

Université de Lille

Année Universitaire 2021/2022

Faculté de Pharmacie de Lille

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 6 juillet 2022
Par Mme Durieux Flore**

**Optimisation de la production de gallium 68 par élution de
deux générateurs Ge68/Ga68 en parallèle**

Membres du jury :

Président : Mr ODOU Pascal, Professeur des universités, Praticien hospitalier –
Université de Lille, CHU de Lille

Directrice de thèse : Mme DEKYNDT-MARCHAND Bérengère, Praticien hospitalier,
CHU de Lille

Assesseurs : Mr MARCON Frédéric, Maître de conférence des universités, Praticien
hospitalier – Université d'Amiens, CHU d'Amiens

Mr MALEK Emmanuel, Praticien hospitalier, CH de Valenciennes

Enseignants et Enseignants-chercheurs
2021-2022

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82

M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86
----	---------	---------	------------------	----

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85

M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

	YELLES			
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie	87

			animale	
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie 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

Monsieur le Professeur Pascal Odou,

Professeur des universités, praticien hospitalier

Merci de me faire l'honneur de présider cette soutenance et de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère considération.

Monsieur le Docteur Frederic Marçon,

Maitre de conférences universitaire, praticien hospitalier

Vous me faites l'honneur de prendre part à ce jury et d'être présent aujourd'hui. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Emmanuel Malek

Praticien hospitalier – Radiopharmacien

Merci d'avoir accepté de prendre part à ce jury et d'avoir pris le temps de juger mon travail. Votre expérience permettra d'apporter un regard extérieur à ce travail.

Bérengère et Jean-François,

Parce qu'indissociables, merci à vous de m'avoir initiée à la radiopharmacie.

Bérengère, merci d'avoir acceptée d'encadrer cette thèse, merci pour ton temps, ta rigueur, ta gentillesse, et surtout tous tes cahiers de labo !

Jean-François, pour ces heures passées à écouter tes nombreuses anecdotes, et cette passion de la radiopharmacie qui t'anime. Merci pour tes nombreux conseils.

Votre bonne humeur et votre bienveillance font de vous deux personnes avec qui il est très agréable de travailler, et un exemple pour moi.

A toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler durant ces 4 années d'internat,

- **A tous les pharmaciens et PPH du CH de Douai**, qui m'ont initié au monde de l'hôpital,
- **A la pharmacie clinique du CHU de Lille**, merci à Héloïse et Mr Simon pour m'avoir enseigné la rigueur

- **Au CRPV**, ce petit monde où il fait bon vivre, merci pour ce semestre
- **Aux pharmaciens et PPH du CH de Béthune**, les Catherine, Marion, Karine, Aude, merci à toutes. Marion, merci de m'avoir fait confiance durant ce semestre ou je débutais dans le monde des qualifications de ZAC !
- **Aux services de médecine nucléaire d'Huriez et Salengro** : merci aux manip, aux IDE, aux secrétaires, aux médecins, ces semestres avec vous ont toujours été synonymes de bonne humeur. Merci à Thierry pour mon dernier semestre en radiopharmacie.
- **A l'Unité de Nutrition Parentérale du CHU de Lille**, merci à Margaux, Estelle, Christopher et Mathilde pour ce semestre très enrichissant ou j'ai beaucoup appris.

Carole, j'ai adoré travailler avec toi. Parce que nos idées convergent souvent, que ce soit en matière de travail, de voyage, de musique (Jacques Brel top 1 !) ou de valeurs. Merci beaucoup pour ce semestre, à bientôt à la prochaine repet' !

- **A l'UPCC**, ce dernier semestre à vos côtés promet d'être riche et très intéressant. Merci à Gluseren et Paul pour votre compréhension sur les derniers instants, si j'ai pu finir à temps c'est aussi grâce à vous !

A mes amis,

- **Jeannette et Élise**, on en a fait du chemin, depuis nos débuts en DNL ou les cours devenaient des pièces de théâtre, à aujourd'hui. Une amitié qui perdure malgré la distance (même si Paris c'est finalement plus proche que le fin fond de la Picardie), j'ai hâte de partager avec vous notre prochain festin de pâte au thon, parce qu'il n'y a rien de meilleur !
- **Myriam**, une belle amitié qui a débuté depuis tellement longtemps que je ne m'en souviens plus. Merci d'avoir toujours été là.
- **Gautier**, des chaises du solfège, puis de l'harmonie, aux nombreux « Non mais ce soir je prends juste un verre », je suis très heureuse d'être ton amie.
- **Baptiste et Victoire**, ces amis qui deviennent la famille, à nos soirées (toujours avec modération), nos années d'asso, nos voyages qui je le sais seront encore nombreux (d'ailleurs Victoire la prochaine île si tu peux aller bosser à la réunion ça serait chouette).

- **Chloé**, on en a fait du chemin ensemble, et même si on aimerait se voir plus souvent, je sais qu'on sera toujours là l'une pour l'autre.
- **A mes amis rencontrés durant l'internat**, merci à vous pour tous ces moments, des soirées mémorables aux voyages à Berlin, Vienne et Prague (et presque New-York). Valentine et Anne-Laure merci pour nos moments, trop rares, qui permettent de me tenir au courant des derniers potins (est-ce qu'un potin reste un potin quand tout le monde est déjà au courant ?).

A ma famille,

Même si vous n'avez pas toujours compris le chemin de mes études, je sais que vous m'avez toujours soutenue, même quand je vous empêchais presque de respirer pendant que je révisais. Vous allez enfin pouvoir arrêter de me poser la question « Mais alors, tu finis quand exactement ? ».

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille où on se sent bien. C'est toujours une joie de partager un repas avec vous. A bientôt pour le prochain couscous !

A Florent,

Tu as débarqué dans ma vie pour ne plus jamais repartir, merci à toi pour tous les moments de bonheur que nous partageons (surtout quand on danse), aux nombreux voyages qui ne sont que plus beaux avec toi, à tes conseils de coach sportif, tes paroles rassurantes quand je doute, tes ptites têtes, et toutes ces petites attentions qui comptent énormément. Je t'aime.

SOMMAIRE

INDEX DES FIGURES	18
INDEX DES TABLEAUX	19
LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION.....	22
1 Généralités.....	22
1.1 Rappels de physique nucléaire	22
1.2 La production de radioéléments	25
1.3 Les radiopharmaceutiques	26
1.4 L'imagerie nucléaire	27
1.5 La thérapie.....	29
2 Le gallium 68	29
2.1 Propriétés chimiques.....	29
2.2 Propriétés physiques	29
2.3 Les générateurs germanium 68/gallium 68.....	30
2.4 Locaux et équipements nécessaires à la production de gallium 68	31
3 Le ⁶⁸Ga-PSMA-11	33
3.1 Généralités sur le PSMA	33
3.2 Indications	34
3.3 Propriétés	34
CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	35
1 Contexte	35
2 Objectifs de l'étude	35
MATERIELS ET METHODES	36
1 L'aspect pratique.....	36
1.1 La préparation	36
1.2 Les contrôles qualités du produit fini	39
1.3 Tests de remplissage aseptique.....	40
1.4 Interactions contenants/contenus	41

2	L'aspect réglementaire	41
3	Étude de coût	42
RÉSULTATS.....		43
1	Résultats des radiosynthèses et des contrôles qualités.....	43
2	Tests de remplissages aseptiques	45
3	Étude des interactions contenant/contenus	45
4	Écriture du DME	47
5	Résultats de l'étude de coût	47
DISCUSSION		50
1	Les radiosynthèses	50
1.1	Rendement	50
1.2	Activité spécifique	51
2	Le dossier du médicament expérimental	52
3	Apport de l'étude	53
3.1	Intérêt économique.....	53
3.2	Organisation facilitée.....	53
3.3	Réduction des délais de prise de rendez-vous	54
CONCLUSION		55
BIBLIOGRAPHIE.....		56
ANNEXES		58

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de Segré.....	24
Figure 2 : Décroissance radioactive (1)	24
Figure 3 : Photographie d'un cyclotron iba®.....	25
Figure 4 : Principe de l'élution répétée d'un générateur (3)	26
Figure 5 : Principe de fonctionnement de la scintigraphie (5).....	27
Figure 6 : Principe de fonctionnement de la TEP avec l'exemple du F18-FDG (5)	28
Figure 7 : Illustration d'une image par TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-PSMA-11 (6).....	28
Figure 8 : Schéma de désintégration radioactive du ⁶⁸ Ge et du ⁶⁸ Ga	30
Figure 9 : Vue en coupe du générateur radiopharmaceutique Galliapharm® (11)	31
Figure 10 : Photographie du générateur de ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga du CHU de Lille, placé à l'intérieur de l'enceinte H700	31
Figure 11 : Photographie de l'enceinte blindée haute énergie H700® (TRASIS).....	32
Figure 12 : Recommandations concernant la surveillance microbiologique et particulière des ZAC (15)	33
Figure 13 : ⁶⁸ Ga-PSMA-11 (19).....	34
Figure 14 : Préparation du peptide tamponné sous flux d'air laminaire	36
Figure 15 : Cassette "synthèse avec prépurification".....	37
Figure 16 : Schéma de la radiosynthèse de ⁶⁸ Ga-PSMA-11.....	38
Figure 17 : Photographie et annotations du montage	38
Figure 18 : Photographie du montage. Les solutions remplacées par le milieu TCS sont entourées en rouge.....	40
Figure 19 : Bénéfices selon les cas 1 et 2	48
Figure 20 : Bénéfices en fonction du nombre de patients par année selon les cas A (3 patients/synthèse) ou B (6 patients/synthèse)	48
Figure 21 : Détail des frais hors générateurs de l'étude numéro 2	49

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Activité de germanium 68 dans le générateur et de gallium 68 obtenu par élution (11).....	30
Tableau 2 : Résultats des radiosynthèses	44
Tableau 3 : Résultats des tests de remplissages aseptiques	45
Tableau 4 : Pourcentage de variation entre l'activité volumique du flacon après élution et des seringues destinées à l'injection (<i>PV = Poids vide / PP = Poids plein</i>)	45
Tableau 5 : Mesure des résidus dans les seringues et le flacon après élution, après 3 rinçages avec du chlorure de sodium 0.9%.....	46
Tableau 6: Mesure des résidus de 3 seringues ayant été injectées, après 3 rinçages avec du chlorure de sodium 0.9%	46
Tableau 7 : Mesure des résidus après 3 rinçages avec du chlorure de sodium 0.9%.....	46
Tableau 8 : Détail des calculs de l'étude de coût.....	47

LISTE DES ABREVIATIONS

⁶⁸Ga-PSMA-11 : PSMA-11 marqué au gallium 68

AAC : Accès compassionnel

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CCM : Chromatographie Couche Mince

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

DME : Dossier Médicament Expérimental

PSA : Prostate Specific Antigen

PSMA : Prostate Specific Membrane Antigen

RIV : Radiothérapie Interne Vectorisée

TCS : Tryptone-caséine-soja

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TRA : Test de Remplissage Aseptique

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

1 Généralités

1.1 Rappels de physique nucléaire

Un atome est composé d'un noyau, autour duquel gravite des électrons. Ce noyau est composé de neutrons et de protons. Le nombre de protons va conditionner le nom et la nature de l'atome ainsi que le nombre d'électrons nécessaire à sa neutralité électrique.

La notation d'un atome est la suivante :



Avec :

X : le symbole chimique de l'élément

A : le nombre de nucléons (protons + neutrons), également appelé nombre de masse

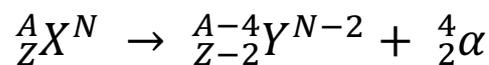
Z : le nombre de protons, également appelé le numéro atomique

N : le nombre de neutrons

Un noyau tend vers la stabilité. Ainsi, s'il est instable, c'est-à-dire lorsqu'il est trop lourd ou qu'il y a une disproportion entre le nombre de neutrons et le nombre de protons, le noyau se désintègre en émettant des rayonnements afin de retourner à son état stable.

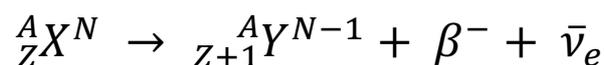
La désintégration radioactive peut être de plusieurs types :

- **Désintégration α** : le noyau possède trop de nucléons, il est trop lourd et va éjecter une particule formée de 2 neutrons et 2 protons (atome d'Hélium He)



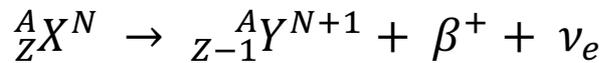
Les émetteurs α sont utilisés en thérapie.

- **Désintégration β^-** : le noyau présente un excès de neutrons par rapport aux protons. Il va se former une particule chargée négativement ainsi qu'un antineutrino (particule neutre)



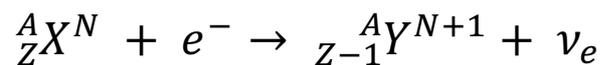
Les émetteurs β^- sont utilisés en thérapie.

- **Désintégration β^+** : le noyau présente un excès de protons par rapport aux neutrons. Il va se former une particule chargée positivement (positon ou électron positif) et un neutrino (particule neutre). Cette désintégration ne concerne que les éléments artificiels.



Les électrons positifs émis vont rencontrer un électron chargé négativement ce qui conduira à une annihilation en deux photons de même énergie (511 keV) émis dans une direction opposée. Le parcours de ces photons, captés par des détecteurs, est analysé lors des imageries par tomographie par émission de positons (TEP).

- **Capture électronique** : le noyau présente un excès de protons par rapport aux neutrons et va capter un électron périphérique pour le combiner à un proton afin de donner un neutron et un neutrino. Le vide laissé par l'électron capté va entraîner un réarrangement du cortège électronique avec émission de rayons X ou d'électrons Auger. Cette capture électronique peut mener à des radionucléides excités ou métastables qui peuvent retourner à l'état fondamental par l'émission de photons γ .



En médecine nucléaire, les photons γ présentent un intérêt diagnostique.

- **Fission spontanée** : concerne les noyaux très lourds, avec un $Z > 92$, qui se scindent en deux noyaux plus légers, radioactifs.
- **Désexcitation électromagnétique** : concerne les noyaux qui, après désintégration se trouvent toujours dans un état excité. Le retour à l'état fondamental se fera par désexcitation électromagnétique. Cette désexcitation peut s'effectuer par émission de photons γ , par conversion interne ou par création de paires. Lorsque la désexcitation n'intervient pas immédiatement après la désintégration, le noyau se trouve dans un état métastable (par exemple le ${}^{99m}\text{Tc}$).

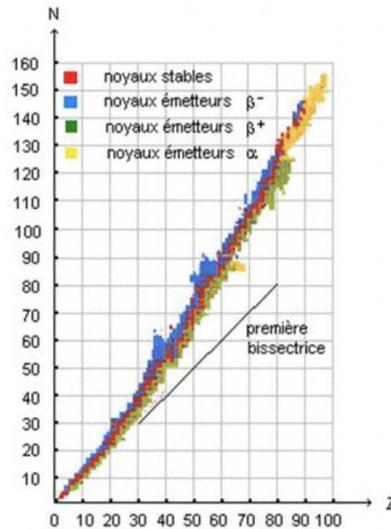


Figure 1 : Diagramme de Segré

Le diagramme de Segré représente tous les noyaux connus, avec le nombre de neutrons (N) en fonction du nombre de protons (Z). Ainsi, 4 zones se distinguent avec, les noyaux stables en rouge (la vallée de stabilité), les noyaux lourds en jaune, les noyaux avec excès de neutrons en bleu, et les noyaux avec excès de protons en vert (1), (2).

Chaque noyau radioactif possède sa propre période physique, T, qui correspond au temps au bout duquel la moitié des noyaux initialement présents se sont désintégrés. La décroissance radioactive suit une loi exponentielle, et peut s'écrire de la manière suivante :

$$N_t = N_0 \cdot e^{-\lambda \Delta t}$$

Avec :

N_t : le nombre d'atomes radioactifs à l'instant t

N_0 : le nombre d'atomes radioactifs à l'état initial

λ : la constante radioactive, sachant que $\lambda = \frac{1}{T}$

Δt : le temps écoulé entre t_0 et t

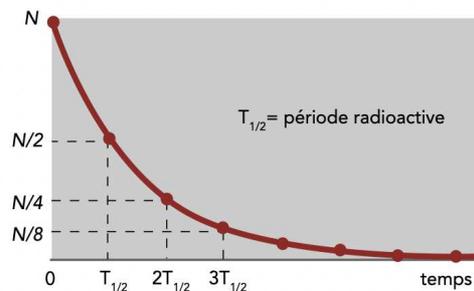


Figure 2 : Décroissance radioactive (1)

1.2 La production de radioéléments

1.2.1 Les réacteurs

Les radioéléments peuvent être produits par bombardement neutroniques d'une cible. Cette réaction a lieu dans un réacteur nucléaire. Un des neutrons divise un noyau en deux noyaux, entraînant l'émission d'un ou plusieurs neutrons qui vont ensuite irradier des cibles, provoquant des réactions nucléaires. Un exemple de radioélément produit de cette façon et utilisé en médecine nucléaire est l'iode 131 (2).

1.2.2 Les cyclotrons

Un cyclotron est un accélérateur de particules permettant de bombarder une matière cible pour produire des radioéléments. Les cyclotrons permettent de produire du Fluor-18 par exemple.



Figure 3 : Photographie d'un cyclotron iba®

1.2.3 Les générateurs

Un générateur est constitué d'un radioélément père qui se désintègre en donnant un radioélément fils lui-même radioactif et d'intérêt médical. Ces deux radioéléments doivent posséder des propriétés chimiques différentes afin de pouvoir les séparer et la période de l'élément père doit être supérieure à celle de l'élément fils.

Les générateurs ont l'avantage d'être compact et de rendre le produit pharmaceutique directement disponible par élution.

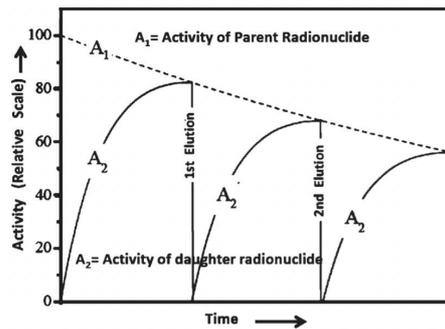


Figure 4 : Principe de l'éluion répétée d'un générateur (3)

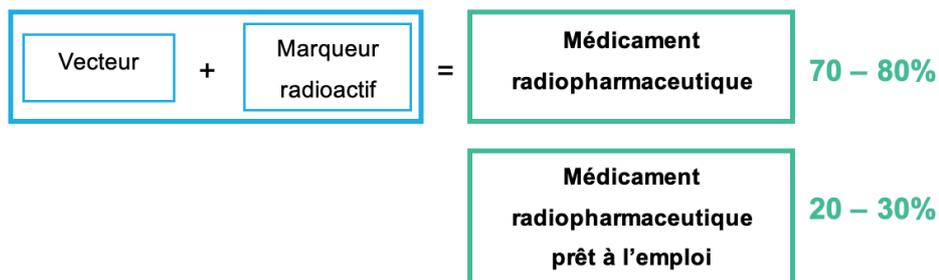
Lorsque la **période de l'élément père est supérieure à celle du fils**, comme c'est le cas des générateurs de molybdène 99 (T = 66 h) – technétium 99m (T = 6 h), il y a **équilibre de régime**. L'activité de l'élément fils croît, passe par un maximum et décroît en équilibre avec l'élément père, avec la même période que l'élément père.

Lorsque la **période de l'élément père est très supérieure à celle du fils**, comme c'est le cas des générateurs de germanium 68 (T = 271 j) – gallium 68 (T = 68 min), il y a ce qu'on appelle un **équilibre séculaire**, l'activité du fils croît et tend vers l'activité de l'élément père.

1.3 Les radiopharmaceutiques

L'article L5121 du code de la santé publique définit le médicament radiopharmaceutique comme étant « *tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales* ».

Un radiopharmaceutique peut être prêt à l'emploi ou nécessiter une préparation. C'est le cas des trousse, contenant un vecteur non radioactif dit froid, auxquelles il faut fixer un atome radioactif (par exemple du technétium 99m).



Le marqueur radioactif va venir se lier au vecteur par fixation ou complexation. En tant que radiopharmaceutiques, ils doivent faire l'objet de contrôles qualité permettant de déterminer la pureté radiochimique et le pH (1) (2) (3) .

1.4 L'imagerie nucléaire

1.4.1 La scintigraphie

La scintigraphie est un examen d'imagerie utilisé pour le diagnostic. Une caméra est composée de détecteurs des rayonnements γ émis par le médicament radiopharmaceutique injecté au patient. Les vecteurs ou isotopes seuls ont une affinité pour un organe ou un métabolisme.

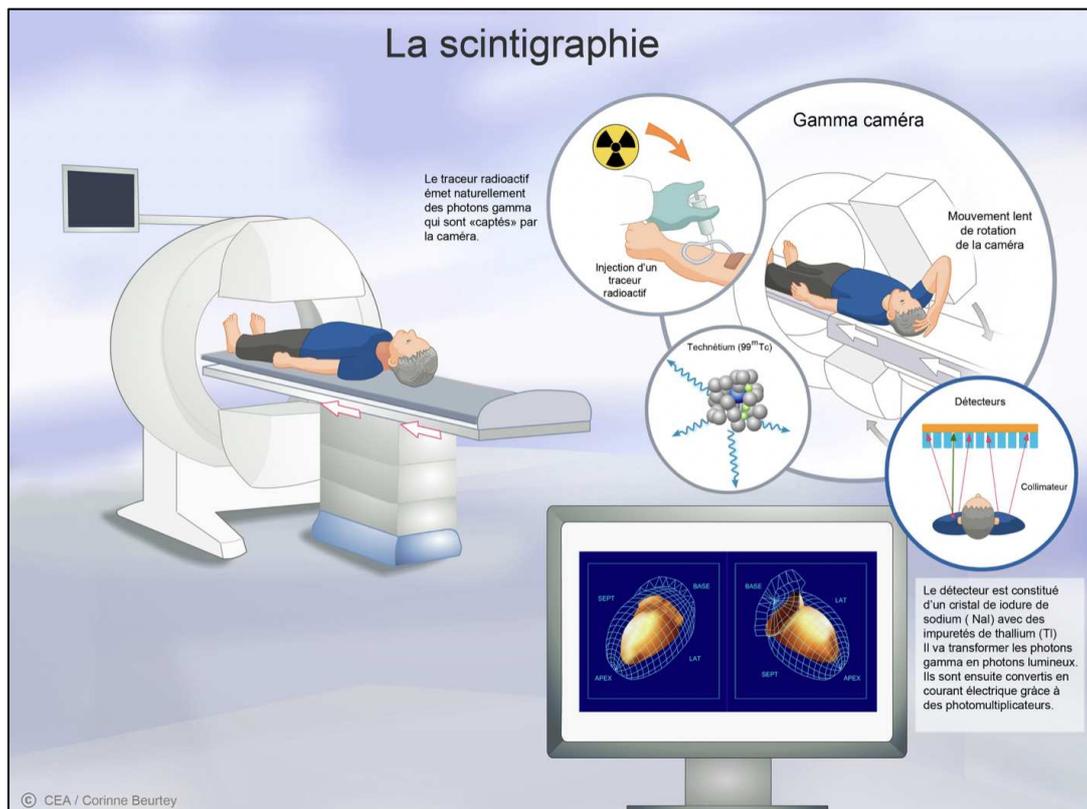


Figure 5 : Principe de fonctionnement de la scintigraphie (5)

1.4.2 La tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP) utilise des traceurs marqués par un atome radioactif émetteur de positons. Le médicament radiopharmaceutique est injecté au patient et s'associe à sa cible biologique. Les photons émis par l'annihilation des positons et des électrons sont captés par des détecteurs placés autour du patient.

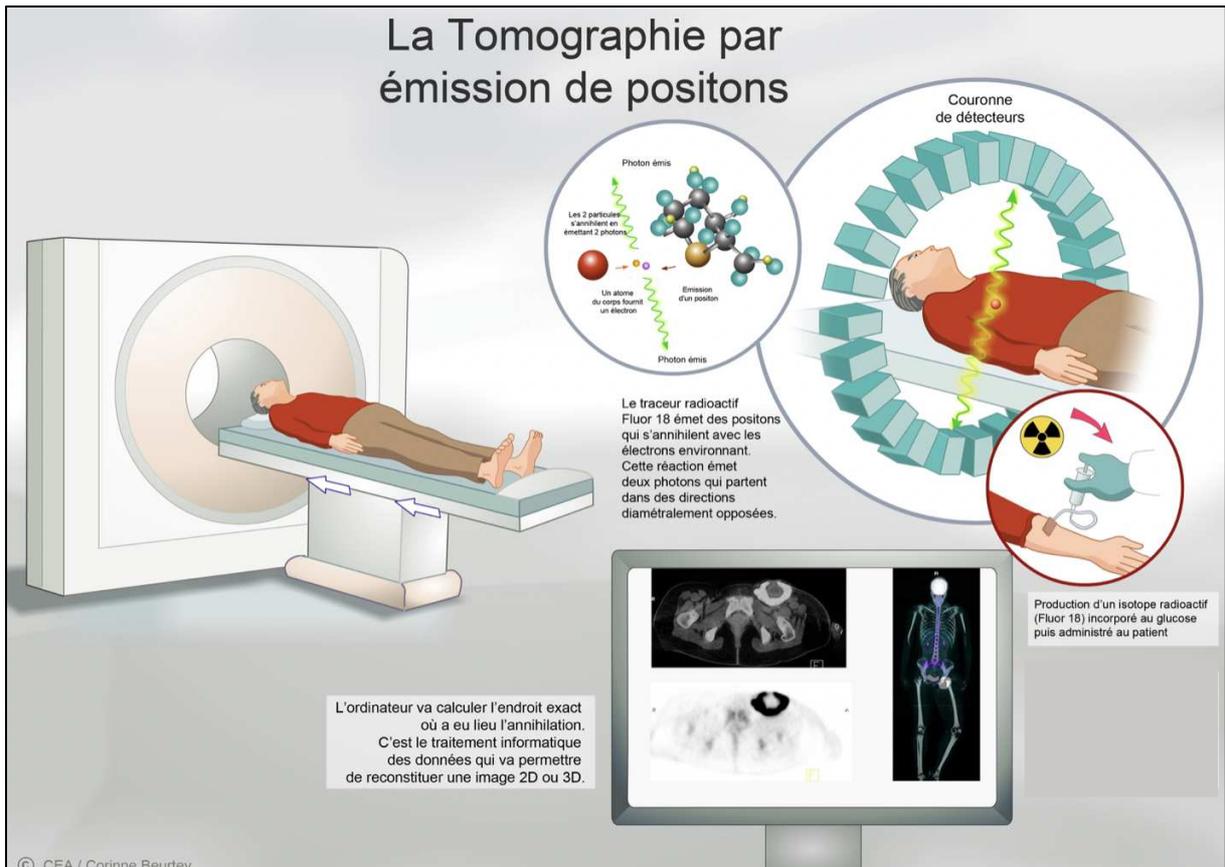


Figure 6 : Principe de fonctionnement de la TEP avec l'exemple du F18-FDG (5)

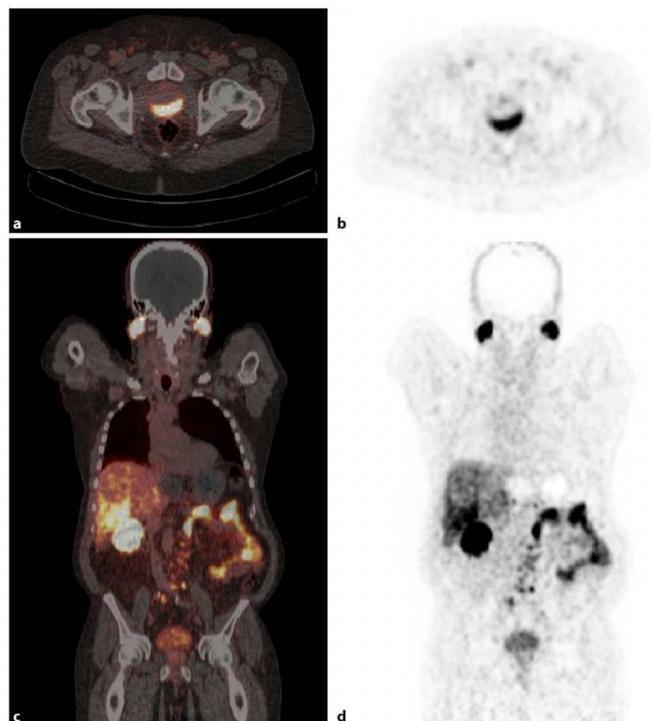


Figure 7 : Illustration d'une image par TEP-TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 (6)

1.5 La thérapie

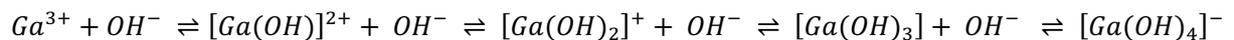
La thérapie utilise généralement les émetteurs β^- ou α . Les isotopes radioactifs, utilisés seuls comme l'iode 131 ou liés à un vecteur comme le lutétium-177 oxodotrétotide, vont cibler la lésion. On parle alors de radiothérapie interne vectorisée (RIV). L'administration se fait par voie orale ou voie intraveineuse.

2 Le gallium 68

2.1 Propriétés chimiques

Le gallium, de symbole Ga, est un élément appartenant aux métaux de post-transition. Il possède 3 états d'oxydation +I, +II, +III, mais seul l'état d'oxydation +III est stable en solution aqueuse pour des pH inférieurs à 3.

Ainsi, pour garantir un radiomarquage optimal, le gallium doit être sous forme d'hydroxyde de gallium $[Ga(OH)_3]$. Un pH trop basique entraînera des précipités et espèces insolubles, un pH trop acide entraînera la formation d'espèces non stables.



Du fait de ces propriétés, l'utilisation de chélateurs est nécessaire pour permettre de complexer l'ion Ga^{3+} et de se coupler par liaisons covalentes à des vecteurs (par exemple un peptide, un anticorps, ...) (4)(5)(6).

2.2 Propriétés physiques

Il existe 28 isotopes du gallium, et deux isotopes radioactifs sont utilisés en médecine nucléaire : le gallium 67, qui se désintègre par capture électronique et émission γ , de moins en moins utilisé, et le gallium 68.

Le gallium 68, d'une demi-vie de 68 minutes, est issu de la désintégration du germanium 68 de demi-vie 270 jours. Le gallium 68 se désintègre en zinc 68 stable par émission de positons et capture électronique. Ces propriétés, proches de celles du Fluor-18, permettent une utilisation du gallium 68 pour l'imagerie par TEP (6)(7).

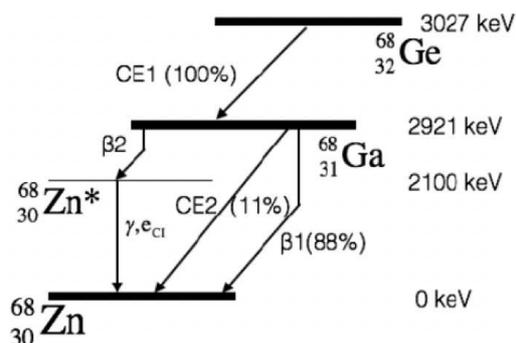


Figure 8 : Schéma de désintégration radioactive du ^{68}Ge et du ^{68}Ga

2.3 Les générateurs germanium 68/gallium 68

En France, 2 générateurs de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ont l'AMM : le générateur GalliaPharm[®] (Eckert & Ziegler) et le générateur Galliad[®] (IRE Elit).

Ils sont constitués d'une matrice inorganique de dioxyde de titane (TiO_2) sur laquelle est adsorbée du ^{68}Ge . L'élution de cette colonne par de l'acide chlorhydrique 0,1 M permet de récupérer une solution de ^{68}Ga qui sera à l'état d'oxydation +III. Ce type de matrice est susceptible de libérer des impuretés métalliques dans l'éluat. Les impuretés métalliques peuvent entrer en compétition avec le ^{68}Ga lors de la réaction de complexation ce qui risque de diminuer le rendement de marquage (6)(8).

La demi-vie suffisamment longue du ^{68}Ge permet de réaliser plusieurs élutions par jour pendant plusieurs mois. L'activité éluable dépend de plusieurs facteurs : la calibration du générateur en ^{68}Ge et le temps écoulé depuis la dernière élution (l'optimum pour une activité éluable maximale est un délai de 7h entre 2 élutions mais un délai de 4h permet déjà d'obtenir 91% de l'activité éluable maximale). Le rendement d'élution garanti par le fournisseur est >60%.

Activité nominale du générateur en ^{68}Ge	Activité en ^{68}Ge à l'intérieur du générateur à la date de calibration	Activité en ^{68}Ge à l'intérieur du générateur en fin d'utilisation	Activité en ^{68}Ga élue à date de calibration *	Activité en ^{68}Ga élue en fin d'utilisation*
0,74 GBq	0,74 GBq \pm 10 %	0,3 GBq \pm 10 %	\geq 0,45 GBq	> 0,18 GBq
1,11 GBq	1,11 GBq \pm 10 %	0,4 GBq \pm 10 %	> 0,67 GBq	> 0,24 GBq
1,48 GBq	1,48 GBq \pm 10 %	0,6 GBq \pm 10 %	> 0,89 GBq	> 0,36 GBq
1,85 GBq	1,85 GBq \pm 10 %	0,7 GBq \pm 10 %	> 1,11 GBq	> 0,42 GBq

* à l'équilibre

Tableau 1 : Activité de germanium 68 dans le générateur et de gallium 68 obtenu par élution (11)

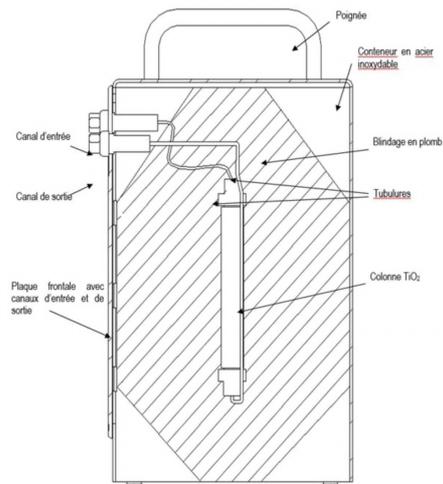


Figure 9 : Vue en coupe du générateur radiopharmaceutique Galliapharm® (11)



Figure 10 : Photographie du générateur de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ du CHU de Lille, placé à l'intérieur de l'enceinte H700

2.4 Locaux et équipements nécessaires à la production de gallium 68

La manipulation des radiopharmaceutiques nécessite à la fois de répondre aux exigences des bonnes pratiques de préparations (BPP) (9) et à des règles de radioprotection dictées par des décrets et arrêtés ministériels ainsi que par l'Autorité de Sureté Nucléaire (ASN).

2.4.1 L'enceinte radioprotégée

Selon l'arrêté du 16 janvier 2015 (10), « *Le local dédié à la manipulation des radionucléides est équipé au moins d'une enceinte radioprotégée ventilée en dépression permettant d'empêcher la dispersion de la contamination à l'extérieur de l'enceinte et du local.*

Cette enceinte est adaptée à la nature des rayonnements ionisants émis par les radionucléides utilisés et à l'activité détenue. Elle est pourvue de dispositifs de filtration de l'air extrait adaptés

à la nature des gaz ou aérosols présents ou susceptibles d'être présents dans l'enceinte. Le recyclage de l'air extrait de l'enceinte radioprotégée est interdit et le réseau de ventilation de l'enceinte est indépendant de celui des locaux. »

Dans l'article 10 de l'arrêté du 30 octobre 1981 (11), il est imposé que le débit de dose à 5 cm des parois des enceintes soit inférieur à 25 μ Gray/heure.

Les émetteurs β^+ , du fait de leurs propriétés (émission de photons de 511 keV), sont très irradiants. Pour limiter l'irradiation des extrémités (mains), il est donc recommandé d'utiliser soit des automates de dispensation pour les produits prêts à l'emploi comme le 18F-Fluorodeoxyglucose (18-FDG), ou des automates de synthèses pour les produits à radiomarquer comme le ^{68}Ga -PSMA-11.

Cette enceinte, afin de respecter les BPP, dispose d'un système de filtration par flux vertical, permettant de satisfaire à un environnement de classe A dans la zone de préparation. Une filtration stérilisante terminale permet de garantir la stérilité du produit final.

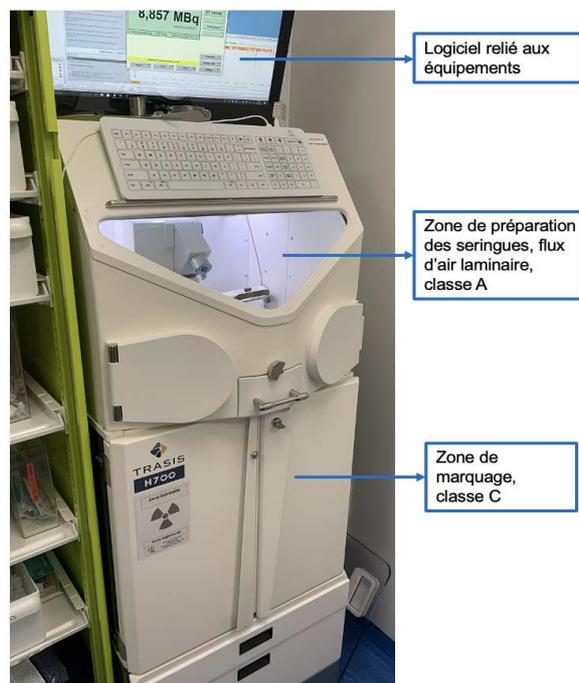


Figure 11 : Photographie de l'enceinte blindée haute énergie H700[®] (TRASIS)

2.4.2 La zone à atmosphère contrôlée

Les locaux d'une radiopharmacie sont équipés d'une centrale de traitement d'air, permettant de placer l'environnement en dépression par rapport à l'extérieur afin de confiner une contamination éventuelle et de contrôler la qualité de l'air de la zone de production.

L'enceinte de travail étant un environnement de classe A, il est recommandé d'avoir un environnement immédiat de classe C (12). Afin de répondre à ces exigences environnementales, il est nécessaire de surveiller régulièrement l'environnement par des contrôles microbiologiques et particulaires, réalisés de façon périodique selon l'analyse des risques préalablement effectuée.

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée.

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Les indications données concernant le nombre maximal de particules.

Tableau 9. Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité.

CLASSE	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

a) il s'agit de valeurs moyennes

b) certaines boîtes de pétri peuvent être exposées pendant moins de 4 heures

Figure 12 : Recommandations concernant la surveillance microbiologique et particulaire des ZAC (15)

3 Le ⁶⁸Ga-PSMA-11

3.1 Généralités sur le PSMA

Le PSMA, pour *Prostate Specific Membrane Antigen*, est une protéine transmembranaire exprimée par les cellules épithéliales de la prostate. Dans les cancers de la prostate de haut grade, le PSMA est transloqué à la surface luminale des canaux, et est surexprimé, ce qui n'est pas le cas dans les maladies bénignes comme l'hyperplasie prostatique. Lorsqu'un ligand vient se lier au PSMA, celui-ci est internalisé dans la cellule. Cette propriété en fait une cible intéressante à la fois pour le diagnostic et pour la thérapie (13).

3.2 Indications

Le PSMA-11 marqué au gallium 68 (^{68}Ga -PSMA-11) est un médicament radiopharmaceutique en autorisation temporaire d'utilisation indiqué dans la récurrence du cancer de la prostate (cancer le plus fréquent chez l'homme (14)), ayant déjà été traité avec augmentation significative de la concentration sérique de PSA.

Pour pouvoir bénéficier de cet examen, le patient doit obligatoirement avoir réalisé au préalable une TEP à la fluorocholine-F18 ou la fluciclovine-F18 dont le résultat est discordant ou négatif avec les examens cliniques, biologiques et d'imageries. Son utilisation a été soumise à une autorisation de l'ANSM après fourniture d'un Dossier de Médicament Expérimental (DME).

La TEP au ^{68}Ga -PSMA-11 est également indiquée dans le cas où la radiothérapie vectorisée par du PSMA-617 ou PSMA-11 marqué au lutétium 177, disponible en AAC, est envisagée (15).

3.3 Propriétés

Le PSMA-11 est constitué de deux parties : le chélateur HBED-CC, qui permet de complexer le gallium 68 de manière stable, et un motif de liaison au PSMA, Lys-CO-Glu. Ces deux parties sont reliées par un acide 6-aminohexanoïque, permettant de les séparer suffisamment afin qu'elles n'interfèrent pas entre elles (16).

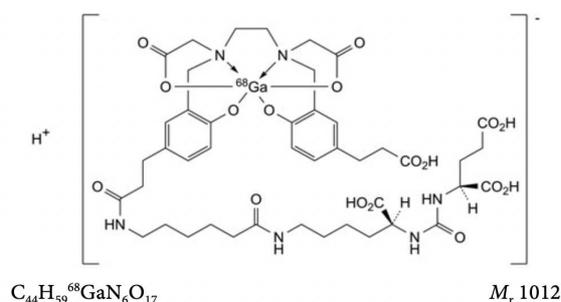


Figure 13 : ^{68}Ga -PSMA-11 (19)

CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

1 Contexte

Au centre hospitalo-universitaire de Lille, deux molécules sont marquées au gallium 68 : l'édotrétotide et le PSMA-11. Pour cette étude, nous avons focalisé nos essais sur la production de ^{68}Ga -PSMA-11.

La radiosynthèse de ^{68}Ga -PSMA-11 en simple élution est réalisée depuis le 15/10/2019, suite à l'acceptation par l'ANSM d'un premier dossier du médicament expérimental. Au total, à la date du 31/05/2022 : 150 radiosynthèses ont été effectuées, permettant de réaliser 360 examens. Au fur et à mesure de la décroissance du germanium 68, les activités éluées diminuent, ce qui diminue le nombre d'examen réalisables par radiosynthèse. Lorsque l'activité éluée ne permet pas de réaliser plus de deux injections, le générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ est remplacé par un nouveau générateur (la posologie du ^{68}Ga -PSMA-11 est de 2 MBq/kg et les injections de chaque patient sont espacées de 25 min).

2 Objectifs de l'étude

L'objectif de ce travail est d'optimiser la radiosynthèse de ^{68}Ga -PSMA-11 par double élution en parallèle de 2 générateurs de Ge68/Ga68, l'un ayant déjà été utilisé plusieurs mois, et l'autre en début d'utilisation. Cette double élution permettra de diminuer le nombre de radiosynthèses réalisées et à terme d'homogénéiser l'accessibilité aux examens en réduisant les délais de prise de rendez-vous.

L'optimisation passe par les essais de radiosynthèses en double élution, les contrôles qualité et contrôles de remplissage aseptique de ces radiosynthèses, la vérification des interactions entre la préparation et les DM utilisés. Ces paramètres étudiés sont également demandés pour la modification du DME qui doit être de nouveau soumis à une analyse de l'ANSM. Enfin une étude de coût permettra d'étudier l'impact économique de cette optimisation.

MATERIELS ET METHODES

L'optimisation de la production par élution en parallèle de deux générateurs passe par :

- un aspect pratique avec la faisabilité d'une telle préparation,
- un aspect réglementaire avec la nécessité de l'accord de l'ANSM pour pouvoir produire,
- un aspect économique avec la réalisation d'une étude de coût.

1 L'aspect pratique

1.1 La préparation

1.1.1 Les radiosynthèses tests

La radiosynthèse de ^{68}Ga -PSMA-11 est réalisée à l'aide du module de synthèse MiniAIO[®], placé dans l'enceinte blindée H700, Trasis[®].

Dans un premier temps, 10 μg de PSMA-11 (Trasis[®]) sont reconstitués avec 1 mL de solution tampon acétate de sodium.

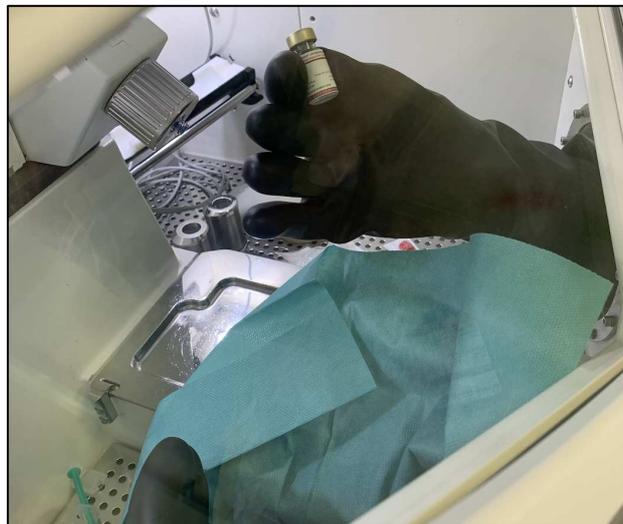


Figure 14 : Préparation du peptide tamponné sous flux d'air laminaire

La cassette permettant de réaliser la synthèse automatisée est mise en place sur le module de synthèse MiniAIO[®]. Deux seringues de 5 mL d'acide chlorhydrique 1 M sont préparées et insérées sur la cassette. Les flacons de réactifs servant à l'élution des cartouches de pré-purification et d'extraction sont mis en place. Enfin, un filtre ventilé est utilisé en sortie des deux générateurs.

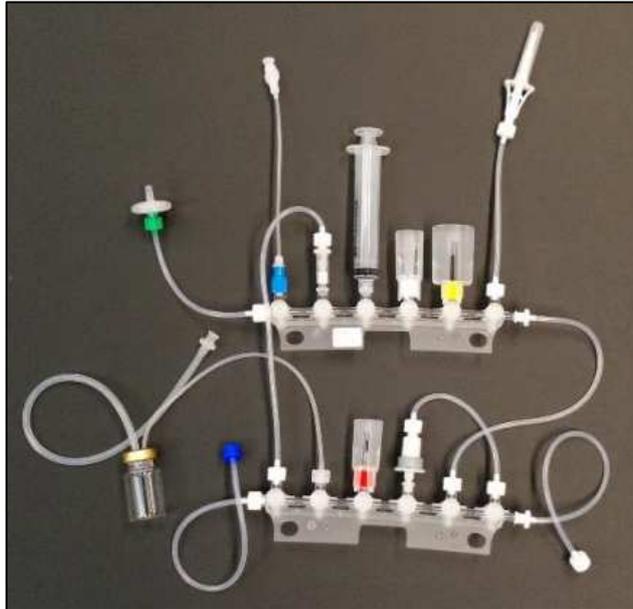


Figure 15 : Cassette "synthèse avec prépurification"

Une fois l'ensemble des éléments mis en place, la radiosynthèse peut être démarrée. Le peptide tamponné est transféré dans le flacon de réaction, puis l'élution des deux générateurs en parallèle est effectuée. La solution est ensuite transférée dans une cartouche de prépurification et éluee par 5 mL d'un mélange NaCl Suprapur[®]/HCl 30%.

La réaction de marquage a lieu à une température de 95°C pendant 6,5 min. Après ce temps de marquage, la solution est chargée sur une cartouche HLB permettant de retenir le ⁶⁸Ga-PSMA-11. Cette cartouche est rincée avec du NaCl 0,9%, permettant d'éliminer le gallium 68 libre dans une poubelle prévue à cet effet.

La cartouche est éluee avec 0,7 mL d'éthanol absolu, ce qui permet de récupérer le ⁶⁸Ga-PSMA-11. Cette solution est transférée dans le flacon final.

Enfin, la solution est diluée avec 9,3 mL de NaCl 0,9%. Le volume du produit final est de 10 mL.

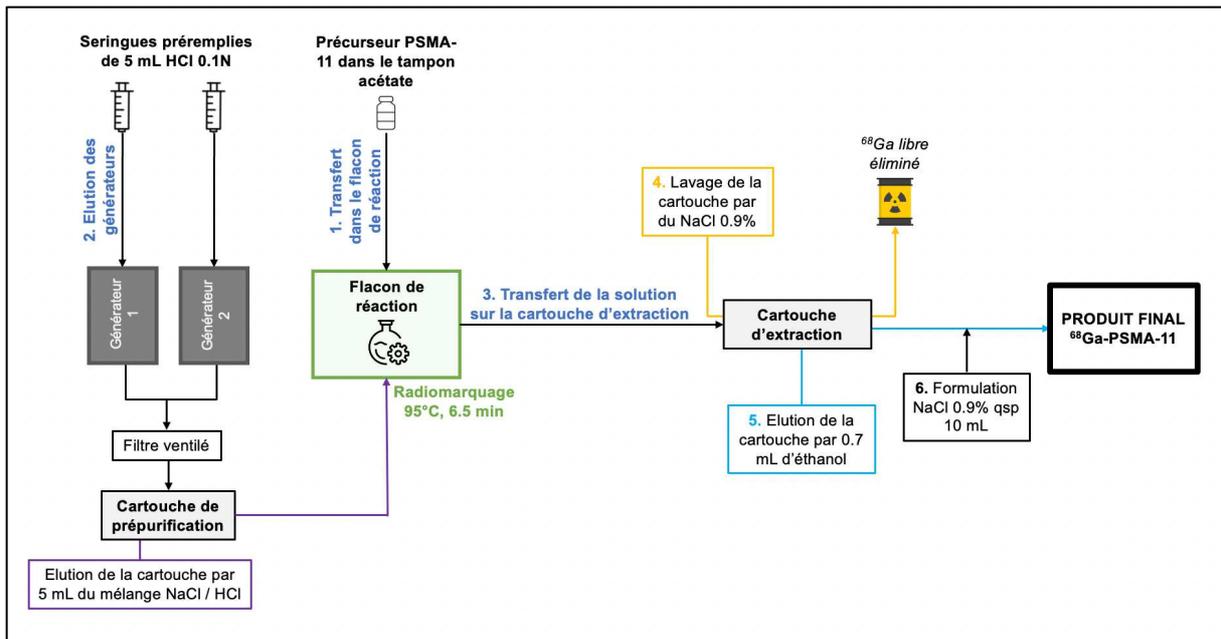


Figure 16 : Schéma de la radiosynthèse de ^{68}Ga -PSMA-11

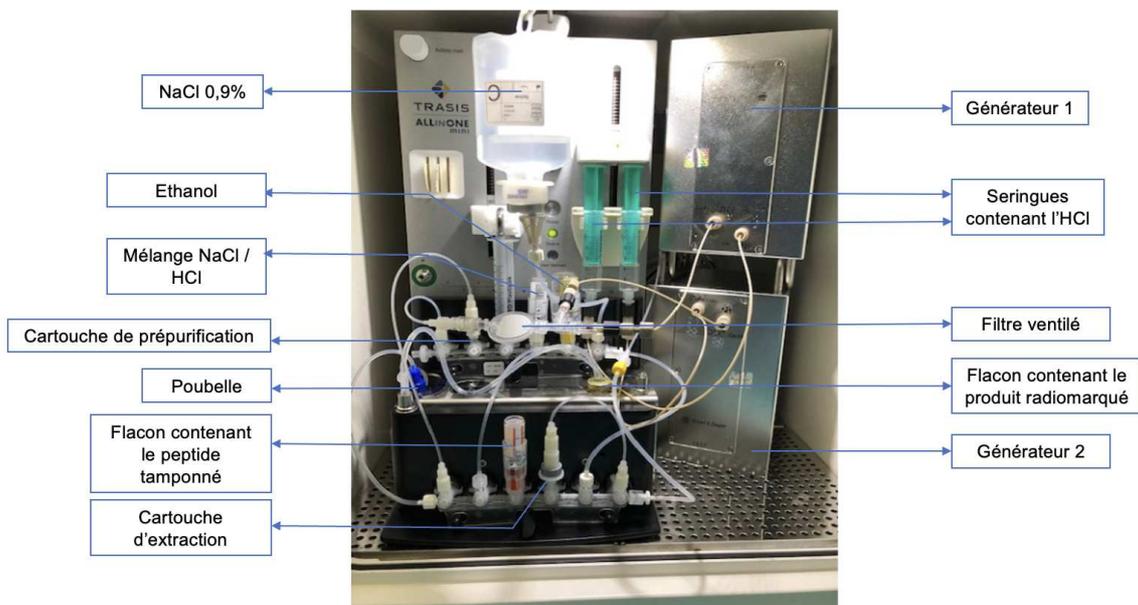


Figure 17 : Photographie et annotations du montage

1.1.2 Les radiosynthèses suite à l'acceptation du dossier du médicament expérimental

Le procédé de préparation est le même. Le PSMA-11 utilisé diffère de celui utilisé pour les radiosynthèses tests, il s'agit du PSMA-11 du laboratoire Iason®.

1.2 Les contrôles qualité du produit fini

Les contrôles qualité sont réalisés sur chaque synthèse et sont libératoires.

Contrôle effectué	Technique utilisée	Norme	Référence
Caractère organoleptique	Examen visuel	Le produit doit être limpide et incolore	<i>Pharmacopée européenne 10.4 « Gallium (⁶⁸Ga) de PSMA-11 (Solution injectable de) »</i>
pH	Une goutte de la préparation sur une bandelette de papier pH	Le pH doit être compris entre 4 et 8	<i>Pharmacopée européenne 10.4 « Gallium (⁶⁸Ga) de PSMA-11 (Solution injectable de) »</i>
<u>Pureté radiochimique</u>	Chromatographie liquide haute performance CLHP : système RP-HPLC à gradient de solvants avec un détecteur UV et un détecteur à scintillation de type puits NaI (TI) pour la détection de la radioactivité	La somme des stéréoisomères est au minimum 95% de la radioactivité totale due au gallium-68	<i>Pharmacopée européenne 2.2.29 « Chromatographie liquide », Pharmacopée européenne 10.4 « Gallium (⁶⁸Ga) de PSMA-11 (Solution injectable de) »</i>
	Chromatographie sur couche mince CCM : utilisation de plaques ITLC-SG. Une goutte de la préparation est déposée sur la plaque qui est ensuite développée avec un mélange de solvants méthanol / acétate d'ammonium 1M 1/1	Le facteur de rétention du ⁶⁸ Ga-PSMA-11 est de 0.8 à 1, celui du ⁶⁸ Ga 3+ est de 0-0.1 et celui du colloïde ⁶⁸ Ga de 0.7. Il ne faut pas moins de 91% de la radioactivité totale due au gallium-68.	<i>Pharmacopée européenne 2.2.27 « Chromatographie sur couche mince », Pharmacopée européenne 10.4 « Gallium (⁶⁸Ga) de PSMA-11 (Solution injectable de) »</i>
<u>Endotoxines</u>	Méthode cinétique et chromogénique LAL (méthode au lysat d'amoebocytes de limules) : appareil Endosafe® (Charles River)	La teneur en endotoxines bactériennes ne doit pas être supérieure à 15,1 UI/mL	<i>Pharmacopée européenne 2.6.14 « Essai des endotoxines bactériennes »</i>
Rendement	Mesure à l'activimètre ISOMED® 2010	Valeur attendue supérieure à 80%	<i>Pharmacopée européenne 10.4 « Gallium (⁶⁸Ga) de PSMA-11 (Solution injectable de) »</i>

1.3 Tests de remplissage aseptique

Afin de valider le procédé aseptique de préparation, des tests de remplissage aseptique (TRA) ont été effectués sur 3 synthèses, par le même opérateur.

Les solutions remplacées par du milieu de culture lors de la synthèse sont les suivantes : flacon d'éthanol, poche de NaCl 0,9%, seringues d'éluion. Elles ont été remplacées par un milieu tryptone-caséine-soja (TCS) obtenu au sein du laboratoire de bactériologie du CHU de Lille, conforme à la pharmacopée européenne. Les flacons et poches sont préparés à l'avance, sous un poste de sécurité microbiologique de type II, afin de réduire le risque de contamination. Une synthèse est lancée à la seule différence que le milieu TCS ne passe pas dans les générateurs, cependant, le fabricant garantit une éluion stérile en sortie de générateur. A la fin de chaque synthèse, 3 seringues remplies à 3 mL de solution ont été prélevées. Le filtre terminal a ensuite été retiré et du milieu TCS a été injecté dans le sens inverse du filtre et récupéré dans une autre seringue. Ces prélèvements ont été mis à 37°C pendant 14 jours et analysés quotidiennement (17). Enfin, un témoin positif et un négatif ont été effectués. Ces TRA ont été réalisés dans les conditions « worstcase », comme recommandé par les PICS (18). L'enceinte n'a pas été nettoyée entre chaque synthèse.

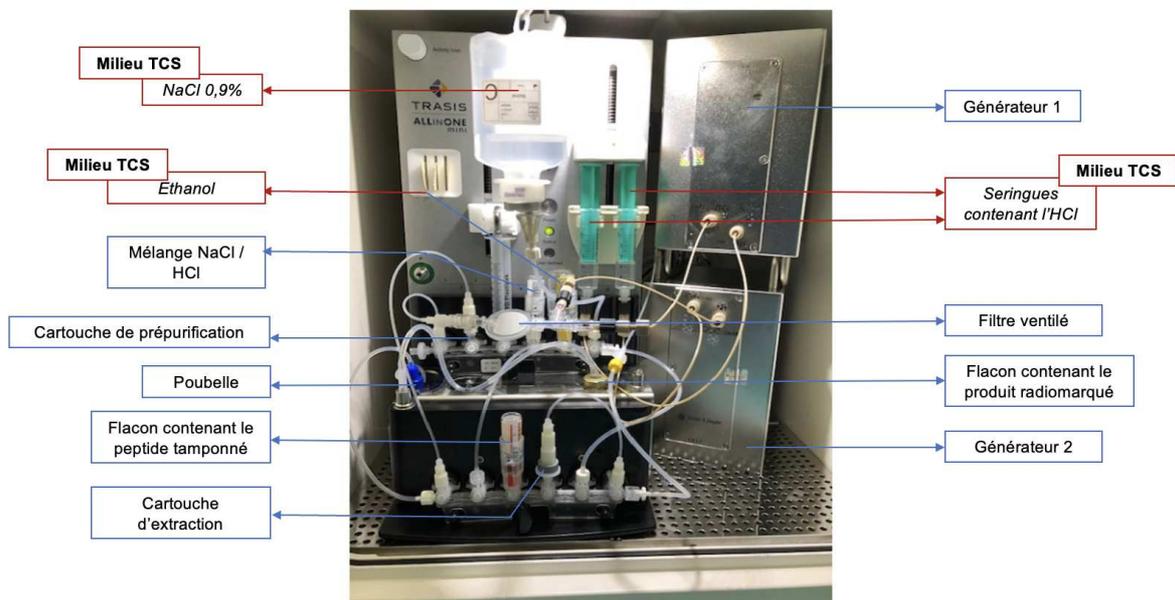


Figure 18 : Photographie du montage. Les solutions remplacées par le milieu TCS sont entourées en rouge.

1.4 Interactions contenants/contenus

Afin de vérifier l'effet limité de l'adsorption du ^{68}Ga -PSMA-11 sur les différents dispositifs médicaux utilisés lors de la synthèse, une étude des interactions contenant/contenus a été effectuée comme suit :

- 5 seringues et le flacon d'élution ont été pesés à vide (PV). Après la synthèse, les 5 seringues ont été remplies par 1 mL de ^{68}Ga -PSMA-11 puis l'activité a été mesurée à toutes les 30 minutes. Ces seringues ont également été pesées (PP) afin de déterminer l'activité volumique en MBq/g.
- Le résidu d'activité est le pourcentage de l'activité initiale restant dans le contenant corrigé de la décroissance. Les résidus d'activité du flacon d'élution, des cinq seringues, de la cartouche d'extraction, de la poubelle, du filtre ventilé, ont été mesurés, après avoir été rincés 3 fois par du NaCl 0,9%. Les mesures ont été effectuées après un contact entre la préparation et les dispositifs compris entre 1h et 5h. Les délais de mesures étant relativement longs par rapport à la période du ^{68}Ga , 3 seringues supplémentaires contenant de la préparation de ^{68}Ga -PSMA11 ont été préparées et leurs activités mesurées après rinçage dans un délai de 5 à 117 min après leur préparation.
- Afin de déterminer l'adsorption des tubulures reliant le flacon d'élution et celui du produit final, ainsi que l'adsorption sur le verre contenant le ^{68}Ga -PSMA-11, l'activité juste après élution, et celle du flacon final ont été comparées sur 9 radiosynthèses.

Toutes les activités ont été mesurées avec un activimètre ISOMED2010®.

2 L'aspect réglementaire

Le ^{68}Ga -PSMA-11 étant un médicament radiopharmaceutique encore en autorisation temporaire d'utilisation, il est nécessaire d'obtenir l'accord de l'ANSM avant de pouvoir l'administrer aux patients.

Un dossier de médicament expérimental a été constitué reprenant toutes les données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique du ^{68}Ga -PSMA-11. Ce dossier comprend toutes les informations sur les matières premières utilisées, la procédure de radiosynthèse, des contrôles associés, ainsi que les résultats des essais.

Ce dossier est constitué de 3 parties (19) :

- **Partie 1 : Données relatives à la qualité pharmaceutique**
- Partie 2 : Données non cliniques

- Partie 3 : Données cliniques

Dans le cadre de la rédaction du DME pour une ATU, seule la partie 1 du DME est à fournir par chaque centre.

3 Étude de coût

Plusieurs cas de radiosynthèse de ⁶⁸Ga-PSMA-11 ont été étudiés.

Étude n°1 : le nombre de patients par an est le même, soit 312 patients (52 semaines avec 2 radiosynthèses par semaines)

- **Cas n°1 :** La radiosynthèse avec une simple élution, le changement de générateur est effectué tous les 9 mois et le nombre de patients/synthèse moyen est estimé à 3.
- **Cas n°2 :** La radiosynthèse avec l'élution en parallèle des deux générateurs, l'achat du second générateur intervient tous les 6 mois, le nombre de patients/synthèse moyen peut évoluer et une estimation a été effectuée avec 3, 4, 5, 6 ou 7 patients par synthèses.

Étude n°2 : le nombre de patients par an évolue, de 300 patients par an à 700 patients par an

- **Cas A :** 3 patients par synthèse, simple élution
- **Cas B :** 6 patients par synthèse, double élution

Dans les deux cas, l'ensemble des consommables, des produits utilisés, le temps pharmacien estimé ainsi que le forfait de remboursement moyen des examens, soit 650€, ont été pris en compte.

Pour cette étude, le nombre de synthèse par an a été fixé à **7 synthèses par semaine** : 5 synthèses de ⁶⁸Ga-édotrétotide et 2 synthèses de ⁶⁸Ga-PSMA-11 soit 364 synthèses par an.

Le prix du générateur imputé à l'activité de marquage du ⁶⁸Ga-PSMA-11 a été fixé à :

- 30% du prix des 1,25 générateur par an pour le cas n°1 et cas A
- 50% du prix des 2 générateurs par an pour le cas n°2 et cas B

Le bénéfice généré est calculé de la façon suivante :

Bénéfice généré = remboursement moyen des examens – coût annuel des synthèses – prix du générateur pour une utilisation à la radiosynthèse de ⁶⁸Ga-PSMA-11.

RÉSULTATS

1 Résultats des radiosynthèses et des contrôles qualités

Quatre radiosynthèses tests ont été effectuées permettant d'intégrer ces données au DME. Le peptide utilisé était celui du laboratoire Trasis[®]. Les rendements de radiosynthèses étaient compris entre 85 et 101% et les contrôles qualités étaient tous conformes.

Les radiosynthèses suivantes, c'est-à-dire les radiosynthèses 5 à 10, ont été réalisées suite à l'acceptation des modifications du DME. Le peptide utilisé était celui du laboratoire Iason[®]. Les rendements de radiosynthèse étaient compris entre 6 et 74%, et les contrôles qualités étaient conformes excepté pour la radiosynthèse n°7.

Radiosynthèse	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Test	Test	Test	Test					Test	
Conditions										
Peptide utilisé	Trasis	Trasis	Trasis	Trasis	lason	lason	lason	lason	lason	lason
Solvants utilisés	Trasis (SCX + Tp + Ethanol)	Trasis (SCX + Ethanol), tampon préparé extemporannément	Trasis (SCX + Tp + Ethanol)							
Quantité de tampon utilisé (mL)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Rendement	83%	101%	91%	85%	74%	54%	6%	24%	22%	70%
Contrôles qualités										
pH	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5
CCM (pourcentage de colloïde de gallium 68)	1,79	0,98	1,15	1,14	1,71	4,5	28,23	0,1	5,25	1,03
HPLC (pourcentage de gallium 68 libre)	5,01	4,74	3,16	2,63	3,32	6,7	-	4,56	7,12	4,56
Pureté radiochimique totale (%)	94,99	95,26	96,84	97,37	96,68	93,3	71,77	95,44	92,88	95,44
Endotoxines bactériennes	< 0,200 UI/mL	< 0,200 UI/mL								

Tableau 2 : Résultats des radiosynthèses

2 Tests de remplissages aseptiques

Il n'y a pas eu de croissance microbienne observée sur la période des 14 jours d'incubation.

		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14
Synthèse 1	Seringue 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Filtre 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Synthèse 2	Seringue 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Filtre 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Synthèse 3	Seringue 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Filtre 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Témoin +	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Témoin -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau 3 : Résultats des tests de remplissages aseptiques

- : résultat négatif + : résultat positif

3 Étude des interactions contenant/contenus

	PV (g)	PP (g)	PP-PV (g)	Activité (MBq)	Heure de mesure	Délai (heure)	A corrigée (MBq)	A volumique corrigée de la décroissance (MBq/g)	Variation (%)
Flacon après élution	15,3	25,2	9,8	553,7	09:18:00	0,0	553,7	56,3	
Seringue 1	5,8	6,8	1,0	47,9	09:35:00	0,3	57,0	59,8	6,3
Seringue 2	5,8	6,8	1,1	39,1	10:05:00	0,8	63,2	59,8	6,3
Seringue 3	5,8	7,1	1,2	31,9	10:39:00	1,4	73,1	59,2	5,1
Seringue 4	5,8	6,8	1,0	14,7	11:29:00	2,2	56,2	53,9	-4,3
Seringue 5	5,9	6,8	1,0	10,8	12:03:00	2,8	58,4	58,8	4,4

Tableau 4 : Pourcentage de variation entre l'activité volumique du flacon après élution et des seringues destinées à l'injection (PV = Poids vide / PP = Poids plein)

Le pourcentage de variation de l'activité volumique mesurée dans les seringues par rapport à l'activité volumique mesurée dans le flacon après élution était compris entre -4,3 et 6,3%.

	A Résidus après 3 rinçages avec du NaCl (MBq)	Délai (heure)	Heure de mesure résidus	Activité des résidus corrigée de la décroissance (MBq)	Pourcentage restant (%)
Flacon après élution	0,331	2,13	11:26:00	1,224	0,22
Seringue 1	0,299	0,95	10:15:00	0,535	0,94
Seringue 2	0,061	4,55	13:51:00	0,993	1,57
Seringue 3	0,137	4,58	13:53:00	2,276	3,11
Seringue 4	0,009	4,72	14:01:00	0,162	0,29
Seringue 5	0,014	4,73	14:02:00	0,255	0,44

Tableau 5 : Mesure des résidus dans les seringues et le flacon après élution, après 3 rinçages avec du chlorure de sodium 0.9%

Le pourcentage d'activité restante par rapport à l'heure d'élution après rinçage avec du NaCl dans le flacon et les 5 seringues était compris entre 0,22 et 3,11%.

	Heure de mesure de l'activité	Activité (MBq)	Heure de mesure des résidus	A Résidus (MBq)	Délai (min)	A corrigée (MBq)	Pourcentage restant (%)
Seringue 1	09:24:00	150,8	09:29:00	2,28	5	2,40	1,59
Seringue 2	09:26:00	174,5	09:54:00	0,34	28	0,45	0,26
Seringue 3	09:35:00	133,3	11:32:00	0,32	117	1,06	0,79

Tableau 6: Mesure des résidus de 3 seringues ayant été injectées, après 3 rinçages avec du chlorure de sodium 0.9%

Le pourcentage d'activité restante dans les 3 seringues corrigée de la décroissance par rapport à l'activité initiale des seringues était compris entre 0,26 et 1,59%.

	A Résidus (MBq) après 3 rinçages avec du NaCl	Délai (min)	Heure de mesure résidus	A corrigée de la décroissance après rinçage (MBq)	Pourcentage restant (%)
Cartouche	6,82	127	11:25:00	24,98	4,51
Poubelle	0,31	129	11:27:00	1,15	0,21
Filtre ventilé	7,24	129	11:27:00	27,05	4,88

Tableau 7 : Mesure des résidus après 3 rinçages avec du chlorure de sodium 0.9%

Le pourcentage d'activité restante par rapport à l'heure d'élution dans la cartouche, la poubelle et le filtre ventilé était compris entre 0,21 et 4,51%.

4 Écriture du DME

Le dossier du médicament expérimental a repris l'ensemble des données extraites des tests réalisés. Ce dossier a été envoyé à l'ANSM et le procédé de préparation a été accepté le 16 août 2021, permettant de réaliser les doubles élutions en routine.

Le plan de ce dossier est fourni en annexe n°1.

5 Résultats de l'étude de coût

Le détail des calculs est retrouvé ci-dessous :

- Pour l'étude numéro 1 : nombre de patients par an fixe (312 patients/an)
- Pour l'étude numéro 2 : nombre de patients par synthèse fixe (3 pour le cas n°1 et 6 pour le cas n°2)

			Cas n°1 : achat d'un générateur tous les 9 mois, simple élution			Cas n°2 : achat d'un générateur deux fois par an, double élution		
	Nombre de synthèses par an		104			104		
	Nombre de synthèses maximales par an		364			364		
	Nombre de patient par synthèses		3			3		
	Nombre de patient par an		312			312		
Produit	Fournisseur	Prix pour une unité	Quantité/synthèse cas n°1	Quantité/an cas n°1	Coût / an	Quantité/synthèse cas n°2	Quantité/an cas n°2	Coût / an
DKFZ-PSMA 11	Iason	257,5	1	104	26 780	1	104	26 780
Kit réactifs	Trasis	100	1	104	10 400	1	104	10 400
Réactifs "maison"	CHU	5	0	104	0	1	104	520
Cassette sans prépurification	Trasis	94	1	104	9 776	0	104	0
Cassette avec prépurification	Trasis	100	0	104	0	1	104	10 400
Filtre ventilé	Trasis	5,37	1	104	558	1	104	558
Seringues 5 mL pour HCl	BD	0,019	2	104	4	2	104	4
Seringues 5 mL pour injection	BD	0,019	3	104	6	3	104	6
Seringue 1mL	BD	0,029	2	104	6	2	104	6
Aiguille	BD	0,1	3	104	31	3	104	31
Champs	Folidrap	0,1472	2	104	31	2	104	31
Consommables HPLC	/	1	1	104	104	1	104	104
Consommables CCM	/	0,5	1	104	52	1	104	52
Test endotoxines	Charles River	47,5	1	104	4 940	1	104	4 940
Contrôles bactériologiques	CHU	1	1	104	104	1	104	104
Gants non stériles	Polysem	0,043	2	104	9	2	104	9
Surblouse	Selon marché	0,885	1	104	92	1	104	92
Charlotte	Selon marché	0,021	1	104	2	1	104	2
Surchaussures	Selon marché	0,058	1	104	6	1	104	6
Temps pharmacien (h)	/	27	1	104	2 808	2	104	5 139
Coût annuel des synthèses					55 709			59 184
Générateur Ge68/Ga68	Eckert Ziegler	79199	1	1	98 999	2	2	158 398
Utilisation réelle du générateur			0,3	104	29 700	0,5	104	79 199
Remboursement moyen des examens		650		312	202 800		312	202 800
Bénéfices					117 391			64 417

Tableau 8 : Détail des calculs de l'étude de coût

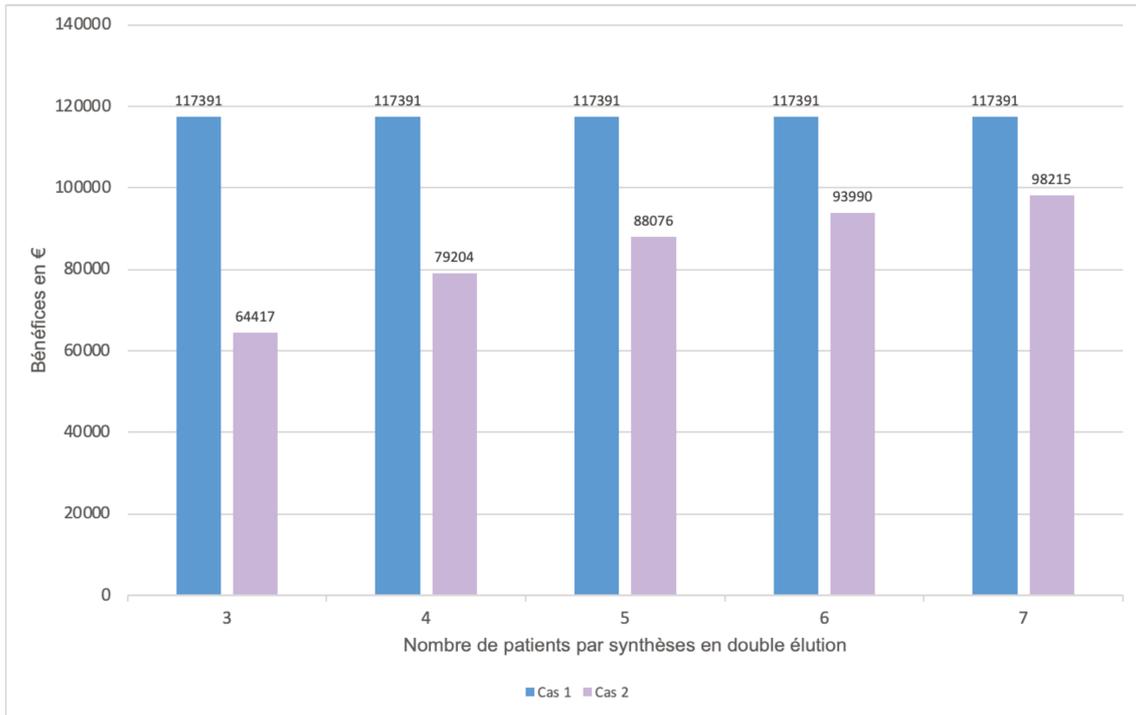


Figure 19 : Bénéfices selon les cas 1 et 2

On observe que la production de ^{68}Ga -PSMA-11 est toujours en bénéfice. Le cas n°1 est plus bénéficiaire que le cas n°2 quel que soit le nombre de patients/synthèse.

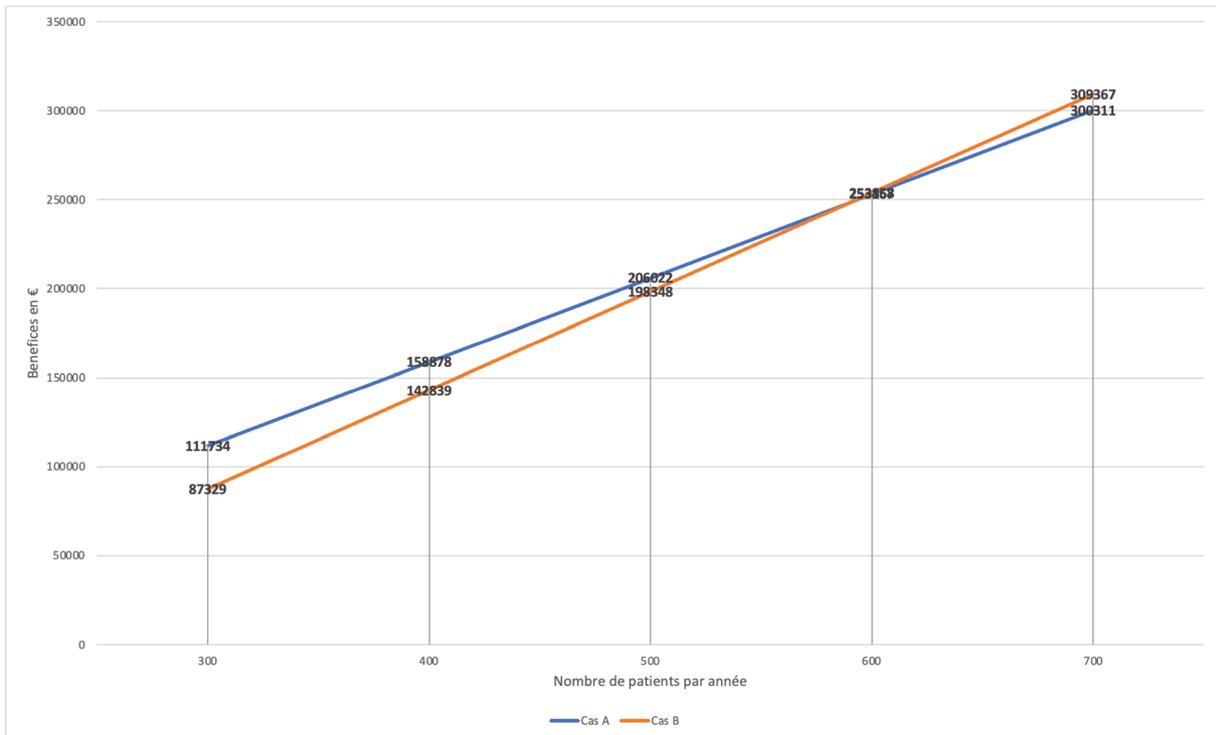


Figure 20 : Bénéfices en fonction du nombre de patients par année selon les cas A (3 patients/synthèse) ou B (6 patients/synthèse)

On observe que le cas B devient plus rentable que le cas A à partir de 600 patients par synthèse. Pour rappel, le cas A correspond à une simple élution, et le cas B aux doubles élutions.

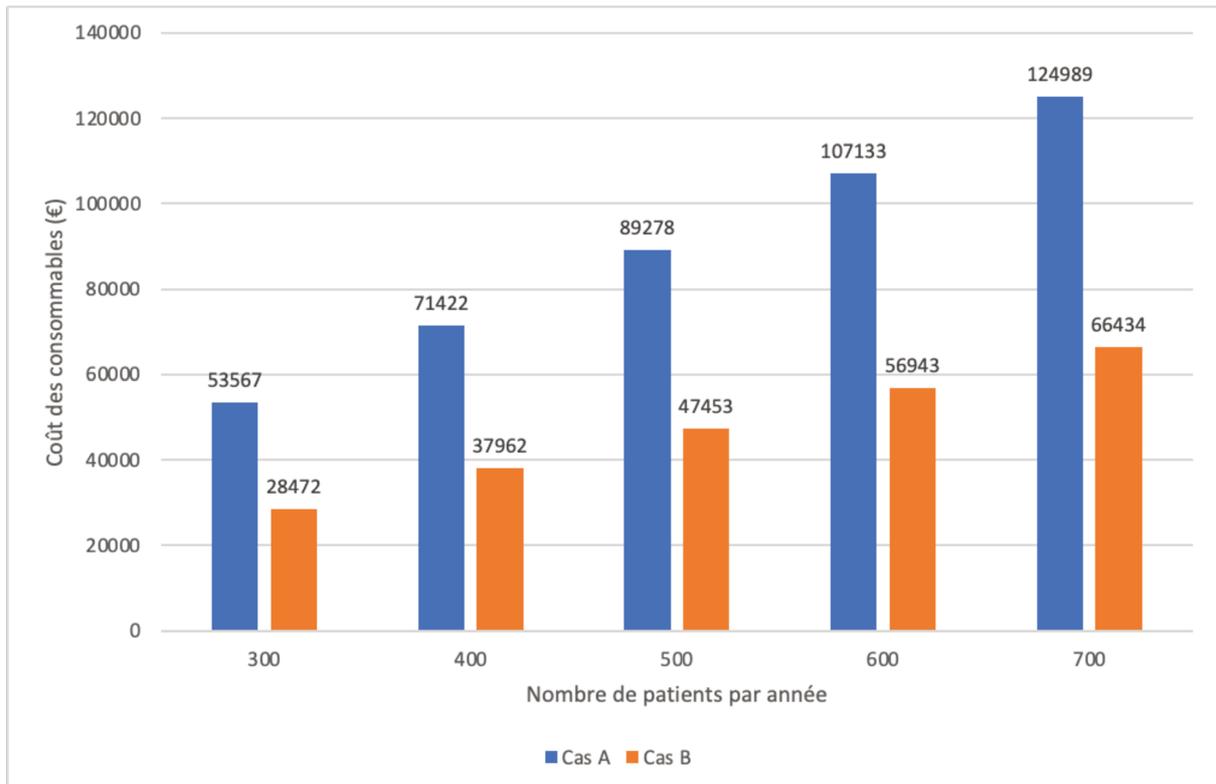


Figure 21 : Détail des frais hors générateurs de l'étude numéro 2

On observe sur ce graphique que les frais engendrés par le cas A sont plus importants que ceux engendrés par le cas B.

DISCUSSION

1 Les radiosynthèses

1.1 Rendement

Les rendements des quatre radiosynthèses tests pour rédaction du DME étaient conformes, contrairement à ceux des radiosynthèses réalisées après l'acceptation du DME (radiosynthèses 5, 6, 7, 8 et 10). En effet, plusieurs radiosynthèses ont montré des rendements de marquage inférieurs à 80%, et même 6% pour la radiosynthèse n°7.

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer cette différence de rendement :

1) Un pH trop acide ou trop basique ?

Le pH est un point essentiel dans la radiosynthèse du ^{68}Ga -PSMA-11. Un pH trop acide entraîne une protonation du chélateur, et un pH trop basique entraîne la formation de $\text{Ga}(\text{OH})_3$ insoluble (22). Le procédé de purification entre une simple et une double élution étant différent, le pH était au cœur de nos questionnements. En effet, pour une simple élution, 5 mL d'HCl est utilisé pour un peptide dilué dans 1 mL de tampon. Lors des doubles élutions, 5 mL d'un mélange HCl/NaCl sont ajoutés à 3 mL de tampon. Le milieu réactionnel étant différent, le pH peut varier. De plus la taille du flacon du laboratoire Iason[®] est plus petit que celui du laboratoire Trasis[®], ce qui nous a obligé à injecter d'abord 1 mL de tampon dans le flacon Iason[®] puis 2 mL directement dans le flacon réactionnel, contrairement au flacon Trasis[®] où les 3 mL étaient injectés directement dans le flacon de peptide.

2) La présence d'impuretés dans le flacon de réaction final ?

Les impuretés métalliques peuvent provenir de la dégradation de la colonne du générateur ou du procédé de purification. Une impureté métallique, le Fe^{3+} , peut entrer en compétition avec le gallium 68 en empêchant la complexation avec le chélateur ce qui a pour conséquence de diminuer le rendement (6).

Cette hypothèse a pu être écartée car des radiosynthèses simple élution ont été effectuées et étaient conformes (contrôles qualité et rendements).

3) Un changement dans la composition du peptide utilisé ?

Lors des premiers tests (1, 2, 3 et 4), le peptide utilisé diffère de celui utilisé pour les radiosynthèses suivantes. Ceci s'explique car les 4 premiers flacons de peptide ont été offerts par le laboratoire Trasis[®] afin de réaliser les radiosynthèses tests, celui-ci nous assurant que

la composition était la même que celle du laboratoire Iason® dont le peptide a l'autorisation d'utilisation temporaire. Cependant, après les échecs des radiosynthèses, nous avons remis en question l'ensemble de notre procédé de préparation, dont la composition du flacon de peptide. Après contact des laboratoires, il semblerait que l'un des excipients utilisés par Trasis® serait de l'acide ascorbique, ce que ne contient pas le flacon de peptide de chez Iason®. Cette différence pourrait expliquer les rendements différents car l'acide ascorbique est un anti-oxydant empêchant la radiolyse.

4) Le procédé de préparation à remettre en cause ?

Dans leur étude, Reverchon et al (23) ont montré que la meilleure condition pour la préparation de ⁶⁸Ga-PSMA-11 serait de ne pas purifier et de ne pas chauffer, ce qui réduit le temps de préparation. Sous cette condition, les contrôles qualité ont montré une pureté radiochimique de plus de 99% et un rendement de plus de 99%. Cependant, retirer l'étape de purification nécessite de s'assurer que les impuretés, telles que le germanium 68, ne se retrouvent pas dans le flacon final. De plus, sans cette étape, le volume d'élution serait de 10 mL, et il faudrait modifier complètement notre procédé de radiosynthèse : volume de tampon à ajouter, profil de chauffage, activité volumique pour le marquage différente...

Afin de pallier à ces problèmes de rendement, des tests d'élutions fractionnées ont été réalisés, qui pour le moment semblent concluants. L'élution fractionnée permet de s'affranchir de la première partie de l'éluat, celle contenant les possibles impuretés métalliques, et la dernière partie, permettant ainsi de ne recueillir que la fraction ayant la plus forte activité volumique. De plus, il n'y a plus d'étape de pré-purification, rendant le procédé de synthèse similaire à celui des simples élutions, qui montrent de très bons rendements de marquage.

1.2 Activité spécifique

L'activité spécifique est l'activité par unité de masse de radionucléide. Que l'élution soit réalisée à partir de 1 ou 2 générateurs, la quantité de peptide marquée est la même. En effet, le précurseur de chez Iason® contient 10 µg de peptide, le marquage en double élution se fait avec plus d'activité que celui avec une simple élution. L'activité spécifique de la préparation augmente à posologie égale, la quantité de peptide injectée avec un marquage en double élution sera moindre. La question se pose de savoir si la quantité injectée de peptide sera suffisante pour un examen optimal.

Dans la littérature, plusieurs articles mentionnent la quantité minimale de peptide nécessaire :

- Dans son étude datant de 2016, Nanabala et al (24) ont réalisé 200 radiosynthèses avec un générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga itG® utilisant une matrice organique. Le PSMA-11 utilisé

était le même que celui utilisé dans notre étude. Ils ont testé différentes quantités de peptide, de 1 à 10 µg pour une activité de ^{68}Ga allant de 925 à 1110 MBq. Les rendements calculés étaient supérieurs à 90% et les images réalisées avec 5 ou 10 µg de peptides étaient de même qualité. D'après cette étude, le PSMA-11 est en excès, même pour des quantités de 1 µg. De plus, l'affinité du PSMA-11 pour le PSMA est très élevée.

- Dans une autre étude, datant de 2014, Eder et al (25) ont démontré que de haut rendement étaient obtenus avec une quantité de peptide de 1,9 µg. Le PSMA-11 utilisé était le même que dans notre étude, et le générateur de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ était celui de chez itG[®].
- Enfin, dans une étude de 2017, Eppard et al (26) ont montré que pour des quantités de PSMA11 supérieur à 1 µg, les rendements de marquage étaient supérieurs à 98%.

D'après ces études, la quantité de peptide utilisée pour nos tests, soit 10 µg, semble suffisante pour permettre un bon rendement de marquage et une bonne qualité des images.

2 Le dossier du médicament expérimental

Tous les tests réalisés ont permis de valider notre procédé de préparation :

- **Les tests de remplissages aseptiques** ont satisfait aux exigences de la pharmacopée. Ainsi, notre procédé, du fait de l'utilisation de kits stériles, la manipulation aseptique, et l'utilisation d'une filtration terminale, permet de garantir un produit final stérile.
- **L'étude des interactions contenants-contenus** a permis de montrer que les phénomènes d'adsorption semblent limités. Cependant, certaines valeurs obtenues sont à nuancer car il est difficile de savoir si l'activité retrouvée après rinçage est due à l'adsorption du produit sur le dispositif ou s'il s'agit simplement d'un mauvais rinçage. De plus les résidus ont été mesurés parfois plusieurs heures après l'élution, et la période du ^{68}Ga étant de 68 minutes, l'activité mesurée est proche voire égale au bruit de fond, nous sommes donc en dessous des limites de quantification ce qui rend les mesures peu précises. Cependant, ces mesures permettent de montrer qu'il n'y a presque plus d'activité dans la seringue et donc un phénomène d'adsorption limité.
- **Les rendements des radiosynthèses tests** sont tous conformes ainsi que les contrôles qualités associés.

Toutes ces données ont permis de débiter l'utilisation des doubles éluions en routine. Les mauvais résultats des rendements ensuite ont remis en question ce procédé, et le DME a été modifié et soumis une nouvelle fois à l'ANSM pour pouvoir modifier le procédé de radiosynthèse et réaliser les radiosynthèses par éluions fractionnées.

3 Apport de l'étude

3.1 Intérêt économique

La littérature sur le sujet des doubles éluions est encore peu fournie. Un résumé datant de 2020 mentionne l'intérêt économique de réaliser des éluions à partir de plusieurs générateurs (20). Selon notre étude réalisée, si le nombre d'exams au ^{68}Ga -PSMA-11 reste stable, l'achat du deuxième générateur est déficitaire même à 7 patients par synthèse. Néanmoins, si l'activité double (600 exams par an), l'achat de ce deuxième générateur devient rentable. Cependant, même si l'activité n'est pas rentable en double éluion, nous observons une économie réalisée sur les frais hors générateurs car le nombre de synthèse diminue.

La méthodologie choisie présente une limite : l'estimation du nombre de patients par an est soumise à de nombreux facteurs difficilement prévisibles. Le postulat de deux radiosynthèses de ^{68}Ga -PSMA-11 donc de 30% de l'utilisation du générateur a été fait sur l'activité actuelle, et il a été fixé à 50% de l'utilisation des deux générateurs car l'achat de ce second générateur servira au ^{68}Ga -édotrétotide et au ^{68}Ga -PSMA-11.

Un avantage à la diminution du nombre de synthèses est la libération de créneaux pour travailler sur d'autres activités que des activités de routine, comme la mise en place d'essais, l'amélioration de la qualité, le développement, ...

3.2 Organisation facilitée

A ce jour il n'existe pas encore de générateur ayant une AMM en France permettant d'obtenir des éluions de plus forte activité. Si de tels générateurs sont amenés à faire leur apparition sur le marché, il faudrait revoir le calcul du nombre de patients par synthèse au bout duquel ce type de générateur serait bénéficiaire. Il resterait néanmoins le problème d'une diminution d'activité éluable après quelques mois d'utilisation, et donc une hétérogénéité dans l'accessibilité aux exams. Les doubles éluions permettent de compenser la décroissance du premier générateur et de lisser l'activité éluée par radiosynthèse. Cette homogénéité

permet de faciliter l'organisation au sein du service en ayant toujours le même nombre de créneaux disponibles.

3.3 Réduction des délais de prise de rendez-vous

Les examens diagnostics nécessitant un marquage d'une molécule au gallium 68 sont en plein essor, et les capacités des générateurs commencent à montrer leurs limites (21). Le CHU de Lille est à ce jour le seul centre hospitalier de la région à proposer des examens diagnostiques de PSMA-11 marqué au gallium 68. Cette étude va permettre dans un premier temps de diminuer le nombre de radiosynthèses pour le même nombre de patients puis, dans un second temps, par anticipation de l'augmentation de l'activité, d'augmenter le nombre de créneaux disponibles pour les patients et ainsi augmenter l'accessibilité aux examens et de réduire les délais d'accès aux examens.

CONCLUSION

Du fait de sa surexpression dans les tissus tumoraux par rapports aux tissus normaux, le PSMA est une cible intéressante pour le développement du théranostique, c'est à dire la combinaison d'un examen diagnostique suivi d'un traitement utilisant le même vecteur ou un vecteur similaire mais pas le même radionucléide (27). Dans le cas du PSMA, le radionucléide utilisé pour le diagnostic est le gallium 68, émetteur β^+ et celui utilisé pour la thérapie est le lutétium 177, émetteur β^- . En élargissant l'offre des examens diagnostiques au ^{68}Ga -PSMA-11, la prise en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate pourra être plus précoce et permettra une sélection des patients pouvant bénéficier d'un traitement au PSMA 617 marqué au lutétium 177 plus importante (28).

Cette étude montre que l'optimisation des synthèses de gallium 68 par double élution présente de nombreux avantages : une homogénéité de l'accessibilité aux examens, une programmation facilitée, un intérêt économique et une fréquence de synthèse diminuée permettant de libérer du temps pour d'autres activités. Les synthèses en double élution permettront également d'anticiper l'augmentation d'activité prévue avec l'arrivée d'une deuxième TEP dans le service dans les années à venir. De plus, cette étude a permis de montrer que la réalisation de doubles élutions en parallèle était possible avec le PSMA-11. L'objectif pourra être maintenant d'élargir ce type de procédé pour les autres molécules marquées au gallium 68, dont l'édotrétotide.

Enfin, les derniers tests réalisés en élution fractionnée sont prometteurs et avantageux car il n'y a pas besoin d'une étape de prépurification de l'élution. Une étape en moins signifie un temps de radiosynthèse diminué et donc un rendement plus important, voire des coûts de production moindre. La réalisation de 3 tests a permis de modifier une nouvelle fois le DME qui est en cours de relecture par l'ANSM.

BIBLIOGRAPHIE

1. D Delacroix, JP Guerre, P Leblanc. Guide pratique - Radionucléides et radioprotection. 2^e éd. 2009. (EDP Sciences; vol. 39).
2. Dossier du CNHIM. Médicaments radiopharmaceutiques et dispositifs médicaux implantables radioactifs. 3^{ème} édition. 2015.
3. Site internet de l'ordre national des pharmaciens [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Les-medicaments-radiopharmaceutiques/%28language%29/fre-FR>
4. S.Kulprathipanja, D.J.Hnатовich. A method for determining the pH stability range of gallium radiopharmaceuticals. 1977;
5. Morgat C, Hindié E, Mishra AK, Allard M, Fernandez P. Gallium-68: Chemistry and Radiolabeled Peptides Exploring Different Oncogenic Pathways. Cancer Biother Radiopharm. mars 2013;28(2):85-97.
6. Chomet M, Cross T, Géraudie B, Chipan AS, Talbot JN, Nataf V. Gallium-68 : considérations pratiques pour le succès des applications cliniques au sein d'un service de médecine nucléaire. Médecine Nucl. sept 2014;38(4):229-34.
7. Maecke HR, André JP. 68Ga-PET Radiopharmacy: A Generator-Based Alternative to 18F-Radiopharmacy. In: Schubiger PA, Lehmann L, Friebe M, éditeurs. PET Chemistry [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2007 [cité 22 déc 2021]. p. 215-42. (Ernst Schering Research Foundation Workshop; vol. 64). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-49527-7_8
8. Base de données publique des médicaments. GALLIAPHARM 0,74 à 1,85 GBq, générateur radiopharmaceutique - Résumé des caractéristiques du produit. 2019.
9. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. 2007 [cité 27 déc 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
10. 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 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000030152521/>
11. Arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000839635/>
12. Bonnes pratiques de préparation. 2019.
13. Bois F, Noirot C, Dietemann S, Mainta IC, Zilli T, Walter MA. [68Ga]Ga-PSMA-11 in prostate cancer: a comprehensive review. :26.
14. Santé Publique France. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
15. ANSM. PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL

D'INFORMATIONS « PSMA-11 10 µg, poudre pour solution injectable ». 2021.

16. Spang P, Herrmann C, Roesch F. Bifunctional Gallium-68 Chelators: Past, Present, and Future. *Semin Nucl Med.* sept 2016;46(5):373-94.
17. Pharmacopée européenne 10.0 - 2.6.1. Stérilité. 2011.
18. PIC/S. Recommendation on the validation of aseptic processes. 2011.
19. ANSM. Annexe 7 : Contenu du dossier du médicament expérimental (DME) complet [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedure-standard-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-pour-les-medicaments>
20. S Maus, H Bohnenberger, M Bartholomä et al. Fully automated multi generator elution for a single synthesis of ⁶⁸Ga-labelled compounds using the Trasis mini AIO. *Nuklearmedizin* 59(02): 136; 2020.
21. Waterhouse NN, Amor-Coarasa A, Nikolopoulou A, Babich JW. Otto: a 4.04 GBq (109 mCi) ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator, first of its kind - extended quality control and performance evaluation in the clinical production of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11. *EJNMMI Radiopharm Chem.* déc 2020;5(1):5.
22. Meyer GJ, Mücke H, Schuhmacher J, Knapp WH, Hofmann M. ⁶⁸Ga-labelled DOTA-derivatised peptide ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. août 2004 [cité 28 avr 2022];31(8). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-004-1486-0>
23. Reverchon J, Khayi F, Roger M, Moreau A, Kryza D. Optimization of the radiosynthesis of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 using a Trasis MiniAiO synthesizer: do we need to heat and purify? *Nucl Med Commun.* sept 2020;41(9):977-85.
24. Nanabala R, Anees MK, Sasikumar A, Joy A, Pillai MRA. Preparation of [⁶⁸Ga]PSMA-11 for PET–CT imaging using a manual synthesis module and organic matrix based ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator. *Nucl Med Biol.* août 2016;43(8):463-9.
25. Eder M, Neels O, Müller M, Bauder-Wüst U, Remde Y, Schäfer M, et al. Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals.* 30 juin 2014;7(7):779-96.
26. Eppard E, Homann T, de la Fuente A, Essler M, Rösch F. Optimization of Labeling PSMA^{HBED} with Ethanol-Postprocessed ⁶⁸Ga and Its Quality Control Systems. *J Nucl Med.* mars 2017;58(3):432-7.
27. Plichta KA, Graves SA, Buatti JM. Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Theranostics for Treatment of Oligometastatic Prostate Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;10.
28. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 1000 MBq/mL solution injectable/pour perfusion.

ANNEXES

Annexe n°1 : Table des matières du dossier du médicament expérimental

2.1.S. La substance médicamenteuse

2.1.S.1. Informations générales

2.1.S.2. Fabrication

2.1.S.3. Caractérisation

2.1.S.4. Contrôles de la substance médicamenteuse

2.1.S.5. Étalon et substance/préparation de référence

2.1.S.6. Système de fermeture du conditionnement

2.1.S.7. Stabilité

2.1.P. Produit fini

2.1.P.1. Description et Composition du produit fini

2.1.P.2. Développement Pharmaceutique

2.1.P.3. Fabrication

2.1.P.4. Contrôles des Excipients

2.1.P.5. Contrôles du produit fini

2.1.P.6. Etalons et substances/préparations de référence

2.1.P.7. Système de fermeture du conditionnement

2.1.P.8. Stabilité

2.2. Pharmacologie et toxicologie non cliniques

2.2.1. Pharmacodynamie

2.2.2. Pharmacocinétique

2.2.3. Toxicologie

2.3. Essai clinique et données antérieures sur l'expérimentation humaine

2.3.1. Pharmacologie clinique

2.3.2. Pharmacocinétique clinique

2.3.3. Exposition humaine

2.3.4. Évaluation des avantages et des risques

Annexe n°2 : Exemple de rapport de production

Production ID : 14 0000 0681
 Lot : 210218A
 18/02/2021

Synthesis Report 68Ga-peptide



Tracer :
 Internal Batch N° :
 Comment:



Project name:	68Ga Cationic Prepurification miniAllinOne - Two Generators - HSW- Version 0.6 (08/02/2021 11:32:42)	
Project unique identifier:	1984ecd6-02f0-4858-988b-8dfac891	
Equipment ID:	5097 (S/N : 5097)	
Software version:	2.31 Rev 1	
Cassette lot N°:	38256 (ID :174)	
Reagent set lot N°:	OF10795	
Peptide lot N°:	PSMA-HBED-CC OF10212	
Production Status:	Terminé	Starting Activity*: 829.4 MBq@18/02/2021 08:45:25
Start of Production:	18/02/2021 08:07:21, User1	Final Product Activity*: 1.184 GBq@18/02/2021 09:00:34
End of Production:	18/02/2021 09:10:54, User1	Estimated yield*: 142.7%
Start of Synthesis (SoS):	18/02/2021 08:45:11	(Non decay corrected)
End of Synthesis (EoS):	18/02/2021 09:00:08	Final Product Volume: 10 mL
Synthesis duration:	00h 14min 57 sec	Concentration*: 118.4 MBq/ml @ EoS

Generator

Name: Galliapharm (Eckert and Ziegler (GalliaPharm))
 Serial Number: cmge06
 Activity: 1.85 GBq@10/04/2019 12:00:00
 Initial Yield: 85.0%
 Expiration Status: **The generator is expired because its expiration date is exceeded!**
 Previous Elution : ? MBq@17/02/2021 13:21:19 (Cleaning)

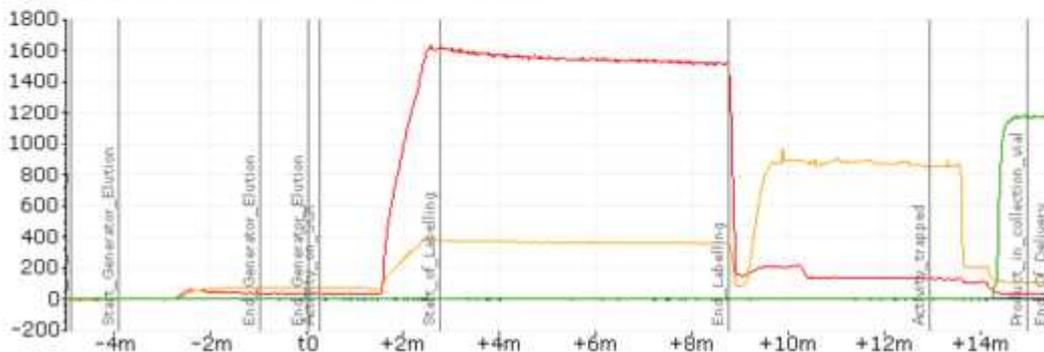
Automated bubble point filter integrity test

Minimum theoretical bubble point: 2,4 bar
 Test pressure: 2,403674 bar
 Leak detected: NO
 Conclusion: PASS

Activity Trending* (t0 = SoS)

Start (t0) : 18/02/2021 08:45:11 - End : 18/02/2021 09:00:08

Reactor (MBq) Purification cartridge (MBq) Final Product vial (MBq)

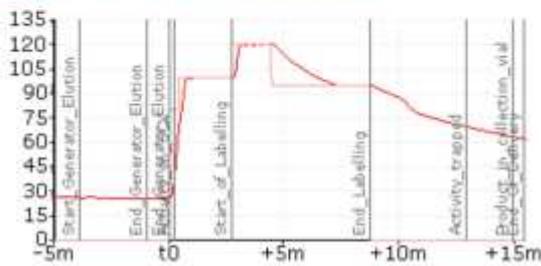


Snapshots	Time	Temperature	Activity Sensors (Indicative Values)		
		Reactor T (°C)	Reactor (MBq)	Purification Cartridge (MBq)	Final Product (MBq)
Start_Of_Synthesis_Trending	18/02/2021 08:40:16	26.2	-1.26	-0.64	0.00
Start_Generator_Elution	18/02/2021 08:41:17	26.0	0.00	0.00	0.00
End_Generator_Elution	18/02/2021 08:44:12	25.8	41.51	74.88	0.00
End_Generator_Elution	18/02/2021 08:45:12	25.8	39.00	74.24	0.00
Activity_on_SCX	18/02/2021 08:46:26	42.1	40.26	73.60	0.00
Start_of_Labelling	18/02/2021 08:47:57	100.1	1629.11	380.80	0.00
End_Labelling	18/02/2021 08:53:57	94.8	1451.73	352.64	0.00
Activity_trapped	18/02/2021 08:58:06	89.6	132.09	880.80	0.00
Product_in_collection_vial	18/02/2021 09:00:09	63.4	35.22	106.24	1177.20
End_Of_Delivery	18/02/2021 09:00:38	62.0	35.22	106.24	1176.00
Filter_Integrity_Test	18/02/2021 09:00:52	61.4	35.22	103.68	1183.80
Start_Cassette_Rinsing	18/02/2021 09:05:27	51.7	30.19	96.00	993.60

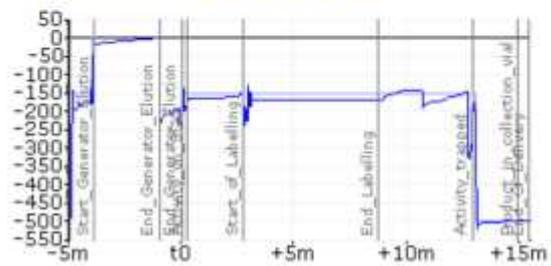
Synthesis Trending

Start (t0) : 18/02/2021 08:45:11 - End : 18/02/2021 09:00:08

Four 1 (°C) Four 1: Temperature demandée (°C)



Vide demander (mbar) Pression du vide (mbar)



Analysis

	Yield (%) (Non decay corrected)	Expected Yield (%)	Deviation (%)
1. Labeling and purification*:	52.6 %	80.0 %	-34.2 %
2. Final product elution*:	87.9 %	95.0 %	-7.4 %
3. Estimated synthesis*:	90.6 %	70.0 %	29.4 %

*Indicative values dependant on the calibration of the internal radioactivity detectors.

1. Labeling and purification:

A negative deviation indicates a bad labeling. This will negatively impact the synthesis yield.
The root cause may be related to the buffer composition or volume used to formulate the peptide, or to the heating profile.

- Please verify the reagent kit lot N° used and verify the reagent kit expiry date;
- Make sure that the correct buffer volume was transferred to the peptide vial;
- Make sure that the appropriate peptide selection was made.

2. Final product elution:

A negative deviation indicates that insoluble complexes of 68-gallium were formed or that the Ethanol vial was not properly spiked. This will negatively impact the synthesis yield.
The root cause may be related to the reaction media pH.

- Please verify the reagent kit lot N° used and verify the reagent kit expiry date;
- Make sure that the correct buffer volume was transferred to the peptide vial;
- Make sure the Ethanol vial was properly spiked.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : Durieux
Prénom : Flore

Titre de la thèse : Optimisation de la production de gallium 68 par élution de deux générateurs Ge68/Ga68 en parallèle

Mots-clés : Radiopharmacie, générateur Germanium68/Galium68, double élution

Résumé : Le générateur Ge68/Ga68 permet la production de gallium 68 (68Ga), utilisé pour la radiomarquage de vecteurs spécifiques pour l'imagerie diagnostique par tomographie par émission de positons. A ce jour, au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, deux médicaments radiopharmaceutiques sont marqués au 68Ga : l'édotréotide et le PSMA-11, médicament en ATU. La préparation, soumise à l'acceptation du procédé de préparation par l'ANSM, est réalisée à l'aide d'un module de synthèse Mini All In One de chez Trasis®, d'un générateur 68Ge/68Ga et d'un flacon de peptide. Le 68Ge à une demi-vie de 270 jours et la décroissance radioactive oblige à changer le générateur Ge68/Ga68 après quelques mois d'utilisation.

Objectif : Optimiser la radiosynthèse de 68Ga-PSMA-11 par double élution en parallèle de 2 générateurs de Ge68/Ga68, l'un ayant déjà été utilisé plusieurs mois, et l'autre en début d'utilisation.

Matériels et méthodes : Des essais de synthèses en double élution, les contrôles qualité et contrôles de remplissage aseptique associés et la vérification des interactions entre la préparation et les DM utilisés ont été effectués. Les données des radiosynthèses tests ont été intégrées au DME afin de permettre une utilisation en routine. Une étude de coût a été menée pour étudier l'impact économique de cette optimisation.

Résultats : Les radiosynthèses tests permettant la modification du DME ont toutes été conformes en termes de rendements et de contrôles qualité. Les synthèses suivantes étaient non conformes pour la plupart. L'étude de coût réalisée a permis de montrer que les synthèses en double élution étaient plus rentable si l'activité double (600 patients par année).

Conclusion : La mise en place des doubles élutions permettra de diminuer le nombre de synthèses réalisées et à terme d'homogénéiser l'accessibilité aux examens en réduisant les délais de prise de rendez-vous.

Membres du jury :

Président : Mr ODOU Pascal, Professeur des universités, Praticien hospitalier – Université de Lille, CHU de Lille

Directrice de thèse : Mme DEKYNDT-MARCHAND Bérengère, Praticien hospitalier, CHU de Lille

Assesseurs : Mr MARCON Frédéric, Maître de conférence des universités, Praticien hospitalier – Université d'Amiens, CHU d'Amiens

Mr MALEK Emmanuel, Praticien hospitalier, CH de Valenciennes