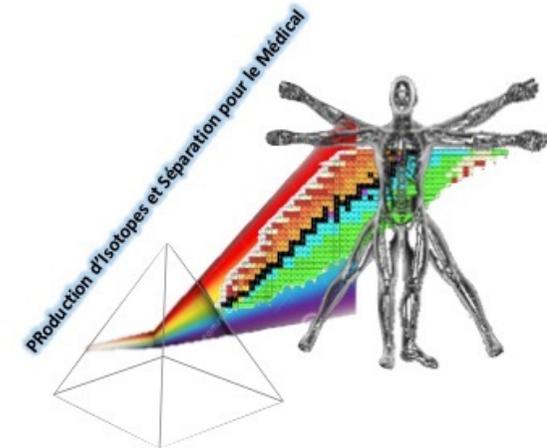


Production du ^{155}Tb : SIDONIE au service de la radiothérapie interne vectorisée

TTRIP (Tools for Tb RadioIsotope Production for nuclear medicine)
ANR-21-CE19-0037

- La Radiothérapie Interne (RIV): rappel rapide
- Production et vectorisation de radio-isotope
 - production du radio-isotope
 - améliorer la pureté isotopique
besoin de la séparation électromagnétique
 - premiers résultats
- Conclusions



et l'équipe MOSAIC / SIDONIE !



Utiliser les rayonnements pour

→ **Diagnostic** / préparation d'un traitement:

- imager les tumeurs
- estimer la dose à injecter

→ **Thérapie**

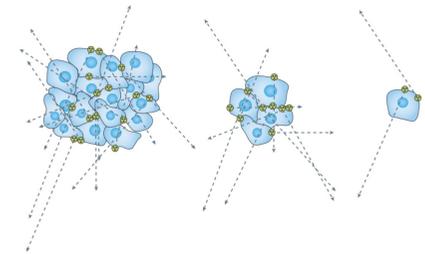
- délivrer de l'énergie dans une tumeur
 - ↳ endommager l'ADN des cellules cancéreuses
- détruire leur capacité à se reproduire

→ **ciblage précis de la tumeur**

→ **limiter les dommages des tissus sains**

Radiothérapie Interne Vectorisée

→ **introduction d'un agent thérapeutique en contact direct avec la tumeur**





Utiliser les rayonnements pour

→ **Diagnostic** / préparation d'un traitement:

- imager les tumeurs
- estimer la dose à injecter

→ **Thérapie**

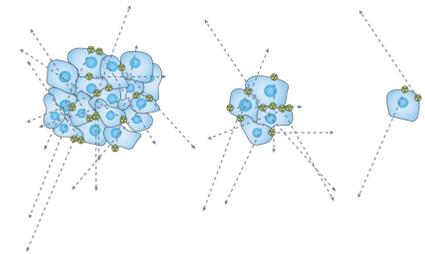
- délivrer de l'énergie dans une tumeur
 - ↳ endommager l'ADN des cellules cancéreuses
- détruire leur capacité à se reproduire

→ **ciblage précis de la tumeur**

→ **limiter les dommages des tissus sains**

Radiothérapie Interne Vectorisée

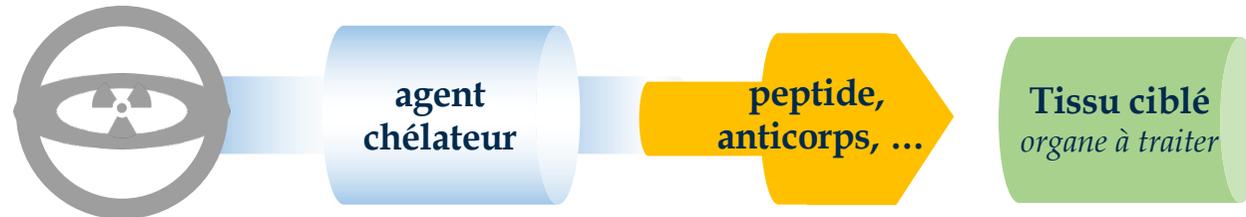
→ **introduction d'un agent thérapeutique en contact direct avec la tumeur**



isotope d'intérêt médical

pour encapsuler le radioisotope

*molécule biologique:
→ pour cibler les cellules cancéreuses*





Radiothérapie Interne Vectorisée

Utiliser les rayonnements pour

→ **Diagnostic** / préparation d'un traitement:

- imager les tumeurs
- estimer la dose à injecter

→ **Thérapie**

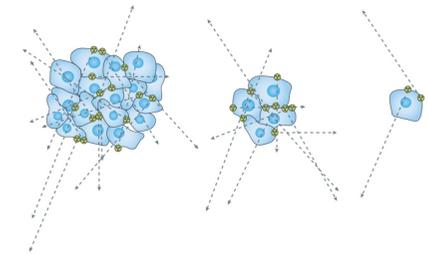
- délivrer de l'énergie dans une tumeur
 - ↳ endommager l'ADN des cellules cancéreuses
- détruire leur capacité à se reproduire

→ **ciblage précis de la tumeur**

→ **limiter les dommages des tissus sains**

Radiothérapie Interne Vectorisée

→ **introduction d'un agent thérapeutique en contact direct avec la tumeur**



radiopharmaceutique

isotope d'intérêt médical

pour encapsuler le radioisotope

molécule biologique:
→ pour cibler les cellules cancéreuses



grande pureté

 viter le relâchement du radioisotope

ciblage précis préserver les tissus sains

Tissu ciblé
organe à traiter



Radiothérapie Interne Vectorisée

Utiliser les rayonnements pour

→ **Diagnostic** / préparation d'un traitement:

- imager les tumeurs
- estimer la dose à injecter

→ **Thérapie**

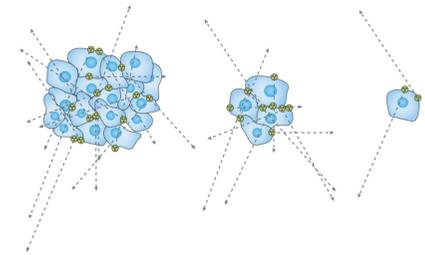
- délivrer de l'énergie dans une tumeur
↳ endommager l'ADN des cellules cancéreuses
- détruire leur capacité à se reproduire

→ **ciblage précis de la tumeur**

→ **limiter les dommages des tissus sains**

Radiothérapie Interne Vectorisée

→ **introduction** d'un agent thérapeutique en contact direct avec la tumeur



isotope d'intérêt médical

pour encapsuler le radioisotope

molécule biologique:
→ pour cibler les cellules cancéreuses

radiopharmaceutique



grande pureté

éviter le relâchement du radioisotope

ciblage précis préserver les tissus sains

besoin d'un choix important de {radionucléide,vecteur}

→ « boîte à outils » pour proposer le traitement le mieux approprié



Famille des Terbiums:

le couteau suisse de la médecine nucléaire

- ^{149}Tb ($T_{1/2} = 4.12$ h, thérapie α - 3.97 MeV)
- ^{152}Tb ($T_{1/2} = 17.5$ h, imagerie PET (β^+ 1140 keV))
- ^{155}Tb ($T_{1/2} = 5.32$ j, imagerie SPECT (γ) et thérapie Auger)
- ^{161}Tb ($T_{1/2} = 6.9$ j, thérapie β^- 154 keV et thérapie Auger)



→ même propriétés chimiques

↳ bio- et pharmaco- cinétique identiques

Données quantitatives de l'imagerie

=

Estimation précise de la dose absorbée dans

→ les lésions ciblées (effets thérapeutiques)

→ **tissus** non ciblés (effets secondaires)

vers des traitements plus personnalisés



Famille des Terbiums:

le couteau suisse de la médecine nucléaire

^{149}Tb ($T_{1/2} = 4.12$ h, thérapie α - 3.97 MeV)
 ^{152}Tb ($T_{1/2} = 17.5$ h, imagerie PET (β^+ 1140 keV))
 ^{155}Tb ($T_{1/2} = 5.32$ j, imagerie SPECT (γ) et thérapie Auger)
 ^{161}Tb ($T_{1/2} = 6.9$ j, thérapie β^- 154 keV et thérapie Auger)



→ même propriétés chimiques

↳ bio- et pharmaco- cinétique identiques

Données quantitatives de l'imagerie

=

Estimation précise de la dose absorbée
dans

→ les lésions ciblées (effets thérapeutiques)

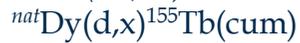
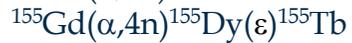
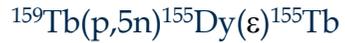
→ **tissus** non ciblés (effets secondaires)

vers des traitements plus
personnalisés



Production du ^{155}Tb par cyclotron médical: $E_{p, d, \alpha} \lesssim 30 \text{ MeV}$

RÉACTIONS INTÉRESSANTES:



ÉTUDES PUBLIÉES:



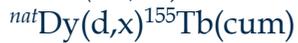
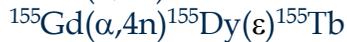
	^{152}Gd	^{154}Gd	^{155}Gd	^{156}Gd	^{157}Gd	^{158}Gd	^{160}Gd
<i>nat Gd</i>	0,2 %	2,18 %	14,8 %	20,47 %	15,65 %	24,84 %	21,86 %
<i>commercial enr. ^{155}Gd</i>			92,8 %	5,7 %	0,8 %	0,5 %	0,2 %

- nombreuses voies de réaction ouvertes
 - ↳ production importante de contaminants
 - ↳ pas satisfaisant pour un usage médical



Production du ^{155}Tb par cyclotron médical: $E_{p, d, \alpha} \lesssim 30 \text{ MeV}$

RÉACTIONS INTÉRESSANTES:



ÉTUDES PUBLIÉES:



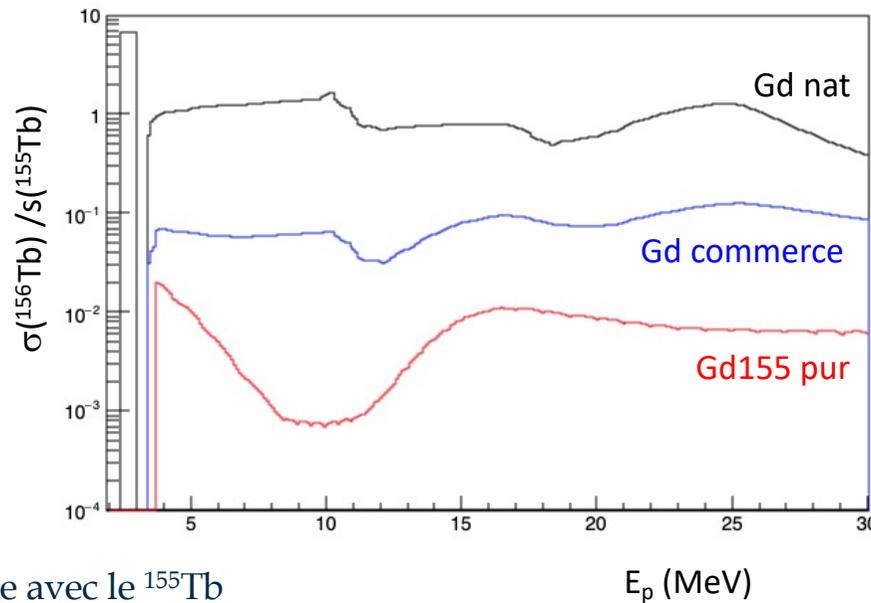
	^{152}Gd	^{154}Gd	^{155}Gd	^{156}Gd	^{157}Gd	^{158}Gd	^{160}Gd
<i>nat Gd</i>	0,2 %	2,18 %	14,8 %	20,47 %	15,65 %	24,84 %	21,86 %
<i>commercial enr. ^{155}Gd</i>			92,8 %	5,7 %	0,8 %	0,5 %	0,2 %

→ nombreuses voies de réaction ouvertes
↳ production importante de contaminants pas satisfaisant pour un usage médical

Principal contaminant: ^{156}Tb

^{155}Tb ($T_{1/2} = 5,32$ jours)		^{156}Tb ($T_{1/2} = 5,35$ jours)	
E_g (keV)	I (%)	E_g (keV)	I (%)
	
86,55	32,0	1065,1	10,8
105,32	25,1	1154,1	10,4
148,64	2,7	1222,4	31,0
		1421,7	12,2
		1646,2	3,8

→ dose inutile pour le patient
→ dégrade la qualité de l'image faite avec le ^{155}Tb





Production du ^{155}Tb par cyclotron médical: $E_{p, d, \alpha} \lesssim 30 \text{ MeV}$

RÉACTIONS INTÉRESSANTES:



ÉTUDES PUBLIÉES:



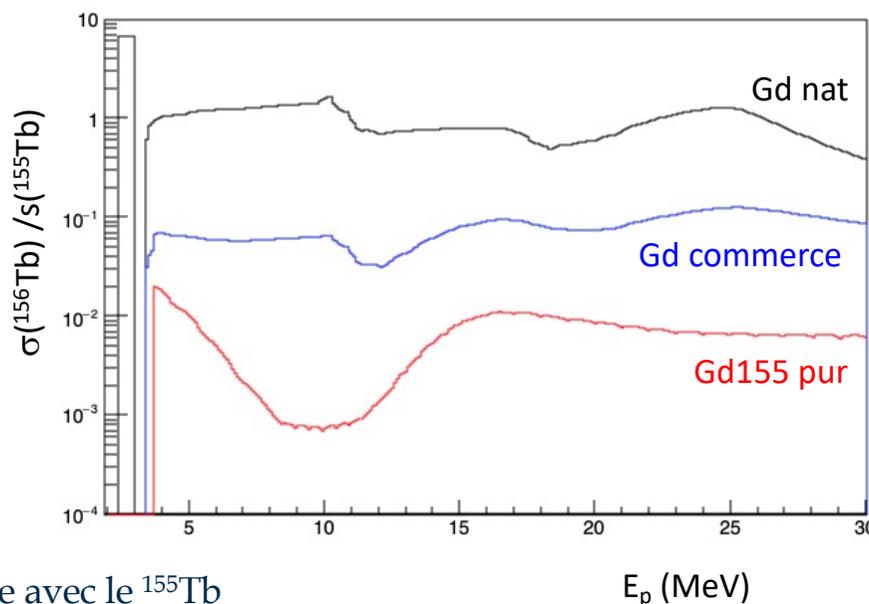
	^{152}Gd	^{154}Gd	^{155}Gd	^{156}Gd	^{157}Gd	^{158}Gd	^{160}Gd
<i>nat Gd</i>	0,2 %	2,18 %	14,8 %	20,47 %	15,65 %	24,84 %	21,86 %
<i>commercial enr. ^{155}Gd</i>			92,8 %	5,7 %	0,8 %	0,5 %	0,2 %

→ nombreuses voies de réaction ouvertes
 ↳ production importante de contaminants
 pas satisfaisant pour un usage médical

Principal contaminant: ^{156}Tb

^{155}Tb		^{156}Tb	
(T _{1/2} = 5,32 jours)		(T _{1/2} = 5,35 jours)	
E _g (keV)	I (%)	E _g (keV)	I (%)
	
86,55	32,0	1065,1	10,8
105,32	25,1	1154,1	10,4
148,64	2,7	1222,4	31,0
		1421,7	12,2
		1646,2	3,8

→ dose inutile pour le patient
 → dégrade la qualité de l'image faite avec le ^{155}Tb

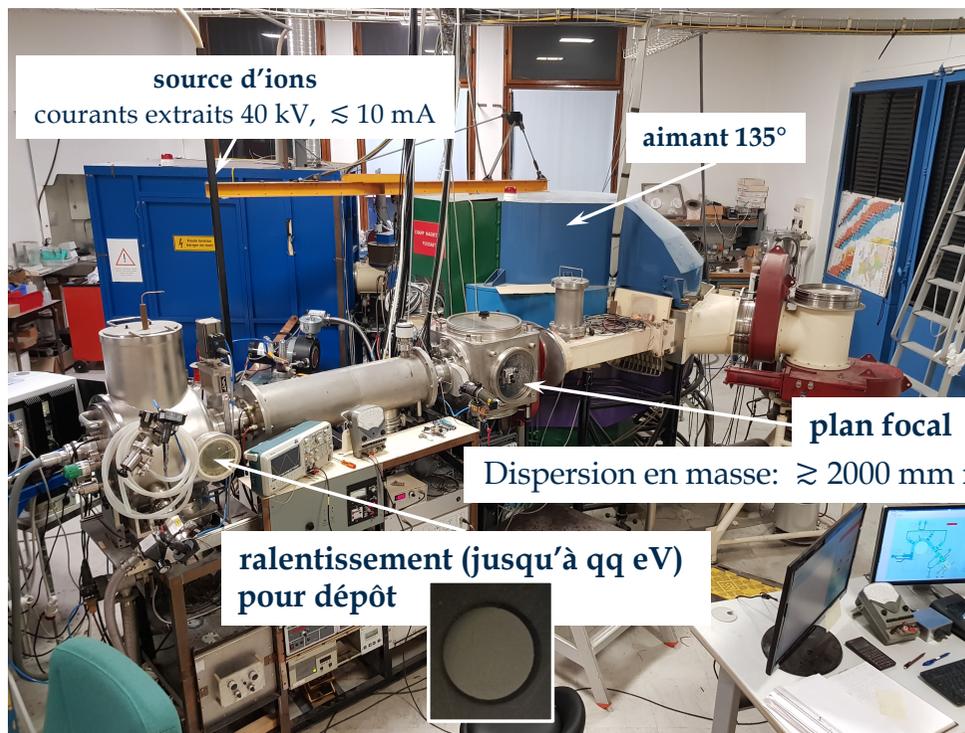


besoin de cibles très enrichies

limite le nombre de voies de réactions
 ↳ moins de contaminants
 ↳ simplification du processus de purification ?
 ↳ permet d'avoir la pureté finale nécessaire ?



Production de radionucléides: le séparateur SIDONIE



source d'ions
courants extraits 40 kV, ≈ 10 mA

aimant 135°

plan focal

Dispersion en masse: ≈ 2000 mm x $\Delta M/M$

ralentissement (jusqu'à qq eV)
pour dépôt

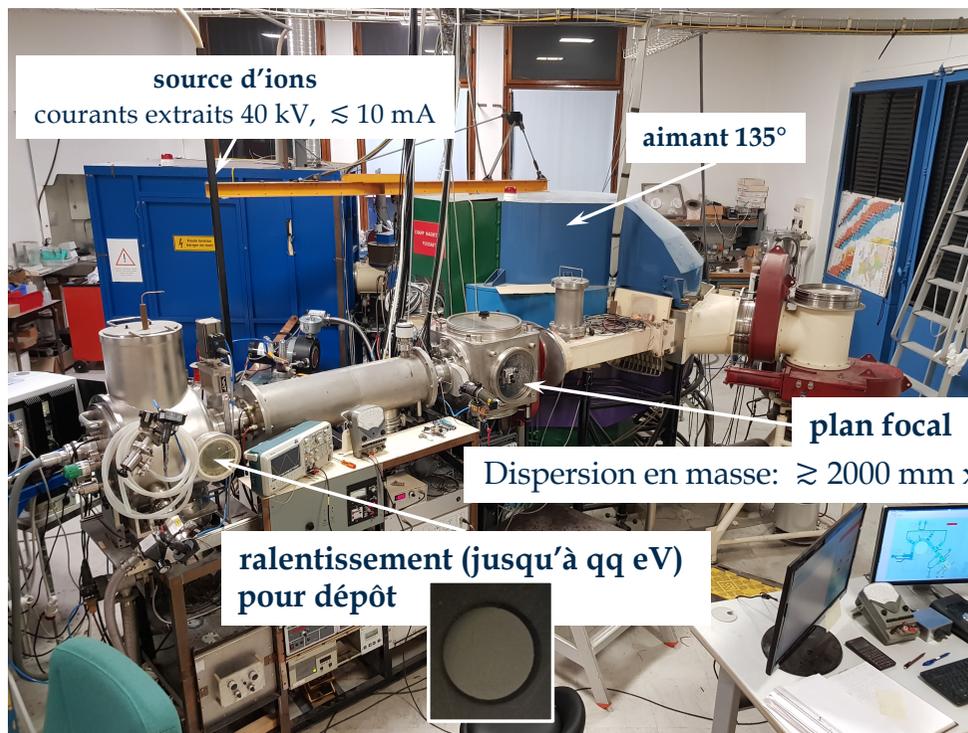


caractérisation des cibles :

- pureté chimique, homogénéité: RBS, PIXE, MEB
- pureté isotopique : ICPMS
ou activation par neutrons (PGAA), protons (PAA), SIMS, ...



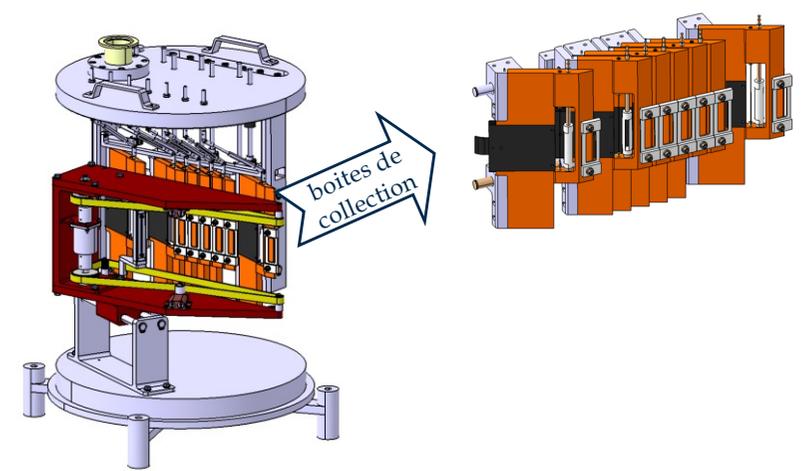
Production de radionucléides: le séparateur SIDONIE



système de collection des autres isotopes
(ex: $^{152}\text{Gd}(p,n)^{152}\text{Tb}$, $^{152}\text{Gd}(p,4n)^{149}\text{Tb}$, $^{154}\text{Gd}(p,6n)^{149}\text{Tb}$, $^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd}$ (β^-) ^{161}Tb)
(Fabrication en cours)

ANR-21-CE19-0037

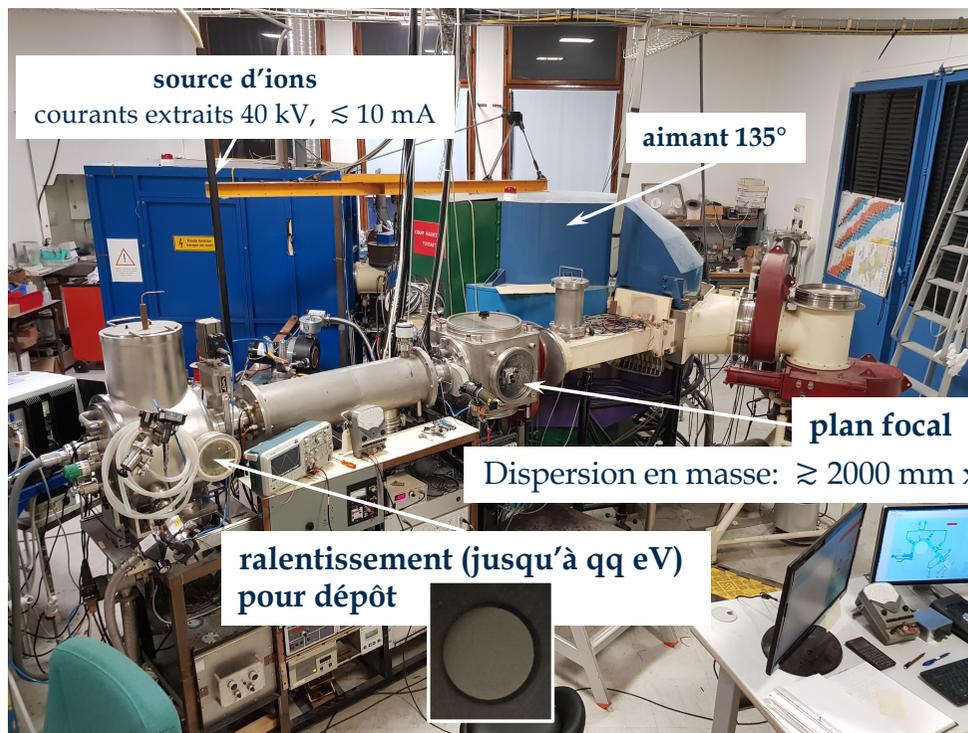
fabrication de cibles avec les isotopes récupérés



- caractérisation des cibles :
- pureté chimique, homogénéité: RBS, PIXE, MEB
 - pureté isotopique : ICPMS
ou activation par neutrons (PGAA), protons (PAA), SIMS, ...



Production de radionucléides: le séparateur SIDONIE



source d'ions
courants extraits 40 kV, \approx 10 mA

aimant 135°

plan focal

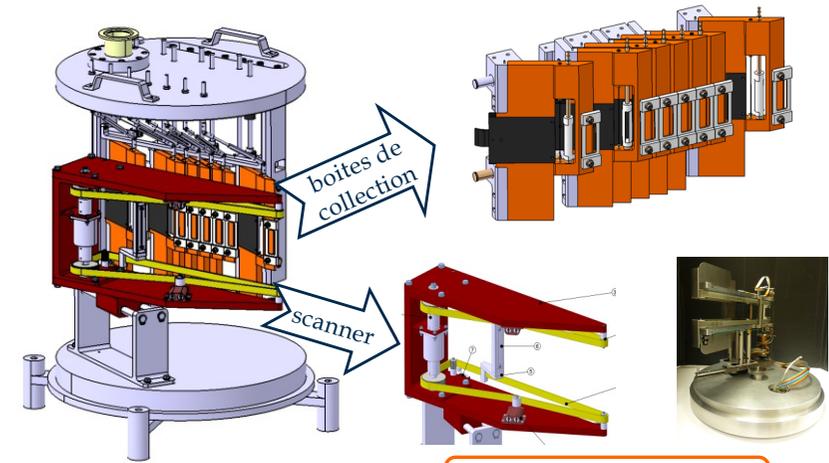
Dispersion en masse: \approx 2000 mm x $\Delta M/M$

ralentissement (jusqu'à qq eV)
pour dépôt



système de collection des autres isotopes
(ex: $^{152}\text{Gd}(p,n)^{152}\text{Tb}$, $^{152}\text{Gd}(p,4n)^{149}\text{Tb}$, $^{154}\text{Gd}(p,6n)^{149}\text{Tb}$, $^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd}$ (β^-) ^{161}Tb)
(Fabrication en cours) ANR-21-CE19-0037

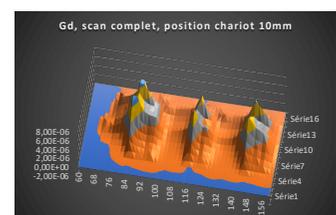
fabrication de cibles avec les isotopes récupérés



boîtes de collection

scanner

diagnostic faisceau

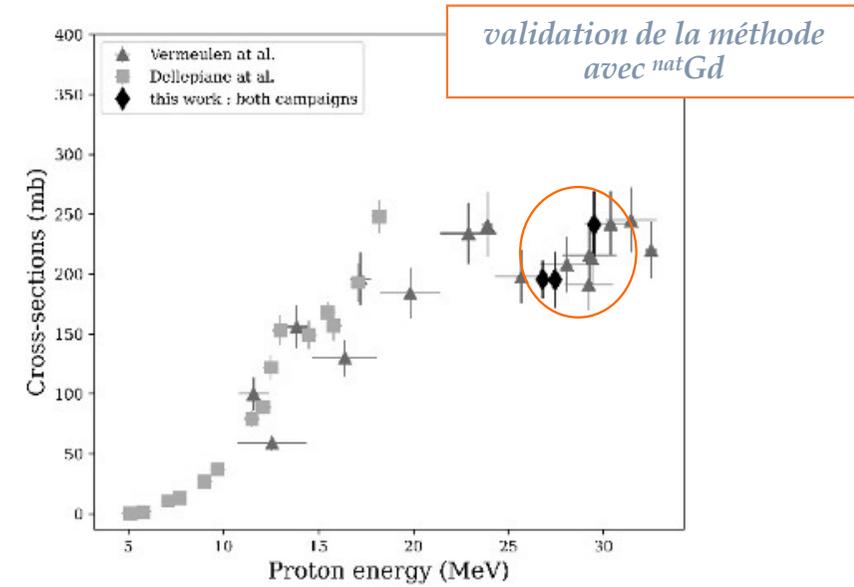
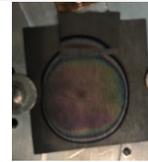


- caractérisation des cibles :
- pureté chimique, homogénéité: RBS, PIXE, MEB
 - pureté isotopique : ICPMS
ou activation par neutrons (PGAA), protons (PAA), SIMS, ...



Premiers résultats

10 cibles enrichies: $99,09\% < {}^{155}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd} < 99,98\%$
3 expériences: ARRONAX (Nantes), NPI (République tchèque)

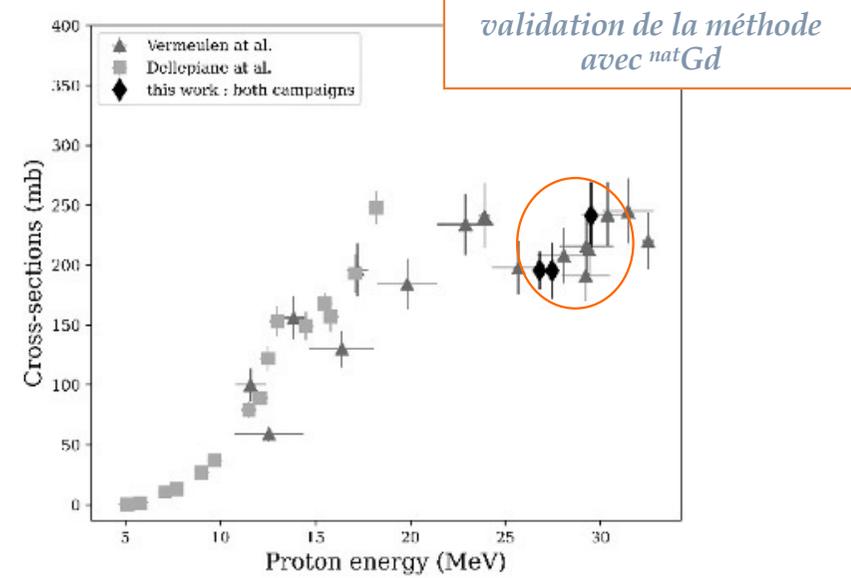
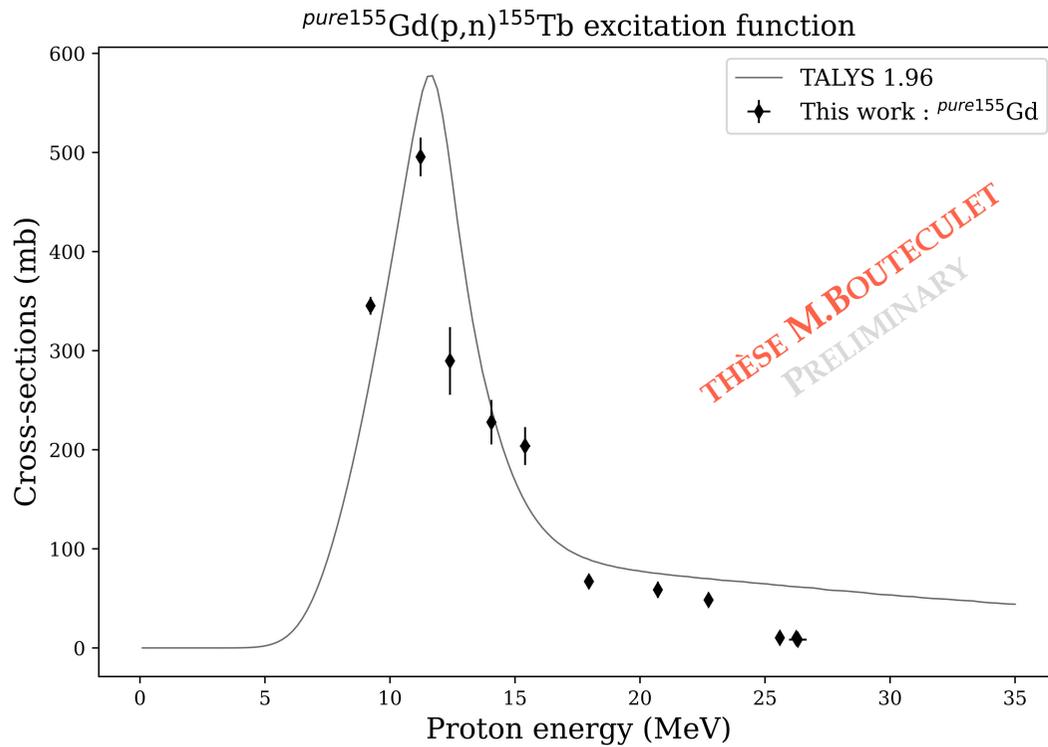
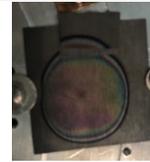


Bouteculet et al. Appl. Rad. and Isotop. 213 (2024) 111485



Premiers résultats

10 cibles enrichies: $99,09\% < {}^{155}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd} < 99,98\%$
3 expériences: ARRONAX (Nantes), NPI (République tchèque)

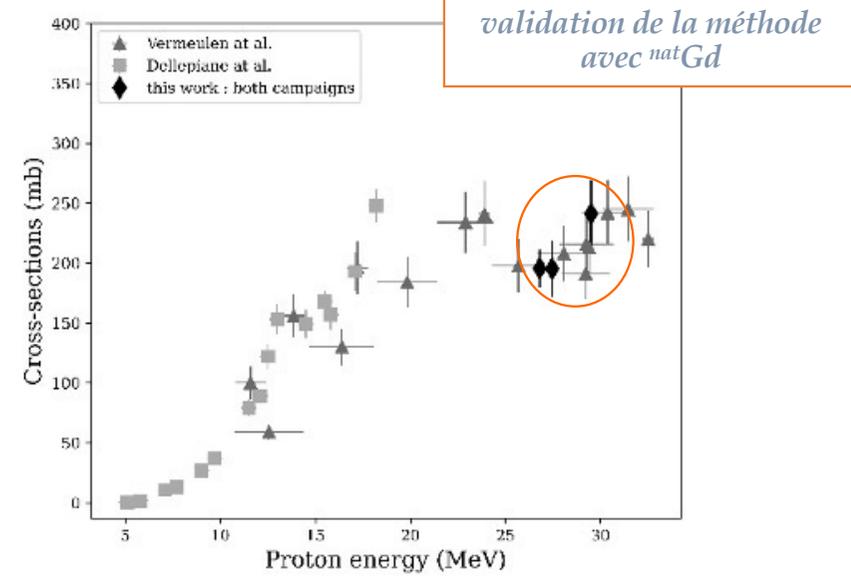
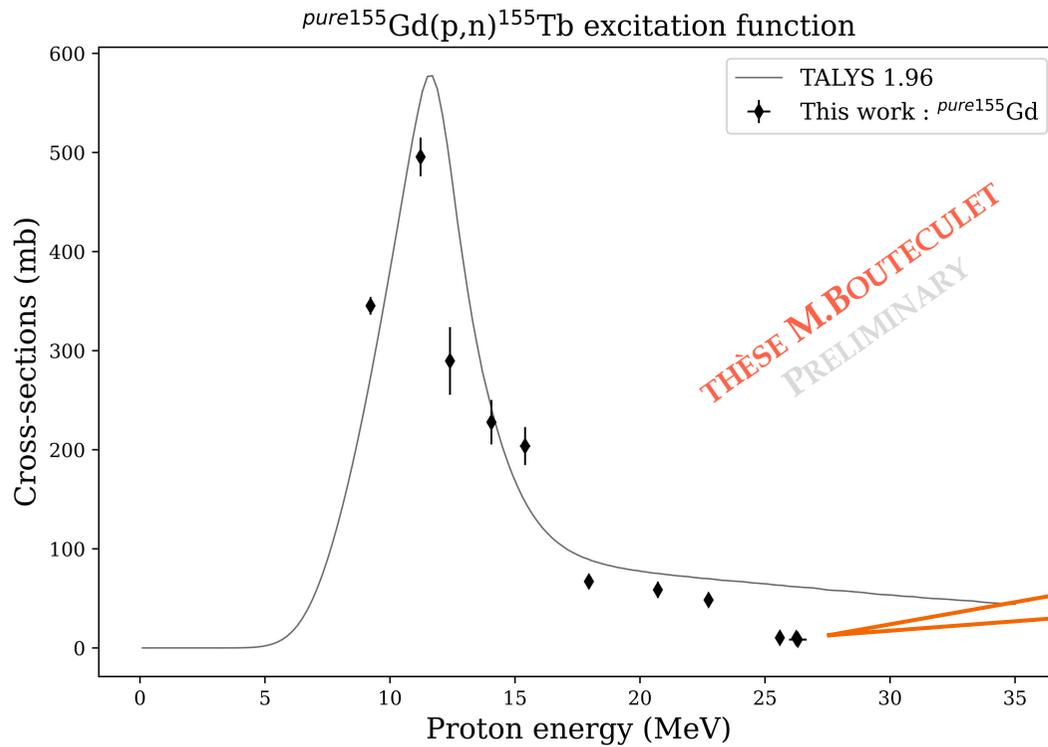
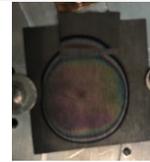


Bouteculet et al. Appl. Rad. and Isotop. 213 (2024) 111485



Premiers résultats

10 cibles enrichies: $99,09\% < {}^{155}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd} < 99,98\%$
3 expériences: ARRONAX (Nantes), NPI (République tchèque)



Bouteculet et al. Appl. Rad. and Isotop. 213 (2024) 111485

cible *pure* Gd : ${}^{155}\text{Tb}/{}^{156}\text{Tb} = 14,0 \pm 5,4$
cible *nat* Gd : ${}^{155}\text{Tb}/{}^{156}\text{Tb} = 0,8 \pm 0,1$



Conclusions & perspectives

- mesure de la production du ^{155}Tb
- mesures uniques de $^{155}\text{Gd}(p,n)^{155}\text{Tb}$
- pureté des cibles parfaitement adaptée (99,09 % < $^{155}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd}$ < 99,98 %)



Conclusions & perspectives

→ mesure de la production du ^{155}Tb

→ mesures uniques de $^{155}\text{Gd}(p,n)^{155}\text{Tb}$

→ pureté des cibles parfaitement adaptée

(99,09 % < $^{155}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd}$ < 99,98 %)

→ mesure de la production du ^{156}Tb

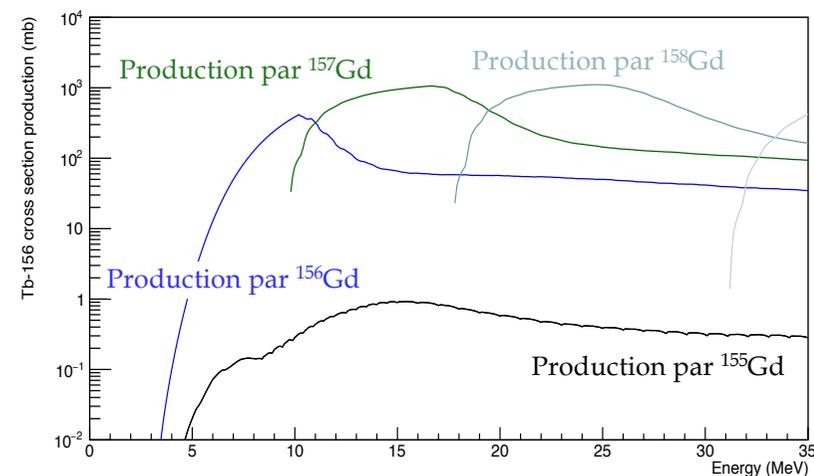


$6 \cdot 10^{-3} \% < ^{156}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd} < 10^{-1} \%$

$8 \cdot 10^{-4} \% < ^{157}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd} < 2 \cdot 10^{-2} \%$

$10^{-5} \% < ^{158}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd} < 9 \cdot 10^{-2} \%$

section efficace de production du ^{156}Tb (mb)





Conclusions & perspectives

→ mesure de la production du ^{155}Tb

→ mesures uniques de $^{155}\text{Gd}(p,n)^{155}\text{Tb}$

→ pureté des cibles parfaitement adaptée (99,09 % < $^{155}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd}$ < 99,98 %)

→ mesure de la production du ^{156}Tb

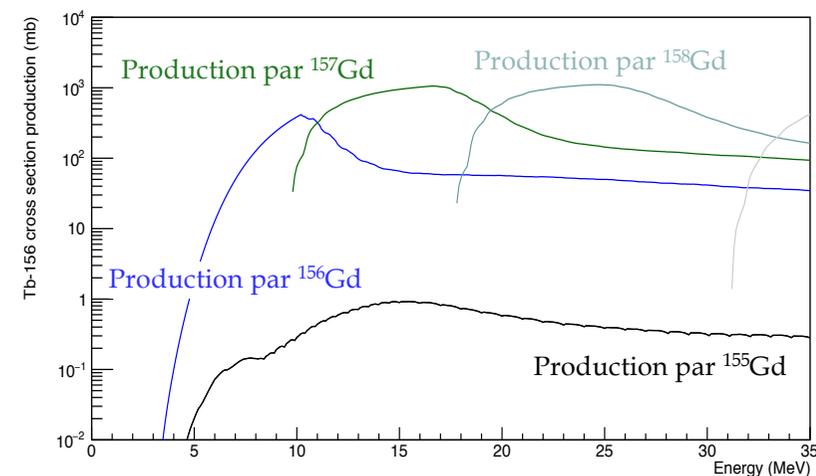


$6 \cdot 10^{-3} \% < ^{156}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd} < 10^{-1} \%$

$8 \cdot 10^{-4} \% < ^{157}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd} < 2 \cdot 10^{-2} \%$

$10^{-5} \% < ^{158}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd} < 9 \cdot 10^{-2} \%$

section efficace de production du ^{156}Tb (mb)



Pour aller plus loin ... → besoin d'aide !

→ améliorer la reproductibilité des cibles (taux de contamination) avec SIDONIE

scanner
autre diagnostic ?
???

→ augmenter les courants extraits, mesure de la transmission de la ligne...

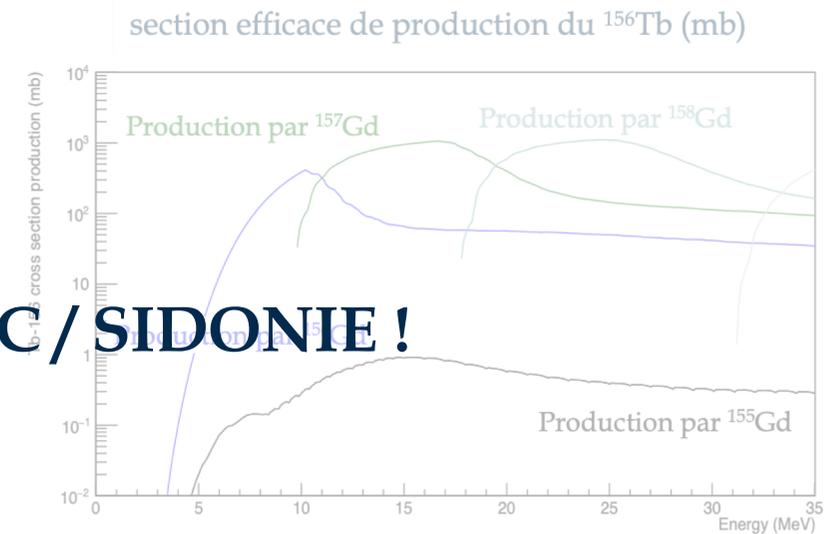


Conclusions & perspectives

→ mesure de la production du ^{155}Tb → mesures uniques de $^{155}\text{Gd}(p,n)^{155}\text{Tb}$
→ pureté des cibles parfaitement adaptée (99,09 % < $^{155}\text{Gd}/\Sigma\text{Gd}$ < 99,98 %)

→ mesure de la production du ^{156}Tb  $6 \cdot 10^{-3} \% < ^{156}\text{Gd}/\Sigma \text{Gd} < 10^{-1} \%$
 $8 \cdot 10^{-4} \% < ^{157}\text{Gd}/\Sigma \text{Gd} < 2 \cdot 10^{-2} \%$
 $10^{-5} \% < ^{158}\text{Gd}/\Sigma \text{Gd} < 9 \cdot 10^{-2} \%$

Merci à toute l'équipe MOSAIC/SIDONIE !



Pour aller plus loin ... → besoin d'aide !

→ améliorer la reproductibilité des cibles (taux de contamination)
avec SIDONIE

scanner
autre diagnostic ?
???

→ augmenter les courants extraits, mesure de la transmission de la ligne...

Rendez-vous mi-2025 pour la soutenance de la thèse de M.Bouteculet !

	pureté isotopique (%)							activités pour 20h (4 périodes) d'irradiation à 18 MeV, 1 mA, 10 mg de cible				A (¹⁵⁶ Tb)/ A (¹⁵⁵ Tb)
	¹⁵² Gd	¹⁵⁴ Gd	¹⁵⁵Gd	¹⁵⁶ Gd	¹⁵⁷ Gd	¹⁵⁸ Gd	¹⁶⁰ Gd	prod ¹⁵⁵ Tb		prod ¹⁵⁶ Tb		
								Activity (GBq)	Yield (GBq/mAh)	Activity (GBq)	Yield (GBq/mAh)	
Gd-nat	0,2	2,18	14,8	20,47	15,65	24,84	21,86	13,2575	0,628214	7,50219	0,354937	0,56
Gd commercial	-	-	0,928	0,057	0,08	0,05	0,02	6,29461	0,298274	0,536507	0,0253828	0,08
Gd-155 pur	-	-	100	-	-	-	-	3,44702	0,163339	0,0364432	0,00172418	0,01

Ordres de grandeur d'activités délivrées en imagerie : $\sim 50 \text{ MBq} = 0,05 \text{ GBq}$ soit $\sim 0,5 \text{ ng}$ de ¹⁵⁵Tb