

2015



ACTIVITES DU SITE

Production de radiopharmaceutiques
Développement de la recherche en radiochimie et en imagerie



Le Groupement d'Intérêt Public CYROI (GIP CYROI) accueille quatre activités sur son plateau technique situé sur la Technopole de La Réunion à Saint-Denis. Ce plateau technique d'une superficie totale de 4 500 m² offre des laboratoires et équipements pluridisciplinaires, complémentaires dans le domaine des sciences du vivant : Cyclotron, radio pharmacie, radiochimie, imagerie du petit animal, animalerie et insectarium de recherche, chimie organique, chimie analytique, résonance magnétique nucléaire, biochimie, histologie, microbiologie, animalerie, chirurgie et microchirurgie du petit animal, microscopie, biologie moléculaire, biologie cellulaire, laboratoires pour startup en sciences du vivant...

I. Fabrication de médicament radiopharmaceutique (¹⁸F-FDG)

a. Le cyclotron :

Le Groupement d'Intérêt Public, GIP CYROI (Cyclotron Réunion Océan Indien) a été créé en 2004, afin de pouvoir installer un cyclotron à double vocation, santé et recherche. Le cyclotron est un accélérateur de particules capable de produire des atomes radioactifs de courte durée de vie, en particulier le fluor-18 impliqué dans la fabrication du ¹⁸F-FDG.

b. Le médicament :

Le ¹⁸FDG (18 fluoro-désoxy-glucose) est un médicament radioactif réservé à l'usage hospitalier et se présentant sous forme de solution injectable. Concrètement c'est une molécule de sucre (glucose) rendue radioactive par l'incorporation d'un atome de fluor-18.

- L'oncologie représente le principal champ d'application des examens faits avec le ¹⁸FDG : diagnostic, évaluation et suivi thérapeutique des cancers pulmonaires, digestifs, colorectaux, hématologiques, ORL et des mélanomes.
- Les cellules cancéreuses consomment plus de glucose que les cellules saines, et le ¹⁸FDG va s'y accumuler. Le fluor-18 a une demi-vie de 110 minutes, ce qui veut dire qu'en moins de 2 heures la moitié des atomes se sont désintégrés en émettant un rayonnement. Grâce à des appareils appelé caméra TEP, il est possible d'avoir une vision très précise des tumeurs, au millimètre près.
- Le ¹⁸FDG est également de plus en plus utilisé en cardiologie, en neurologie, en infectiologie et en rhumatologie.

Les premiers examens cliniques remontent à juin 2008, et le nombre de doses livrées par l'Unité de Production Radiopharmaceutique se stabilise à près de 2000 annuellement depuis 2012.

c. Le site de production :

L'unité de production du CYROI occupe une surface de 250 m², fonctionne depuis juillet 2008, et comporte :

- le cyclotron pour la fabrication du fluor-18 placé dans une enceinte de confinement dont les murs et le plafond sont en béton de 2 mètres d'épaisseur
- l'unité de fabrication pharmaceutique : l'incorporation de l'atome de fluor radioactif à la molécule de sucre est automatisée dans des enceintes blindées par 80 mm de plomb.
- le laboratoire de contrôle qualité afin de vérifier la pureté du médicament avant son injection à l'homme.

Cette unité fonctionne 4 à 7 jours par semaine, et produit 10 à 13 doses de ¹⁸FDG quotidiennement livrées au service de médecine nucléaire du CHU Félix Guyon.

d. Radio protection

Compte tenu de la faible demi-vie du fluor-18, la mise en décroissance des déchets solides et liquides est la solution privilégiée pour leur évacuation. Une très faible quantité de matériels peut être contaminé par des radioéléments de demi-vie beaucoup plus longue, issus le plus souvent d'une activation de certaines pièces du cyclotron. Ceux-ci sont isolés et stockés dans un local de décroissance puis évacués et traités par l'organisme réglementaire, l'ANDRA.

Les gaz issus de la synthèse sont recueillis dans des sacs étanches (baudruches). Après décroissance d'au moins 24h soit 10 périodes, ces gaz sont évacués dans le circuit d'extraction dont les filtres piègent les particules présentes.

e. Evolution du site de production et projet

- En 2015 est lancée la création d'un établissement pharmaceutique au sein du CYROI pour produire sous l'autorisation de mise sur le marché du FDG-IBA.
- En 2016 une augmentation du nombre de doses livrées à l'hôpital de Saint Denis afin de permettre de réaliser plus d'examens TEP.
- En 2016-2017, l'objectif sera de produire de nouveaux radiotraceurs marqués au fluor-18 tel que le fluorure de sodium (FNa) utilisé dans les pathologies osseuses et l'élargissement de la distribution du ¹⁸FDG dans l'océan Indien (approvisionnement de l'île Maurice)

II. Radiochimie et imagerie moléculaire du petit animal

L'imagerie Nucléaire est désormais un outil de référence pour sa sensibilité et son caractère non invasif. Il permet d'étudier *in vivo* des processus physiologiques, biochimiques et moléculaires en complément des techniques d'imagerie morphologiques. La disponibilité d'un Cyclotron justifie pleinement l'installation d'un équipement d'imagerie au sein de l'Unité RIPA (Radiochimie et Imagerie du Petit Animal), destiné à poursuivre ses propres projets de recherche, mais également pleinement ouvert aux équipes hébergées sur la plateforme ainsi qu'aux partenaires extérieurs.

La présence de plusieurs modalités d'imagerie (TEP, TEMP et Scanner rayons-X) au sein des locaux de l'unité RIPA permet l'acquisition d'images de manière dynamique avec une très grande précision.

Grâce à cet équipement, les équipes du CYROI peuvent réaliser différentes études :

- Evaluation de la biodistribution et de la pharmacocinétique de nouveaux biomarqueurs,
- Evaluation de l'efficacité thérapeutique de nouvelles molécules à l'aide de radiotraceurs validés et utilisés en médecine nucléaire, etc.

Concernant son activité de radiochimie, l'unité de recherche RIPA dispose des outils nécessaires à la réalisation des différentes étapes de la mise au point d'un radiopharmaceutique allant du choix de la cible à explorer à l'évaluation biologique en passant par la synthèse de la molécule et le radiomarquage. Les chercheurs de RIPA ont pour objectif de synthétiser de nouveaux radiotraceurs pour l'imagerie TEP et TEMP dans plusieurs domaines d'applications tels que la cancérologie, l'inflammation, l'athérosclérose, le diabète...

Depuis début 2013, l'équipe de recherche CYROI associée au Cyclotron, RIPA, travaille sur de nouveaux traceurs radiomarqués avec différents isotopes pour des applications en imagerie TEP (Tomographie par Emission de Positons) : Fluor-18, gallium-68 ou encore pour l'imagerie TEMP (tomographie par Emission monophotonique) : Technétium-99m.

Les chercheurs travaillent en partenariat avec l'équipe du Dr F. Dollé (CEA-Direction des Sciences du Vivant au Service Hospitalier Frédéric Joliot à Orsay) sur la mise au point de radiotraceurs fluorés spécifiques de l'inflammation. Il a été démontré récemment au CYROI que ces candidats radiotraceurs ciblaient spécifiquement l'inflammation arthritique de manière plus précoce comparés aux traceurs couramment utilisés en médecine nucléaire sur ce type de pathologie : 18F-FDG ou le 99mTc-MDP. Ce projet de recherche devrait se poursuivre sur les 3 prochaines années avec l'évaluation de plusieurs dérivés marqués au fluor-18 sur les modèles animaux d'inflammation arthritique disponibles au laboratoire.

Au niveau de la plateforme du CYROI, l'équipe du RIPA développe de nouveaux traceurs diagnostiques de pathologies cardiovasculaires (accidents vasculaires cérébraux et athérosclérose), thématique de l'UMR DÉTROU. D'autres projets de recherche utilisant l'imagerie seront développés avec cette équipe concernant l'évaluation thérapeutique de molécules issues de la biodiversité sur ces pathologies métaboliques grâce à l'utilisation de traceurs utilisés en clinique.

L'équipe travaille également en collaboration avec le département de production de radioisotopes du Cyclotron iThemba à Cape Town (Afrique du Sud) sur le développement de traceurs TEP marqués au gallium-68 spécifiques de tumeurs neuroendocrines. L'équipe a su mettre en place un système automatisé permettant de radiomarquer les molécules d'intérêt directement après l'élution d'un générateur 68Ge/68Ga. Cette méthode pourra être mise en place pour une utilisation pharmaceutique chez le patient. Ces radiotraceurs ont été évalués sur des modèles animaux de tumeurs neuroendocrines grâce à l'imagerie TEP/CT. Au vu des résultats très concluants, d'autres projets de ce type seront développés en partenariat avec iThemba LABS et élargi avec NECSA, Cyclotron de Prétoria. D'autres projets de recherche plus fondamentaux en radiochimie sont en cours avec le département de chimie de l'Université de Cape Town et devraient se poursuivre au cours des 5 prochaines années.