexe 1 au CCTP

FICHE TECHNIQUE

Enceinte ventilée pour la manipulation de radioisotopes à hautes énergies

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES

Pour la manipulation de radioisotopes utilisés en imagerie TEP : Gallium-68 principalement.

4 ronds de gants.

Enceinte composée de 2 zones (synthèse et répartition) indépendantes, blindées et communicant l'une avec l'autre (passage matériel).

Accès facilité à l'intérieur de la hotte pour l'installation du générateur, du module de synthèse, de tout autre matériel et pour son nettoyage.

Compatibilité avec toutes les marques de générateurs et de modules de synthèse.

Enceinte ventilée en dépression sous filtre, avec un flux laminaire au niveau de chaque plan de travail garantissant un environnement de classe A.

Au moins 2 prises de courant par compartiment.

Eclairage : lumière blanche et UV germicide.

Compartiment spécifique et blindé pour le générateur.

1 SAS d'entrée et 1 SAS de sortie à double porte asservi avec un accès facilité pour la mise en place des consommables et la récupération des seringues d'injections.

Un activimètre adaptable dans l'enceinte blindée, équipé de 2 portes échantillons et 2 gaines.

L'enceinte doit être conçue de façon qu'à 5cm de tout point de sa paroi le débit de dose équivalente ne dépasse pas 25 μ Sv/h.

Facilement décontaminable, toute surface à l'intérieur de la hotte devra pouvoir être accessible pour le nettoyage.

Contrôle des pressions par un manomètre.

Options libre :

Un système motorisé pourra être proposé pour régler la hauteur de la hotte à la convenance de l'utilisateur.

Visualisation de la saturation des filtres.

Ascenseur pour le porte échantillon de l'activimètre.

Autres précisions :

L'activimètre devra être étalonné sur site et devra pouvoir être connecté à un ordinateur externe relié au système informatique du CHRU contenant le programme de gestion VENUS.

Le fabricant fournira l'ensemble des protocoles de communication pour la connexion de son système informatique. Le système informatique de la hotte (notamment l'activimètre) devra pouvoir être connecté au système présent dans le service (Vénus).

Le fournisseur fournira l'ensemble de ses références où la hotte est connectée à un système d'information.

Le fabricant fournira l'ensemble des caractéristiques techniques de l'appareil.

Le fabricant listera l'ensemble des consommables utilisés (filtre à air...) et précisera les types et marques des consommables compatibles avec le produit.

Le fabricant décrira l'ensemble des contraintes d'installation (raccordement au conduit de ventilation, diamètre minimum des conduits, contraintes au sol par rapport au poids...).

Le fabricant précisera également les contraintes de fonctionnement (nombre de prise de courant, type d'alimentation, ventilation particulière de la pièce...).

Le fabricant détaillera l'ensemble des procédures de maintenance effectuées par la société et par les techniciens du C.H.R.U. (nettoyage, maintenance annuelle, SAV, mise à jour logicielle en ligne...).

Le fabricant définira l'ensemble des coûts de tous les consommables utiles au bon fonctionnement de la hotte, les coûts de maintenance, le détail et la durée de la garantie.

Le fabricant communiquera l'ensemble de ses sites référencés et proposera quelques sites pour les visites.

FICHE TECHNIQUE**Automate de radiosynthèse et son logiciel de pilotage****PRINCIPALES CARACTERISTIQUES**

L'automate de radiosynthèse doit permettre la synthèse automatisée de médicaments radiopharmaceutiques pour des usages cliniques.

Les possibilités de synthèses chimiques offertes par l'automate doivent être les plus larges possibles avec comme utilisation principale la synthèse d'analogues de la somatostatine marqués au Gallium-68.

L'automate doit être compatible à l'ensemble des générateurs $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

L'automate doit pouvoir permettre des synthèses multi-étapes de petits lots de production (un volume mort le plus petit possible est requis) de médicaments radiopharmaceutiques à usage humain.

La radiosynthèse doit être réalisée par l'intermédiaire de cassettes et permettre un changement rapide de synthèse ou de radionucléide.

Ces cassettes doivent être stériles, à usage unique et contenir l'ensemble des réactifs nécessaires à la synthèse. Elles doivent être standardisées et spécifiques d'un type de synthèse tout en conservant la possibilité d'obtenir des cassettes personnalisées.

La mise en place des consommables doit être aisée et ergonomique.

L'automate sera équipé :

- de 2 réacteurs (ou plus) multi-entrées,
- d'un système de chauffage permettant des montées et descentes en température rapide (0 - 150°C),
- d'un système permettant de réaliser un vide de ligne aisé et rapide en enceinte blindée,
- d'un système de détection des fuites,
- d'une connexion possible pour l'entrée de l'isotope radioactif sous forme liquide,
- d'une connexion possible pour la sortie du produit fini vers un automate de répartition aseptique,

Un ordinateur portable (PC et software, licence à jour du logiciel) ou software compatible avec le système informatique du service doit pouvoir piloter l'automate depuis l'extérieur de l'enceinte blindée.

Un système de contrôle doit valider:

- la concordance entre la cassette installée et la synthèse sélectionnée
- la mise en place conforme des consommables,
- chaque étape du processus de synthèse et l'enregistrement des lots de production

L'automate doit être facilement décontaminable et présenter une résistance élevée aux solvants organiques et aux réactifs (acides, bases, oxydants, réducteurs....).

L'automate doit accepter la modification des réglages et de la programmation de synthèse selon les besoins de l'utilisateur.

L'environnement de travail de ces automates, l'automate, son logiciel de pilotage et l'ensemble des consommables doivent répondre aux règles et normes en vigueur (Bonnes Pratiques de Préparations, Bonnes Pratiques de Fabrication Française, et/ou Good Manufacturing Practice internationale).

Option libre :

Une sonde pour la mesure du pH sera intégrée au module.

Autres précisions :

L'interfaçage entre les systèmes informatiques présents et l'automate est à la charge du titulaire qui veillera après installation que la classe de la zone à atmosphère contrôlée ainsi que l'étanchéité de l'enceinte blindée est maintenue.

Le fabricant fournira l'ensemble des protocoles de communication pour la connexion de son système informatique. Le logiciel de pilotage du module de synthèse devra pouvoir être connecté au système d'information (Vénus) présent dans le service.

Le fabricant fournira l'ensemble des caractéristiques techniques de l'appareil.

Le fabricant listera l'ensemble des consommables utilisés (tubulures, seringues, filtre à air...) et précisera les types et marques des consommables compatibles avec le produit.

Le fabricant décrira l'ensemble des contraintes d'installation (raccordement, diamètre minimum des raccords, contraintes sur le plan de travail par rapport à l'encombrement ...).

Le fabricant précisera également les contraintes de fonctionnement (nombre de prise de courant, type d'alimentation, ventilation particulière de la pièce...).

Le fabricant détaillera l'ensemble des procédures de maintenance effectuées par la société et par les techniciens du C.H.R.U. (nettoyage, maintenance annuelle, SAV, mise à jour du logiciel en ligne...).

Le fabricant définira l'ensemble des coûts de tous les consommables utiles au bon fonctionnement de l'automate, les coûts de maintenance, le détail et la durée de la garantie.

Le fabricant communiquera l'ensemble de ses sites référencés et proposera quelques sites pour les visites.

A l'issue de l'installation, une qualification d'installation et une qualification opérationnelle de l'ensemble de l'équipement seront réalisées. Cette qualification sera incluse dans la proposition financière. Les documents émanant de cette qualification seront propriétés de l'utilisateur.

FICHE TECHNIQUE**Équipements de laboratoire pour la technique de chromatographie UHPLC et/ou HPLC****PRINCIPALES CARACTERISTIQUES**

Système complet permettant la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) analytique

Le système devra comporter au minimum 4 voies d'arrivées de solvants.

Le système sera muni d'un dégazeur en ligne compatible avec les solvants

Le système devra permettre une élution isocratique ou par gradient (mélange d'au moins deux solvants provenant de deux réservoirs de solvants distincts).

Une attention particulière sera portée quant aux performances des pompes lors du mélange des solvants (précision des pourcentages de solvant en mélange et régularité du débit)

Le système devra comprendre :

- un passeur d'échantillon automatisé
- un système de détection UV à barrettes de diodes
- un détecteur de radioactivité

L'appareil doit:

- permettre l'analyse de petites molécules chimiques, de biomolécules et de protéines
- permettre l'analyse chromatographique sur colonne de silice greffée.
- être compatible avec l'utilisation de solutions organiques ou aqueuses ayant un pH compris entre 1 et 12.

Les différents composants du système en contact avec l'échantillon injecté devront être biocompatibles et chimiquement inertes vis-à-vis de l'échantillon injecté et des éluants utilisés.

Les relargages métalliques sont à proscrire.

Une liste des matériaux en contact avec l'échantillon sera fournie avec l'offre

Les systèmes permettant une analyse à température constante seront privilégiés.

Le système devra comprendre deux modes d'injection distincts: un mode manuel et un mode permettant le prélèvement automatique de la solution à analyser/purifier afin de permettre l'analyse ou la purification en ligne à la fin d'une synthèse automatisée

La compacité du système global sera un paramètre important (radioprotection).

Autres précisions :

Le système devra être fourni avec un poste informatique sur lequel sera installé le logiciel d'exploitation et une connectique adaptée.

Le système devra idéalement permettre la récupération des données par l'utilisateur via le réseau ou via l'utilisation d'une clé USB.

Le logiciel d'exploitation devra permettre la commande automatisée du système via une interface simple.

Une sécurité devrait idéalement permettre l'arrêt automatique du système en cas de fuite ou de défaut de solvant.

Le logiciel d'exploitation devra permettre l'analyse des chromatogrammes obtenus via une interface simple et permettre l'intégration des chromatogrammes générés par les modules complémentaires choisis par l'utilisateur.

La proposition devra inclure les pièces détachées (joints, lampes, tubulures, flacons, tubes, boucles d'injections...) et des colonnes adaptées à nos besoins.

La compatibilité du système avec les différentes colonnes UHPLC et HPLC disponibles sur le marché sera un critère prépondérant.

Une documentation technique (rédigée en français) sera fournie avec l'équipement et sera comprise dans le prix du marché. Cette documentation technique décrira la composition et les caractéristiques de l'équipement. Elle doit être transmise au plus tard lors de la livraison de l'équipement.

Le fabricant fournira l'ensemble des protocoles de communication pour la connexion de son système informatique.

Le fabricant fournira l'ensemble des caractéristiques techniques de l'appareil.

Le fabricant listera l'ensemble des consommables utilisés (filtre à air...) et précisera les types et marques des consommables compatibles avec le produit.

Le fabricant décrira l'ensemble des contraintes d'installation (raccordement au conduit de ventilation, diamètre minimum des conduits, contraintes au sol par rapport au poids...).

Le fabricant précisera également les contraintes de fonctionnement (nombre de prise de courant, type d'alimentation ...).

Le fabricant détaillera l'ensemble des procédures de maintenance effectuées par la société et par les techniciens du C.H.R.U. (nettoyage, maintenance annuelle, SAV, mise à jour logicielle en ligne...).

Le fabricant définira l'ensemble des coûts de tous les consommables utiles au bon fonctionnement de la HPLC, les coûts de maintenance, le détail et la durée de la garantie.

Le fabricant communiquera l'ensemble de ses sites référencés et proposera quelques sites pour les visites.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Livre Blanc de la médecine nucléaire.
Médecine Nucléaire, 2013
- [2] ARDISSON V., MATHIEU J.P., GHEZZI C., et al.
TEMP: les possibilités de marquage à l'iode 123 ou au technétium.
Médecine nucléaire, 2005, vol. 29, n°4, p. 168-178
- [3] AUFORT M.
Chimiothèques de complexes du technétium et du rhénium ciblant l'intégrine $\alpha V\beta 3$:
développement de traceurs pour la détection précoce de la néoangiogenèse tumorale.
Thèse de doctorat. Université Paris Sud-Paris. 2008
- [4] GUL K., HERMANNE A., MUSTAFA M.G., et al.
Charged particle cross-section database for medical radioisotope production: diagnostic radioisotopes
and monitor reactions.
Final Report of a Coordinated Research Project, 2001
- [5] GLEASON G.I.
A positron cow.
The International journal of applied radiation and isotopes, 1960, vol. 8, n°2, p. 90-94
- [6] GREENE M.W., TUCKER W.D.
An improved gallium-68 cow.
The International Journal of Applied Radiation and Isotopes, 1961, vol. 12, n°1, p. 62-63
- [7] YANO Y., ANGER H.O.
A gallium-68 positron cow for medical use.
Journal of Nuclear Medicine, 1964, vol. 5, n°6, p. 484-487
- [8] SHEALY C.N., ARONOW S., BROWNELL G.L.
Gallium-68 as a scanning agent for intracranial lesions.
Journal of Nuclear Medicine, 1964, vol. 5, n°3, p. 161-167
- [9] GOTTSCHALK A., ANGER H.O.
The sensitivity of the positron scintillation camera for detecting simulated brain tumors with gallium
68-EDTA.
Am. J. Roentgenol., Radium Therapy Nucl. Med., 1964, vol. 92
- [10] SCHAER L.R., ANGER H.O., GOTTSCHALK A.
Gallium edetate ^{68}Ga experiences in brain-lesion detection with the positron camera.
JAMA, 1966, vol. 198, n°8, p. 811-813
- [11] LOC'H C., MAZIERE B., COMAR D.
A new generator for ionic gallium-68.
Journal of nuclear medicine, 1980, vol. 21, n°2, p.171-173
- [12] MALYSHEV K.V., SMIRNOV V.V.
Gallium-68 yield from hydrated zirconium oxide-based generators.
Sov. Radiochem, 1975, vol. 17, p. 137
- [13] KOPECKÝ P., MUDROVA B.
 ^{68}Ge - ^{68}Ga generator for the production of ^{68}Ga in an ionic form.
The International Journal of Applied Radiation and Isotopes, 1974, vol. 25, n°6, p. 263-268
- [14] AMBE S.
 ^{68}Ge - ^{68}Ga generator with alpha-ferric oxide support.
International Journal of Applied Radiation and Isotopes, 1988, vol. 39, n°1, p. 49-51

- [15] NEIRINCKX R.D., DAVIS M.A.
Potential column chromatography for ionic Ga-68. II: Organic ion exchangers as chromatographic supports.
Journal of nuclear medicine, 1980, vol. 21, n°1, p. 81-83.
- [16] ROESCH F.
Maturation of a Key Resource–The Germanium-68/Gallium-68 Generator: Development and New Insights.
Current radiopharmaceuticals, 2012, vol. 5, n°3, p. 202-211
- [17] RÖSCH F.
Past, present and future of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators.
Applied Radiation and Isotopes, 2013, vol. 76, p. 24-30
- [18] BREEMAN W.A.P., DE JONG M., DE BLOIS E., et al.
Radiolabelling DOTA-peptides with ^{68}Ga .
European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2005, vol. 32, n°4, p. 478-485
- [19] DECRISTOFORO C., KNOPP R., VON GUGGENBERG E., et al.
A fully automated synthesis for the preparation of ^{68}Ga -labelled peptides.
Nuclear medicine communications, 2007, vol. 28, n°11, p. 870-875
- [20] SCHUHMACHER J., MAIER-BORST W.
A new $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radioisotope generator system for production of ^{68}Ga in dilute HCl.
The International Journal of Applied Radiation and Isotopes, 1981, vol. 32, n°1, p. 31-36
- [21] MEYER G.J., MÄCKE H., SCHUHMACHER J., et al.
 ^{68}Ga -labelled DOTA-derivatised peptide ligands.
European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2004, vol. 31, n°8, p. 1097-1104
- [22] DE BLOIS E., CHAN H.S., NAIDOO C., et al.
Characteristics of SnO₂-based $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator and aspects of radiolabelling DOTA-peptides.
Applied Radiation and Isotopes, 2011, vol. 69, n°2, p. 308-315
- [23] STRELOW F.W.E., VICTOR A.H.
Quantitative separation of Al, Ga, In, and Tl by cation exchange chromatography in hydrochloric acid-acetone.
Talanta, 1972, vol. 19, n°9, p. 1019-1023
- [24] ZHERNOSEKOV K.P., FILOSOFOV D.V., BAUM R.P., et al.
Processing of generator-produced ^{68}Ga for medical application.
Journal of Nuclear Medicine, 2007, vol. 48, n°10, p. 1741-1748
- [25] ASTI M., DE PIETRI G., FRATERNALI A., et al.
Validation of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator processing by chemical purification for routine clinical application of ^{68}Ga -DOTATOC.
Nuclear medicine and biology, 2008, vol. 35, n°6, p. 721-724
- [26] OCAK M., ANTRETTTER M., KNOPP R., et al.
Full automation of ^{68}Ga labelling of DOTA-peptides including cation exchange prepurification.
Applied Radiation and Isotopes, 2010, vol. 68, n°2, p. 297-302
- [27] Monographie du gallium (^{68}Ga) (chlorure de) pour radiomarquage, solution de,
Pharmaeuropa. 7^e ed., 2013;2464 [PhEur supplément 7.8]
- [28] VELIKYAN I.
Prospective of ^{68}Ga -radiopharmaceutical development.
Theranostics, 2014, vol. 4, n°1, p. 47
- [29] GUILLERMET-GUIBERT. J, LAHLOU H., PYRONNET S., et al.
Somatostatin receptors as tools for diagnosis and therapy: Molecular aspects. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2005, vol. 19, n°4, p. 535-551

- [30] KRENNING E.P., KWEKKEBOOM D.J., BAKKER W.H., et al.
Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]-and [¹²³I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients.
European journal of nuclear medicine, 1993, vol. 20, n°8, p. 716-731
- [31] REUBI J.C.
Neuropeptide receptors in health and disease: the molecular basis for in vivo imaging.
Journal of Nuclear Medicine, 1995, vol. 36, n°10, p. 1825-1835
- [32] REUBI J.C., LAISSUE J., WASER B., et al.
Expression of somatostatin receptors in normal, inflamed, and neoplastic human gastrointestinal tissues. Annals of the New York Academy of Sciences, 1994, vol. 733, n°1, p. 122-137
- [33] REUBI J.C., WASER B., SCHAER J.C., et al.
Somatostatin receptor sst1–sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands.
European journal of nuclear medicine, 2001, vol. 28, n°7, p. 836-846
- [34] DE HERDER W.W., HOFLAND L.J., VAN DER LELY A.J., et al.
Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours.
Endocrine-Related Cancer, 2003, vol. 10, n°4, p. 451-458.
- [35] WILD D., SCHMITT J.S., GINJ M., et al.
DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals.
European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2003, vol. 30, n° 10, p. 1338-1347.
- [36] BOMBARDIERI E., AMBROSINI V., AKTOLUN C., et al.
¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging.
European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010, vol. 37, n°7, p. 1441-1448
- [37] ALEXANDER H.R., FRAKER D.L., NORTON J.A., et al.
Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome.
Annals of surgery, 1998, vol. 228, n°2, p. 228
- [38] RUFINI V., CALCAGNI M.L., BAUM R.P.
Imaging of neuroendocrine tumors.
WB Saunders, 2006. p. 228-247
- [39] DECRISTOFORO C.
Gallium-68–A New Opportunity For PET Available From a Long Shelflife Generator–Automation and Applications.
Current radiopharmaceuticals, 2012, vol. 5, n°3, p. 212-220
- [40] DECRISTOFORO C., PICKETT R.D., VERBRUGGEN A.
Feasibility and availability of ⁶⁸Ga-labelled peptides.
European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012, vol. 39, n°1, p. 31-40
- [41] MUELLER D., KLETTE I., BAUM R.P., et al.
Simplified NaCl based ⁶⁸Ga concentration and labeling procedure for rapid synthesis of ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals in high radiochemical purity.
Bioconjugate chemistry, 2012, vol. 23, n°8, p. 1712-1717
- [42] LÉONARD M., AERTS J., VOCCIA S., et al.
Fully Automated Production of ⁶⁸Ga-DOTA-NOC with a Trasis miniAIO® Synthesizer.
EANM'13-Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. 2013
- [43] PETRIK M., OCAK M., RUPPRICH M., et al.
Impurity in ⁶⁸Ga-peptide preparation using processed generator eluate.
Journal of Nuclear Medicine, 2010, vol. 51, n°3, p. 495-495

- [44] CROSS T., ROSE J., BA, CU M., et al.
Préparation et contrôle de qualité de la solution injectable de gallium-68 édotrétotide
Médecine Nucléaire, 2012, vol. 36, n°7, p. 419-423
- [45] BAUWENS M., CHEKOL R., VANBILLOEN H., et al.
Optimal buffer choice of the radiosynthesis of ⁶⁸Ga-Dotatoc for clinical application.
Nuclear medicine communications, 2010, vol. 31, n°8, p. 753-758
- [46] VIRGOLINI I., AMBROSINI V., BOMANJI J.B., et al.
Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE.
European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010, vol. 37, n°10, p. 2004-2010
- [47] BREEMAN W.A.P, DE BLOIS E., BAKKER W.H., et al.
Practical Aspects of labeling DTPA-and DOTA-Peptides with ⁹⁰Y, ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu, and ⁶⁸Ga for Peptide-Receptor Scintigraphy and Peptide-Receptor Radionuclide Therapy in Preclinical and Clinical Applications. 2012.
- [48] Monographie du gallium (⁶⁸Ga) édotrétotide (solution injectable de),
Pharmaeuropa. 7^e ed., 2013;2482 [PhEur supplément 7.6]
- [49] AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ.
Bonnes pratiques de préparation.
AFSSAPS, 2007
- [50] FRILLING A., ÅKERSTRÖM G., FALCONI M., et al.
Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape.
Endocrine-related cancer, 2012, vol. 19, n°5, p. R163-R185
- [51] YAO J.C., HASSAN M., PHAN A., et al.
One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States.
Journal of Clinical Oncology, 2008, vol. 26, n°18, p. 3063-3072
- [52] MODLIN I.M., KIDD M., LATICH I., et al.
Current status of gastrointestinal carcinoids.
Gastroenterology, 2005, vol. 128, n°6, p. 1717-1751
- [53] OBERNDORFER S.
Karzinoid tumoren des dunndarms.
Frankfurt Z Pathol, 1907, vol. 1, p. 426-432
- [54] GOSSET A., MASSON P.
Tumeurs endocrines de l'appendice.
Presse méd, 1914, vol. 22, n°237, p. 40
- [55] WILLIAMS E.D., SANDLER M.
The classification of carcinoid tumours.
The Lancet, 1963, vol. 281, no 7275, p. 238-239
- [56] RINDI G., KLOPPEL G., ALHMAN H., et al.
European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS): TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system.
Virchows Arch, 2006, vol. 449, n°4, p. 395-401
- [57] RINDI G., ARNOLD R., BOSMAN F.T., et al.
Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. WHO Classification of Tumours of the Digestive System.
Lyon, IARC, 2010, p. 13-14

- [58] MODLIN I.M., OBERG K., CHUNG D.C., et al.
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours.
The lancet oncology, 2008, vol. 9, n°1, p. 61-72
- [59] SAHANI D.V., BONAFFINI, P.A., FERNÁNDEZ-DEL CASTILLO C., et al.
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management.
Radiology, 2013, vol. 266, n°1, p. 38-61
- [60] CADIOT G., ADHAM M., BAUDIN E. et al.
Tumeurs endocrines digestives.
Thésaurus National de cancérologie digestive, chap 11, 2014
- [61] GIBRIL F., REYNOLDS J.C., CHEN C.C., et al.
Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas.
Journal of nuclear medicine, 1999, vol. 40, n°4, p. 539-553
- [62] DELIGNE J.M., SERT G., RANNOU A., et al.
Radiation protection-radionuclides-Synthesis sheets: Indium-111
Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles-INRS, 2013
- [63] RCP OCTRÉOSCAN, Kit for the Preparation of Indium In-111-Pentetreotide,
MALLINCKRODT. rev 12/2011
- [64] Arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales.
JO, 29 novembre 1981, numéro complémentaire page 10429
- [65] Arrêté du 16 janvier 2015 portant homologation de la décision n° 2014-DC-0463 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 23 octobre 2014 relative aux règles techniques minimales de conception, d'exploitation et de maintenance auxquelles doivent répondre les installations de médecine nucléaire in vivo.
JO, 27 janvier 2015, n°0022, page 1188, texte n°16
- [66] DIRECTIVE, Council. 59/EURATOM (2013).
Official Journal of the European Union, 2013, p. 49
- [67] Décret. 296 du 31 mars 2003 «relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants».
JO de la République française, 2003, n° 78
- [68] AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ.
Bonnes pratiques de fabrication.
Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, Fascicule spécial, 2011, vol. 8
- [69] SCHEME, Pharmaceutical Inspection Co-operation. Good practices for computerised systems in regulated "gxp" environments.
Pharmaceutical Inspection Convention (2003); PI 011. 2007
- [70] Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Annexe 11
EudraLex, 2003
- [71] GEIJER H., BREIMER L.H.
Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis.
European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2013, vol. 40, n°11, p. 1770-1780
- [72] AMBROSINI V., CAMPANA D., TOMASSETTI P., et al.
⁶⁸Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET.
European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012, vol. 39, n°1, p. 52-60

- [73] GABRIEL M., DECRISTOFORO C., KENDLER D., et al.
⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT.
 Journal of Nuclear Medicine, 2007, vol. 48, n°4, p. 508-518
- [74] HAUG A.R., CINDEA-DRIMUS R., AUERNHAMMER C.J., et al.
 The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors.
 Journal of Nuclear Medicine, 2012, vol. 53, n°11, p. 1686-1692
- [75] SHI W., JOHNSTON C.F., BUCHANAN K.D., et al.
 Localization of neuroendocrine tumours with [¹¹¹In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging.
 Qjm, 1998, vol. 91, n°4, p. 295-301
- [76] KRAUSZ Y., FREEDMAN N., RUBINSTEIN R., et al.
⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with ¹¹¹In-DTPA-octreotide.
 Molecular Imaging and Biology, 2011, vol. 13, n°3, p. 583-593
- [77] TREGLIA G., CASTALDI P., RINDI G., et al.
 Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis.
 Endocrine, 2012, vol. 42, n°1, p. 80-87
- [78] KOWALSKI J., HENZE M., SCHUHMACHER J., et al.
 Evaluation of positron emission tomography imaging using [⁶⁸Ga]-DOTA-D Phe 1-Tyr 3-octreotide in comparison to [¹¹¹In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors.
 Molecular Imaging & Biology, 2003, vol. 5, n°1, p. 42-48
- [79] BUCHMANN I., HENZE M., ENGELBRECHT S., et al.
 Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours.
 European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2007, vol. 34, n°10, p. 1617-1626
- [80] HOFMANN M., MAECKE H., BÖRNER A., et al.
 Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand ⁶⁸Ga-DOTATOC: preliminary data.
 European journal of nuclear medicine, 2001, vol. 28, n°12, p. 1751-1757
- [81] SRIRAJASKANTHAN R., KAYANI I., QUIGLEY A.M., et al.
 The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy.
 Journal of Nuclear Medicine, 2010, vol. 51, n°6, p. 875-882
- [82] HOFMAN M.S., KONG G., NEELS O.C., et al.
 High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours.
 Journal of medical imaging and radiation oncology, 2012, vol. 56, n°1, p. 40-47
- [83] MAAS O.C., FORRER F.,
 Médecine nucléaire: TEP/TDM au DOTATOC-⁶⁸Ga - un nouveau standard pour le diagnostic des tumeurs exprimant les récepteurs de la somatostatine.
 Forum Med Suisse, 2011
- [84] TAÏEB D., TIMMERS H.J., HINDIE E., et al.
 EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma.
 European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012, vol. 39, n°12, p. 1977-1995
- [85] WALKER R.C., SMITH G.T., LIU E., et al.
 Measured human dosimetry of ⁶⁸Ga-DOTATATE.
 Journal of Nuclear Medicine, 2013, vol. 54, n°6, p. 855-860.

- [86] HARTMANN H., ZÖPHEL K., FREUDENBERG R., et al.
Radiation exposure of patients during ^{68}Ga DOTATOC PET/CT examinations.
Nuklearmedizin, 2009, vol. 48, n°5, p. 201-207
- [87] PETTINATO C., SARNELLI A., DI DONNA M., et al.
 ^{68}Ga -DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors.
European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2008, vol. 35, n°1, p. 72-79.
- [88] KRENNING E.P., BAKKER W.H., KOOIJ P.P., et al.
Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-Tyr-3-octreotide.
Journal of nuclear medicine, 1992, vol. 33, n°5, p. 652-658.
- [89] SCHREITER N.F., BRENNER W., NOGAMI M., et al.
Cost comparison of ^{111}In -DTPA-octreotide scintigraphy and ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours.
European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012, vol. 39, n°1, p. 72-82
- [90] KHAN M.U., KHAN S., EL-REFAIE S., et al.
Clinical indications for Gallium-68 positron emission tomography imaging. European Journal of Surgical.
Oncology (EJSO), 2009, vol. 35, n°6, p. 561-567
- [91] BANERJEE S.R., POMPER M.G.
Clinical applications of Gallium-68.
Applied Radiation and Isotopes, 2013, vol. 76, p. 2-13

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2014/2015

Nom : HENNEBICQ
Prénom : Simon

Titre de la thèse :

LES ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE MARQUÉS AU GALLIUM-68 - EVALUATION CLINIQUE ET BUDGÉTAIRE EN VUE DE LEUR MISE EN PLACE AU CHRU DE LILLE

Mots-clés : ^{68}Ga DOTApeptides, tumeur neuroendocrine, TEP, impact clinique et budgétaire

Résumé :

Depuis quelques années, la recherche autour du Gallium-68 a permis de développer de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques en imagerie TEP : les analogues de la somatostatine marqués au Gallium-68 (^{68}Ga DOTApeptides), indiqués dans le diagnostic et la localisation des tumeurs neuroendocrines. Dans ce contexte, nous avons souhaité évaluer l'intérêt de leur mise en place au CHRU de Lille. Pour ce faire, nous avons comparé ce nouvel examen à l'examen de référence : la scintigraphie à l'Octréoscan[®].

D'une part, une analyse de la littérature a permis d'évaluer l'impact clinique en se basant sur deux critères : la performance diagnostique de chaque examen et leurs conséquences sur la prise en charge thérapeutique des patients. D'autre part, une évaluation budgétaire appliquée au CHRU de Lille a été réalisée, tenant compte de l'investissement initial et des coûts annuels.

Les résultats obtenus montrent un bénéfice pour les ^{68}Ga DOTApeptides. Ces bénéfices cliniques et budgétaires se traduisent par de meilleures performances diagnostiques pour la détection de TNE, une optimisation de la prise en charge thérapeutique des patients et par un impact budgétaire global favorable dans les conditions actuelles. D'autres bénéfices considérés comme secondaires mais impactant directement le patient ont également été mis en évidence (radioprotection, durée de l'examen...). La mise en place des ^{68}Ga DOTApeptides fait cependant face à certaines contraintes comme l'absence actuelle d'AMM en France pour le générateur de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Cette AMM prévue pour la fin de l'année 2015, valide l'intérêt du CHRU de Lille pour les ^{68}Ga DOTApeptides. Le développement du Gallium-68 ne se limite pas au diagnostic des tumeurs neuroendocrines, il doit également permettre d'améliorer le potentiel de recherche clinique de l'établissement.

Membres du jury :

Président:

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN

Professeur des Universités en pharmacie galénique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, Université de Lille 2

Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Directeur de thèse:

Monsieur le Docteur Jean-François LEGRAND

Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Assesseurs:

Monsieur le Docteur Emmanuel MALEK

Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Valenciennes

Madame le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET

Maître de conférences,

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Amiens, Université de Picardie Jules Verne

Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

