

Mémoire de Maîtrise en médecine No 1952

ETUDE DE L'ANGIOGENÈSE  
PAR PET CARDIAQUE AU <sup>68</sup>GA-  
NODAGA-RGD DANS LES LÉSIONS  
MYOCARDIQUES SUBAIGUËS  
ET CHRONIQUES

**Etudiant**

Carlos Fidalgo

**Tuteur**

Prof. John O. Prior  
Service de médecine nucléaire, CHUV

**Co-tuteur**

Dr Olivier Muller  
Service de cardiologie, CHUV

**Expert**

Dr Xavier Jeanrenaud, PD MER  
Service de cardiologie, CHUV

Lausanne, Décembre 2014  
(version 1.1b janvier 2015)

# Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

## Abstract

**Contexte:** Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans le monde représentant à elles seules 30% des décès. Dans ce groupe, les pathologies coronariennes occupent la première place. Parmi celles-ci, figurent les infarctus aigus du myocarde et les occlusions totales chroniques.

La prolifération de vaisseaux sanguins nouvellement formés, appelé *néoangiogenèse*, est au centre de nombreux processus physiologiques et pathophysiologiques dont la réparation du muscle cardiaque après une lésion ischémique. Un marqueur particulièrement spécifique de l'angiogenèse est l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$ . Il a été démontré chez l'animal que l'angiogenèse était un processus quantifiable et prédictif du remodelage cardiaque après une lésion ischémique. L'imagerie de ce processus chez l'homme pourrait permettre une meilleure évaluation et un meilleur suivi des patients se présentant avec une pathologie coronarienne.

**Objectifs:** Évaluer par imagerie PET l'angiogenèse au cours du temps chez des patients se présentant pour un infarctus du myocarde à plus de 24 heures d'occlusion ou une occlusion totale chroniques. Le but sera d'établir le profil d'évolution de ce marqueur et de mettre cela en perspective avec l'évolution clinique des patients.

**Méthodes:** Utilisation du PET cardiaque couplé à un traceur radioactif marqueur de l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$ , le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD. Celui-ci sera réalisé au cours d'un examen PET permettant une mesure de la perfusion cardiaque par  $^{82}\text{Rb}$  chez des patients se présentant pour un infarctus du myocarde ou une occlusion chronique totale. L'ensemble de la procédure serait réalisée trois fois : 2 à 3 semaines après l'admission, un mois après celle-ci, et finalement 3 mois après l'admission.

**Résultats escomptés:** On s'attend, chez les patients se présentant pour un infarctus aigu du myocarde, à un pic de détection de l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  lors de la première mesure puis à une diminution des valeurs au fil des mois. En ce qui concerne les patients se présentant pour une occlusion totale chronique, dont le temps d'ischémie du myocarde est inconnu mais supérieur à 3 mois par définition, le profil sera à priori différent et le niveau d'intégrine pourrait s'atténuer avec la réouverture de l'occlusion. La connaissance de l'évolution de l'angiogenèse, de son étendue et de son activité intrinsèque mesurés in vivo chez l'homme par PET au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD seront mis en relation avec l'évolution clinique du patient.

**Plus-value escomptée:** Les conclusions de l'étude devraient apporter une meilleure compréhension du processus physiopathologique de l'ischémie du myocarde et plus particulièrement de l'évolution de l'angiogenèse lors de ce processus pathologique. L'évaluation et la prise en charge thérapeutique d'un patient avec une artère coronaire occluse pourraient être améliorées dans la mesure où cela représente encore aujourd'hui un défi pour le cardiologue.

**Mots-clés:** PET/CT, angiogenèse, infarctus, OCT,  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD.

# Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

## TABLE DES MATIÈRES

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUCTION</b> .....  | <b>3</b>  |
| 1.1 MISE EN PERSPECTIVE DE L'ÉTUDE .....  | 3         |
| 1.1.1 <i>Etat des connaissances</i> .....   | 3         |
| 1.1.2 <i>Informations générales sur le <sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD</i> .....                                   | 3         |
| 1.1.3 <i>Informations générales sur le <sup>82</sup>Rb</i> .....  | 4         |
| <b>2. MÉTHODOLOGIE</b> .....  | <b>5</b>  |
| 2.1 OBJECTIF DE L'ÉTUDE.....  | 5         |
| 2.2 CRITÈRES DE JUGEMENT .....  | 5         |
| 2.2.2 <i>Paramètres cibles</i> .....  | 6         |
| 2.3 JUSTIFICATION DE L'UTILISATION DU <sup>68</sup> GA-NODAGA-RGD COMME RADIOPHARMACEUTIQUE CHEZ L'HOMME..... | 6         |
| 2.4 SÉLECTION DES SUJETS .....  | 7         |
| 2.5 MODALITÉS DE RECRUTEMENT .....  | 7         |
| 2.5.1 <i>Critères d'inclusion</i> .....   | 8         |
| 2.5.2 <i>Critères d'exclusion</i> .....   | 8         |
| 2.6 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE ET INVESTIGATIONS PRÉVUES .....  | 9         |
| 2.6.2 <i><sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD PET/CT</i> .....  | 10        |
| 2.7 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE.....   | 10        |
| 2.8 ANALYSE DES IMAGES.....   | 10        |
| 2.9 <sup>68</sup> GA-NODAGA-RGD .....   | 11        |
| 2.10 MÉDICAMENTS ET DOSIMÉTRIE .....  | 12        |
| <i>Médicaments</i> .....  | 12        |
| <i>Dosimétrie</i> .....   | 13        |
| 2.11 SURVEILLANCE MÉDICALE ET RÔLE DU PERSONNEL INFIRMIER .....   | 15        |
| 2.12 ÉVALUATION DES RISQUES .....   | 15        |
| 2.13 TRAITEMENT DES DONNÉES PERSONNELLES.....   | 15        |
| 2.14 FINANCEMENT ET RÉTRIBUTION .....   | 16        |
| <b>3. RÉSULTATS</b> .....   | <b>16</b> |
| <b>4. DISCUSSION</b> .....  | <b>17</b> |
| <b>5. REMERCIEMENTS</b> .....   | <b>19</b> |
| <b>6. ANNEXES</b> .....   | <b>19</b> |
| <b>7. BIBLIOGRAPHIE</b> .....   | <b>20</b> |

## 1. Introduction

### 1.1 Mise en perspective de l'étude

#### 1.1.1 Etat des connaissances

Les maladies cardiovasculaires représentent 30% des décès dans le monde ce qui en fait la première cause de décès dans le monde. Parmi ces maladies, les pathologies coronariennes occupent la première place. En effet, l'OMS estime qu'en 2008, 7,3 millions de personnes sont décédées des suites d'une cardiopathie coronarienne, soit plus que les 6,2 millions des suites d'un AVC (1). En 2030, l'OMS estime à plus de 23 millions les personnes qui décéderont d'une maladie cardiovasculaire dont les AVC et les cardiopathies coronariennes sont les deux principaux représentants (2).

Parmi les pathologies coronariennes, il en est une qui représente encore à l'heure actuelle un véritable défi pour la cardiologie interventionnelle. Il s'agit de l'occlusion chronique totale (OCT), à savoir l'interruption du flux antérograde dans une coronaire d'une durée supérieure à 3 mois. A noter que bien souvent la durée de l'occlusion n'est pas datable et que la décision de pratiquer un geste de revascularisation revient au cardiologue. Face à cette décision, deux questions se posent à lui : « *La recanalisation de l'OCT va-t-elle améliorer les symptômes et le pronostic du patient ? Quels sont les risques de tenter une recanalisation pour un patient donné ?* » (3).

La néoangiogenèse correspond à une série de processus qui aboutissent à la prolifération de néovaisseaux après stimulation de cellules endothéliales quiescentes. Elle est nécessaire à la réparation tissulaire, notamment après une lésion ischémique du muscle cardiaque, et fait intervenir la synthèse de facteurs de croissance contrôlant l'angiogenèse comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Ainsi il a été prouvé que les intégrines  $\alpha_v\beta_3$  régulent la production de VEGF. Par ailleurs, alors que les intégrines  $\alpha_v\beta_3$  sont faiblement exprimées à la surface de l'endothélium mature (cellules endothéliales quiescentes), elles sont fortement exprimées à la surface des cellules activées des néovaisseaux. Les intégrines  $\alpha_v\beta_3$  jouent un rôle crucial dans la migration, la survie et la prolifération cellulaire et contribuent ainsi au remodelage cellulaire post ischémique (4).

Différentes études ont prouvé la surexpression des intégrines  $\alpha_v\beta_3$  dans le muscle cardiaque après infarctus. En effet, alors que ces intégrines sont quiescentes en conditions normales, elles sont activées et surexprimées sur les cellules endothéliales après un événement ischémique. Ce processus joue probablement un rôle central dans la cicatrisation du muscle cardiaque (5). Le développement d'outils d'imagerie permettant une meilleure compréhension et une meilleure évaluation du processus de cicatrisation en cours est nécessaire dans le but d'adapter dans le futur au mieux la prise en charge et le traitement. Cela passe par l'utilisation de traceurs spécifiques au phénomène physiologique en jeu (1)(4).

#### 1.1.2 Informations générales sur le $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD

Le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD est un radiopharmaceutique marqué au  $^{68}\text{Ga}$  se liant aux intégrines  $\alpha_v\beta_3$  par l'intermédiaire de son motif RGD (6). Il est formé d'un motif RGD

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

analogue structural des ligands des intégrines  $\alpha_v\beta_3$ , et d'un motif de chélation NODAGA, sans activité propre. Celui-ci permet la liaison du radioisotope  $^{68}\text{Ga}$ .

De nombreuses études rapportent à ce jour l'utilisation du RGD marqué à l'aide de différentes associations nucléide-chélateur:  $^{18}\text{F}$ -galacto,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA,  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA en sont des exemples (7). Plusieurs études animales ont démontré l'expression des intégrines  $\alpha_v\beta_3$  à la surface de l'endothélium présent au niveau des néovaisseaux en formation, et notamment lors de la néoangiogenèse après lésion ischémique du myocarde (8)(9)(10). C'est ainsi que le  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD, autre traceur ciblant également les intégrines et déjà utilisé chez l'humain dans le cadre de la *néo-angiogenèse* tumorale pourrait être utilisé.

Néanmoins, l'utilisation du  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD se heurte à une trop grande complexité de production. Alors que la production du  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD nécessite le recours à un cyclotron, le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD peut être produit dans un laboratoire de médecine nucléaire conventionnel en liant le NODAGA-RGD au  $^{68}\text{Ga}$ , produit directement par élution d'un générateur de  $^{68}\text{Ga}$ . Autre avantage du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD sur le  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD : alors que le taux de fixation au niveau de lésions tumorales du  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD a été rapporté à 1.56 %ID/g, il a été démontré que le taux de fixation du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-RGD (10) et du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD (11)(4) étaient similaires voire meilleurs et ce en présentant un bénéfice en terme de dose délivrée au patient plus favorable en raison de sa demi-vie plus courte (68 min vs. 110 min pour le  $^{18}\text{F}$ ). Enfin, il n'a été fait rapport d'aucun effet indésirable lors de l'administration du  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD, analogue du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD, chez plus de 100 patients.

### 1.1.3 Informations générales sur le $^{82}\text{Rb}$

De nombreuses études par PET et PET/CT ont démontré l'efficacité du traceur  $^{82}\text{Rb}$  dans la détection de pathologies cardiaques obstructives via une mesure non-invasive de la perfusion des vaisseaux coronaires (12). Cet examen peut-être fait au repos et/ou après stress pharmacologique avec de l'adénosine par exemple. Cet examen permet d'obtenir des images d'excellente qualité avec une meilleure résolution qu'en SPECT (13).

L'indication majeure à un examen PET ou PET/CT avec injection de  $^{82}\text{Rb}$  est la recherche d'un trouble de la perfusion du myocarde. Cela inclut notamment l'évaluation du risque après un syndrome coronarien aigu, après une chirurgie de revascularisation ou la détection et/ou l'évaluation de patients connus ou suspectés d'avoir une maladie coronarienne, « *Par ailleurs, la quantification absolue de la réserve coronaire régionale est particulièrement intéressante pour l'évaluation des patients pluritronculaires ou les pathologies impliquant des anomalies de la microcirculation* » (13). Ce traceur est considéré comme un analogue du potassium qui s'accumule dans les myocytes par un transport actif. Du fait de sa courte demi-vie, 75 sec, il permet des injections répétées dans un très court intervalle de temps et permet également de délivrer une dose relativement faible au patient.

## 2. Méthodologie

### 2.1 Objectif de l'étude

Ce travail consiste en une étude pilote monocentrique prospective portant sur l'exploration de la néo-angiogenèse physiologique liée au phénomène de réparation tissulaire, ceci par l'intermédiaire de l'imagerie de la distribution d'un traceur radiomarqué ligand des intégrines  $\alpha_v\beta_3$ : le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD.

Au moment de débiter ce travail, les seules données dont nous disposons sont des études réalisées chez l'animal, en particulier le rat, qui font état de la possibilité de quantifier l'angiogenèse au niveau cardiaque après un infarctus à l'aide du peptide RGD(4). Dans cette étude, un lien a pu être établi entre un défaut de perfusion et une augmentation des taux d'angiogenèse après un infarctus mesuré à l'aide d'un radiotracer contenant le même tripeptide que le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD.

Ces résultats sont corroborés par une autre étude réalisée chez le rat qui met également en évidence une corrélation entre l'hypoperfusion de la zone infarctée qui suit un événement ischémique myocardique et une augmentation des taux focaux de RGD en lien avec l'élévation de l'expression de  $\alpha_v\beta_3$  à l'immunohistochimie. Cette étude qui utilisait différents radiotraceurs contenant le peptide RGD, dont le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD, conclue que le peptide RGD couplé au marquage par le  $^{68}\text{Ga}$  permet, in vivo, de quantifier les taux d'intégrines exprimés et donc l'angiogenèse après un événement ischémique(5). A noter que le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD apparaît comme étant un des radiotraceurs contenant le peptide RGD le plus simple à produire et délivrant une dose de radiation plus faible que ceux marqués au  $^{18}\text{F}$ (6).

Les objectifs de cette étude sont les suivants :

1. Apporter une meilleure compréhension du processus de néoangiogenèse physiologique liée au phénomène de réparation tissulaire chez des patients pris en charge par le Service de cardiologie du CHUV pour infarctus subaigu ou infarctus « récurrent » pour lesquels un examen au  $^{82}\text{Rb}$  s'avère utile
2. Etudier le potentiel du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD pour l'évaluation de la néoangiogenèse physiologique liée au phénomène de réparation tissulaire chez des patients pris en charge par le Service de cardiologie du CHUV pour infarctus subaigu ou infarctus « récurrent » pour lesquels un examen au  $^{82}\text{Rb}$  s'avère utile
3. Evaluer le potentiel du PET cardiaque au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD comme examen permettant, à l'avenir et sur la base d'autres études, une meilleure évaluation et une meilleure prise en charge des patients se présentant avec une artère occluse.

### 2.2 Critères de jugement

Chaque patient bénéficiera d'une étude de routine par PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  prescrite par le cardiologue, suivie au cours du même examen d'un PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD propre à l'étude. Ces examens seront réalisés dans le Service de médecine nucléaire du CHUV. L'ensemble de la procédure, à savoir le PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  + le PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD, sera répétées à 2 ou 3 reprises selon le groupe auquel appartient le patient.

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

Les examens PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  et au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD seront d'abord analysés séparément puis les examens seront ré-analysés comparativement l'un à l'autre. Il s'agira de mettre en évidence l'association ou l'absence d'association entre perfusion, viabilité et angiogenèse par corrélation non paramétrique de Spearman.

### 2.2.2 Paramètres cibles

Les critères d'évaluation primaire pour chacune des techniques ont été définis en se basant sur la littérature.

En ce qui concerne les images PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$ , la mesure du flux a bien été étudiée dans une précédente étude réalisée dans le service de médecine nucléaire au CHUV. C'est ainsi qu'en se basant sur ce travail de thèse UNIL publié par M. Farhad (14) et autre étude réalisée à Boston par le Dr Sampson (12) que les paramètres cibles pour les images PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  ont été définis de la façon suivante : débit sanguin myocardique (MBF en mL/min/g) au repos et au stress; réserve de flux myocardique (MFR=MBF au stress/MBF au repos); différence de MBF entre le stress et le repos ( $\Delta\text{MBF}=\text{MBF}_{\text{stress}}-\text{MBF}_{\text{repos}}$ ). Une va dans

En ce qui concerne les images PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD, notre paramètre cible est l'indice de captation SUV (g/mL). Celui-ci a été défini en se basant sur une étude réalisée chez le rat qui utilisait un produit radiopharmaceutique proche du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD (4).

## 2.3 Justification de l'utilisation du $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD comme radiopharmaceutique chez l'homme

Le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD est formé d'un motif RGD analogue structural des ligands des intégrines  $\alpha_v\beta_3$ , et d'un motif de chélation NODAGA, sans activité propre et qui permet la liaison du  $^{68}\text{Ga}$ . De nombreuses études rapportent à ce jour l'utilisation du RGD marqué à l'aide de différentes associations nucléide-chélateur :  $^{18}\text{F}$ -Galacto,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA,  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA,  $^{111}\text{In}$ -DOTA.

La conjugaison du motif RGD avec différents couples nucléide-chélateur vise à déterminer l'association permettant d'obtenir le meilleur taux de fixation des lésions tout en limitant la dose d'irradiation délivrée au patient. A ce jour, il n'a été fait rapport d'aucun effet indésirable au cours des 3 heures suivant l'administration de RGD, quel que soit le motif nucléide-chélateur le marquant.

Par ailleurs, les études de biodistribution chez la souris ont montré un taux de fixation tumoral identique voir meilleur du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD comparativement au  $^{18}\text{F}$ -Galacto-RDG.

L'étude que nous avons réalisée chez la souris lors de la phase préclinique (étude de tolérance chez la souris suffisante avant les premières administrations d'un radiopharmaceutique chez l'homme) n'a montré aucun effet toxique pour une dose par poids administrée supérieure de 1000 fois à la quantité qui sera administrée à l'humain. Aux vues des études déjà publiées et des résultats de l'étude préclinique, la réalisation

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

d'une étude de toxicité chez l'humain n'est ni justifiée ni nécessaire (aucun effet pharmacologique n'est attendu d'une telle administration).

Néanmoins, l'administration  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD sera effectuée sous contrôle médical, avec un suivi d'au moins une heure 30 minutes après l'injection

Une étude de biodistribution et de dosimétrie réalisée dans le Service de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire du CHUV étudiant le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD montre une dose effective moyenne pour l'humain de 0.020mSv/MBq. Les organes recevant le plus de dose sont la vessie, les reins et l'intestin grêle avec des doses effectives de 0.088, 0.062 et 0.041 mGy/MBq respectivement (15).

### 2.4 Sélection des sujets

Il est prévu d'inclure des patients pris en charge par le Service de cardiologie du CHUV pour infarctus subaigu (>12h) ou infarctus « récurrent » pour lesquels un examen au  $^{82}\text{Rb}$  est indiqué. Nous avons prévu de former 3 groupes afin de voir s'il existe des différences dans le taux d'angiogenèse mesuré en fonction de la durée de l'ischémie et du traitement proposé au patient à savoir la réalisation ou non d'un geste de reperfusion. Voilà pourquoi il est prévu de former 3 groupes, à savoir :

1. Patients se présentant pour un infarctus subaigu ; examens réalisés 3 fois: 1 semaine, 1 mois et 3 mois après l'événement ischémique. A chaque fois un examen au  $^{82}\text{Rb}$  et au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD seront réalisés. Il s'agit de patients ne bénéficiant pas d'un geste de reperfusion.
2. Patients se présentant pour un infarctus subaigu ; examens réalisés 3 fois: 1 semaine, 1 mois et 3 mois après l'événement ischémique. A chaque fois un examen au  $^{82}\text{Rb}$  et au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD seront réalisés. Il s'agit de patients bénéficiant d'un geste de reperfusion 1 mois environ après l'événement ischémique décidé par le cardiologue sur la base d'un examen de la viabilité cardiaque.
3. Patients avec une occlusion ischémique chronique, dans tous les cas supérieure à 3 mois ; examens réalisés avant un geste de reperfusion et répétés 2 mois après celui-ci. Le geste de reperfusion est décidé par le cardiologue sur la base d'un examen de la viabilité cardiaque. A chaque fois un examen au  $^{82}\text{Rb}$  et au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD seront réalisés.

**2.4.1 Justification du nombre de patient** S'agissant d'une première étude dans le domaine (étude pilote), nous décidons d'inclure 15 patients par groupe soit un total de 45 patients (3x15). Il s'agit d'un nombre de patients habituel dans ce contexte. (Le nombre de patients pourra être revu à la baisse s'il s'avère que les données obtenues permettent d'obtenir le résultat escompté.) A noter que l'étude est prévue pour être réalisée sur une période de 24 mois.

### 2.5 Modalités de recrutement

Le protocole sera présenté au patient par le médecin cardiologue ou le spécialiste en médecine nucléaire, dans son service respectif. Les patients sélectionnés ont besoin d'un



## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

examen au  $^{82}\text{Rb}$  dans le cadre de leur suivi. Le protocole leur est présenté avant la réalisation de l'examen au  $^{82}\text{Rb}$  qui leur a été prescrit dans le cadre de leur maladie. En cas d'intérêt de la part du patient, le médecin présentera les feuilles « information au patient » et « consentement éclairé ». Le spécialiste en médecine nucléaire se chargera de la planification des examens PET/CT. Le consentement signé du patient sera recueilli au plus tard le jour du premier examen PET/CT.

### 2.5.1 Critères d'inclusion

Dans la mesure où il s'agit d'une étude pilote réalisée à un niveau local dans le service de médecine nucléaire du CHUV, nous avons décidé de limiter la recherche de sujets aux patients se présentant au service de cardiologie du CHUV pour un infarctus subaigu ou chronique du myocarde, ces cas de figures étant des prérequis de l'étude.

L'étude nécessitant de nombreux déplacements sur le site du CHUV, nous avons décidé de ne proposer l'étude qu'à des patients disposant d'un certain niveau d'autonomie raison pour laquelle nous avons défini une limite d'âge inférieure ou égale à 85 ans et un indice de Karnofsk supérieur ou égal à 80%. Cela permet également de ne pas faire reporter la charge des déplacements sur les soignants ou la famille des patients. De plus, cela augmente la probabilité que le patient à qui l'étude est présentée dispose de sa capacité de discernement. En effet, le dernier critère d'inclusion est un formulaire de consentement signé ce qui est une procédure habituelle dans toute recherche sur l'être humain. Le patient doit pouvoir signer ce formulaire après avoir pris connaissance des modalités et des contraintes de l'étude.

- *Age  $\leq$  85 ans*
- *Indice de Karnofsky :  $\geq$  80%*
- *Patients se présentant au service de cardiologie du CHUV pour infarctus subaigu ou une ischémie chronique du myocarde*
- *Formulaire de consentement signé*

### 2.5.2 Critères d'exclusion

Le premier critère d'exclusion découle de l'obligation éthique d'obtenir un formulaire de consentement signé par le patient ce qui demande de la part de celui-ci d'avoir sa capacité de discernement. Une absence de discernement pour signer le formulaire de consentement est donc un critère d'exclusion à toute étude.

Comme toute administration de radioactivité, sauf justification ce qui n'est pas le cas de la présente étude, la grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Dans la mesure où la présente étude nécessite de passer dans un PET/CT, machine qui peut déclencher une attaque de panique chez les patients claustrophobes, ces derniers sont donc exclus de la présente étude. Il s'agit d'une procédure habituelle dans l'utilisation de cet appareil dans les études.

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

Nous avons également décidé de limiter notre étude aux adultes, raison pour laquelle les patients de moins de 18 ans sont exclus.

Le dernier critère d'exclusion est la contre-indication majeure à l'administration d'adénosine à savoir l'asthme et un épisode de STEMI de moins de 48h. Il s'agit là aussi d'une procédure habituelle lors d'administration d'adénosine lors d'un PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$ .

- Absence de discernement pour signer le formulaire de consentement
- Grossesse, allaitement
- Claustrophobie
- Age <18 ans
- Contre-indication majeure à l'administration d'adénosine (asthme, STEMI <48h)

### 2.6 Déroulement de l'étude et investigations prévues

Cette étude se déroulera au sein du Service de médecine nucléaire du CHUV en collaboration avec le Service de cardiologie du CHUV. Chaque patient bénéficiera d'une étude de routine par PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  prescrite par le cardiologue, suivie au cours du même examen d'un PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD propre à l'étude. Les patients seront recrutés parmi les patients vus en cardiologie pour infarctus subaigu ou ischémie chronique et pour lesquels un examen au  $^{82}\text{Rb}$  est indiqué.

Cette étude se tiendra sur une période d'environ 24 mois. Ce chiffre est obtenu en se basant sur le nombre de patients qui entrent au CHUV en cardiologie pour un infarctus subaigu ou une occlusion ischémique chronique ainsi que sur l'observation habituelle du temps nécessaire pour réaliser une étude telle que celle-ci dans les services concernés. Dans ce contexte, le délai de 24 mois nous a semblé adapté.

#### 2.6.1 $^{82}\text{Rb}$ PET/CT

Chaque étude PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  comprend deux acquisitions centrées sur le cœur qui se déroulent comme suit : injection intraveineuse de 700MBq de  $^{82}\text{Rb}$  pour un patient de 70 kg (à raison de 10MBq/kg) suivie d'une acquisition au repos et injection intraveineuse de 700MBq de  $^{82}\text{Rb}$  suivie d'une acquisition au cours d'un stress myocardique pharmacologique par adénosine (perfusion de 140 $\mu$ /kg/min pendant 6 min.) selon les recommandations EANM/ESC (16) pour l'imagerie de perfusion myocardique en cardiologie nucléaire et les recommandations ASNC (17) pour les procédures de cardiologie nucléaire. Un CT sera acquis en début et en fin d'étude pour corriger l'atténuation et pour la coregistration des images.

La durée totale de l'examen PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  est de maximum 1h.

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

### 2.6.2 $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD PET/CT

Une acquisition précoce (<10 minutes) corps entier sera réalisée après l'injection intraveineuse de 200 MBq de  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD, suivie une heure après d'une seconde acquisition corps entier. Un CT basse dose sera acquis pour corriger l'atténuation et pour la coregistration des images. Durant l'examen, la pression artérielle, la fréquence cardiaque et un électrocardiogramme (ECG) sont enregistrés à 1 minute d'intervalle.

La durée totale de l'examen PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD  $^{82}\text{Rb}$  est de maximum 1h30.

*Note : Les images acquises durant ces examens seront évaluées par un médecin spécialiste en médecine nucléaire et par un radiologue et donneront lieu à un rapport écrit. Dans le cas improbable où une anomalie suspecte serait découverte, elle serait reportée directement au cardiologue (Dr Olivier Muller) et au médecin traitant du patient.*

### 2.7 Déroulement de l'étude

Après inclusion d'un patient dans l'étude, les mesures de précautions suivantes seront prises, en accord avec les critères d'exclusion pré-cités:

- Réalisation systématique d'un test de grossesse chez toute femme en âge de procréer, y compris celles prenant une contraception. Le test de grossesse sera réalisé par stick urinaire immédiatement avant chaque séance PET/CT ( $^{82}\text{Rb}$  suivi du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD)

### 2.8 Analyse des images

Les images acquises durant ces examens seront évaluées par un médecin spécialiste en médecine nucléaire et par un radiologue et donneront lieu à un rapport écrit. Dans les cas improbables où une anomalie suspecte serait découverte, elle serait reportée directement au cardiologue (Dr Olivier Muller) et au médecin traitant du patient comme le veut la procédure habituelle dans ce genre d'études.

Les examens PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  et au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD seront d'abord analysés séparément puis les examens seront ré-analysés comparativement l'un à l'autre selon les modalités décrites dans l'analyse statistique.

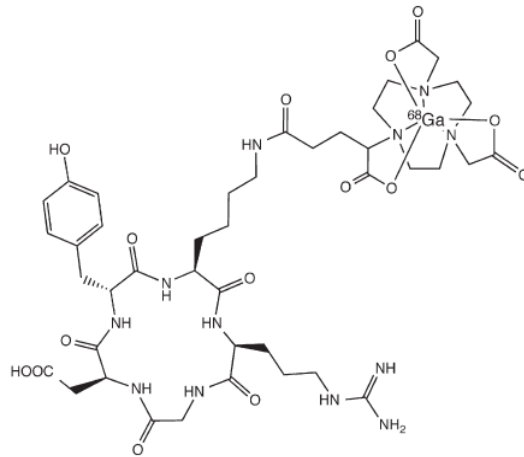
Les paramètres évalués ont été choisis en se basant sur la littérature comme décrit précédemment (2.2.2.) et sont les suivants:

- Sur les images PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  : débit sanguin myocardique (MBF en mL/min/g) au repos et au stress; réserve de flux myocardique (MFR=MBF au stress/MBF au repos); différence de MBF entre le stress et le repos ( $\Delta\text{MBF}=\text{MBF}_{\text{stress}}-\text{MBF}_{\text{repos}}$ ).
- Sur les images PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD : Indice de captation SUV (g/mL).

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

### 2.9 $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD

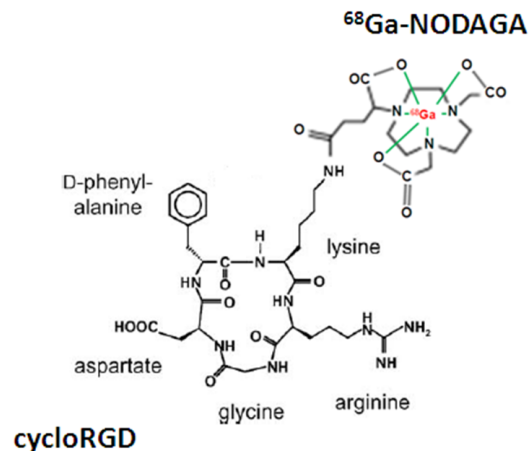
Le NODAGA-RGD correspond à la conjugaison du penta-peptide cyclique cRGD cyclo(-Arg(Pbf)-Gly-Asp(OtBu)-DTyr-Lys-) avec le chélateur NODAGA(*t*Bu)<sub>3</sub>-(1-(1-carboxy-3-carbo-*tert*-butoxypropyl)-4,7-(carbo-*tert*-butoxyméthyl)-1,4,7-triazacyclononane). Le motif cycloRGD est identique pour l'ensemble des analogues utilisés à ce jour chez l'humain qu'il s'agisse de traceurs d'imagerie comme le  $^{18}\text{F}$ -Galacto-RGD ou de molécules thérapeutiques comme le cilengitide cyclo(RGDf(NMe)V) (0.5-2g, soit 100'000 fois plus que la quantité administrée à but diagnostique de 20µg). Aucun effet indésirable n'a été rapporté à ce jour au cours des 3 heures suivant la perfusion des traceurs contenant le motif cycloRGD liant les intégrines  $\alpha_v\beta_3$ . Les études sur le  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD ont montré une élimination rapide urinaire avec 49.2±29.1% de l'activité injectée au niveau vésical à la 72 min post-injection.



Le motif NODAGA appartient à la famille des agents chélateurs bifonctionnels dérivés du NOTA. Il a été synthétisé la première fois par Eisenwiener et al, à Bâle, et permet la liaison d'une part à un radionucléide (le  $^{68}\text{Ga}$  par exemple) et d'autre part à un ligand (le penta peptide cycloRGD par exemple). A ce jour il n'a été rapporté aucun effet indésirable directement imputé aux agents chélateurs bifonctionnels comme le DTPA, DOTA, TETA, NOTA ou leurs dérivés.

Le peptide cycloRGD-NODAGA (de qualité GMP) sera marqué par le  $^{68}\text{Ga}$  issu de la décroissance du  $^{68}\text{Ge}$ , et produit par élution d'un générateur aux normes GMP sur site pour former le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-cRGD qui sera administré au patient.

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques



Afin de confirmer l'innocuité de l'administration du NODAGA-RGD, ceci malgré les études précédemment publiées, une étude préliminaire de toxicologie a été réalisée chez la souris avant son administration aux patients inclus dans l'étude. Au total, 5 souris adultes femelles de 25-28g ont reçu une injection de 0.33mg/kg (10µg/30g) de NODAGA-RGD, soit 1000 fois la dose/poids qui sera administrée à chaque patient (20µg/60kg). Ces souris ont ensuite été observées et pesées quotidiennement pendant 2 mois, au bout desquels 100% des souris étaient toujours en vie avec une courbe de croissance régulière (35-45g) et étaient indemnes d'effet secondaire majeur ou de pathologie après l'examen macroscopique (18).

Aux vues des études déjà publiées et des résultats de l'étude préclinique qui n'a montré aucun signe d'intolérance pour une quantité administrée 1000 fois supérieure à la quantité qui sera administrée à l'humain, la réalisation d'une étude de toxicité chez l'humain n'est ni justifiée ni nécessaire (aucun effet pharmacologique n'est attendu à la dose administrée de 20µg). A ce jour, bien qu'il n'ait été fait aucun rapport d'effet indésirable au cours des 3 heures suivant l'administration de son analogue <sup>18</sup>F-galacto-RGD chez plus de 100 patients, ou suivant l'administration de RGD, quel que soit le motif nucléide-chélateur le marquant, l'administration du <sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD sera effectuée sous contrôle médical strict. La fréquence cardiaque et la pression artérielle seront surveillées durant la perfusion de <sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD. Les effets secondaires éventuels seront recueillis et notés dans le cahier d'observation du patient (CRF). Les effets secondaires graves, inattendus et définitivement liés au radiopharmaceutique (« SUSARs ») feront l'objet d'une déclaration individuelle à la commission d'éthique, à SwissMedic et l'OFSP selon les prescriptions en vigueur.

### 2.10 Médicaments et Dosimétrie

#### Médicaments

Le <sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD sera administré à la posologie de 200MBq en une injection intraveineuse unique par patient avant réalisation des images. Cette posologie est celle qui est rapportée dans la littérature pour d'autres traceurs de la même famille administrés à l'humain comme le <sup>18</sup>F-Galacto-RGD. Cette posologie sera identique pour tous les patients,

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

quelle que soit leur morphologie, sans incrément de dose possible en cas de patient en surpoids. L'administration du radiotracer suivra les contre-indications listées dans les critères d'exclusion de l'étude

Les études de biodistribution ont montré un taux de fixation tumoral identique voire meilleur du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD comparativement au  $^{18}\text{F}$ -Galacto-RDG ceci tout en permettant une dose délivrée au patient moindre du fait de la demi-vie physique plus courte du  $^{68}\text{Ga}$  (68 min) par rapport au  $^{18}\text{F}$  (110 min). Ainsi, comparativement aux études préalablement publiées, l'administration de 200MBq de  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD devrait permettre d'obtenir un meilleur taux de fixation des lésions tout en limitant l'irradiation du patient.

La dosimétrie du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD réalisée dans le protocole 80/10 a été effectuée chez 5 patients de sexe masculin. Les activités respectives présentes au niveau des différents organes d'intérêt ont fait l'objet d'un traitement avec le logiciel de référence OLINDA. Ainsi, la dose effective délivrée au cours de l'injection de  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD a été estimée à 17 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  chez l'homme et 21 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  chez la femme, moindre que celle délivrée au cours d'une injection de  $^{18}\text{F}$ -Galacto-RGD à 18.7 $\pm$ 2.4 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  ou 19 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  basée sur l'utilisation de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

La dosimétrie réalisée dans le cadre de l'étude 2012DR10003 auprès des 5 premiers patients a montré une dosimétrie de 4mSv pour une dose injectée de 200 MBq.

### Dosimétrie

Les études initiales de biodistribution chez des souris avec tumeur implantée ont montré que les taux de fixation à 1h pour le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD (11) étaient de 1.5 %ID/g au niveau tumoral et de 0.18 %ID/g au niveau sanguin, correspondant à un ratio tumeur/sang de 8.3, meilleur que le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-RGD qui permettait d'obtenir des valeurs respectives de 3.1%/g au niveau tumoral, 0.72%/g au niveau sanguin et un ratio tumeur/sang de 4.3 et que le  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-RGD qui permettait d'obtenir un taux de fixation à la tumeur de 1.4%ID/g. Par ailleurs, les études de dosimétries réalisées ont montré que la dose effective reçue était de 5.2 $\pm$ 1.4 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  avec le  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-RGD (19).

Afin de déterminer la dose effective qui sera délivrée chez l'homme, nous avons réalisé une étude de biodistribution chez la souris saine (n=12, 3 souris/temps, temps=10 min, 30 min, 60 min, 90 min) qui a montré que la dose effective extrapolée à l'homme selon OLINDA a été estimée à 14  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  de  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD injecté correspondant à une dose effective de 2.8 mSv pour une activité injectée de 200 MBq. Afin de confirmer ces données, une vérification de cette dosimétrie a été réalisée chez les premiers patients inclus dans l'étude intitulée « Evaluation multimodale de la plaque athéromateuse inflammatoire par imagerie PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD,  $^{18}\text{F}$ -FDG, IRM et US » (Réf. CE 80/10 et Réf. Swissmedic 2012DR10003) et sera également réalisée dans l'étude intitulée « Intérêt du PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD pour l'évaluation de la néoangiogenèse tumorale » (Réf. CE 220/12, en cours de soumission auprès de Swissmedic). Cette étude de dosimétrie comprend une acquisition corps entier qui sera effectuée à trois temps espacés d'une heure. Chez ces mêmes 5 premiers patients volontaires, un comptage sera effectué sur 5 échantillons sanguins de 2ml chacun prélevés 5, 15, 30, 60 et 120 minutes après l'injection du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD.

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

La dose effective reçue par patient due à l'injection de  $^{82}\text{Rb}$  est de  $1.11\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ , ce qui correspond à une dose de  $0.77\text{ mSv}$  pour une activité injectée de  $700\text{ MBq}$  pour un patient de  $70\text{ kg}$ . Chaque examen PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  comprenant deux injections de  $700\text{ MBq}$  (acquisition d'images au repos et acquisition d'images sous stress), cela correspond à une dose effective de  $1.54\text{ mSv}$ .

La dose effective de  $^{68}\text{Ga-NODAGA-RGD}$  est de  $4\text{ mSv}$  pour une activité injectée de  $200\text{ MBq}$ .

Ainsi, outre la dose d'irradiation correspondant au PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  prescrit par le cardiologue, s'élevant à  $1.54\text{ mSv}$ , le patient sera exposé à une dose d'irradiation supplémentaire de  $4.0\text{ mSv}$  correspondant au PET/CT prévu par la participation au présent protocole. Cela représente une dose globale de  $5.54\text{ mSv}$  pour un set de deux examens. À titre comparatif, la dose moyenne d'irradiation naturelle reçue annuellement en Suisse s'élève à  $3.4\text{ mSv}$  et la dose annuelle légalement admissible chez les personnes exposées professionnellement aux radiations, comme les radiologues s'élève à  $20\text{ mSv}$ .

Les patients des groupes 1 et 2 auront 3 sets d'examens (à 1 semaine, 1 mois et 3 mois après l'événement ischémique) tandis que les patients du groupe 3 auront 2 sets d'examens (avant reperfusion et à 2 mois):

| Examen                           | Caractéristiques                     | Dose effective mSv | % de la dose totale |
|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------|
| $^{82}\text{Rb}$                 | 2 x 700 MBq = 1400MBq                | 1.54               | 25                  |
| 2 CT de correction d'atténuation | 120 kV, 10 mA, CTDI 4.54 mGy ; 1 pas | 0.34               | 6                   |
| $^{68}\text{Ga-NODAGA-RGD}$      | 200 MBq                              | 4.0                | 66                  |
| CT de localisation               | 120 kV, 10 mA, CTDI 4.54 mGy ; 1 pas | 0.17               | 3                   |
| Total                            |                                      | 6.05               | 100                 |

Tableau récapitulatif de doses totales par groupe de patients :

|  |           |
|--|-----------|
| Patients groupe 1 participant à l'entièreté de l'étude (3 séries de 2 examens) | 18.15 mSv |
| Patients groupe 2 participant à l'entièreté de l'étude (3 séries de 2 examens) | 18.15mSv  |
| Patients groupe 3 participant à l'entièreté de l'étude (2 séries de 2 examens) | 12.10 mSv |

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

### 2.11 Surveillance médicale et rôle du personnel infirmier

Le jour de l'examen PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  et  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD, les participants à l'étude seront suivis selon la procédure habituelle du service de prise en charge des patients hors-étude.

Les participants ayant réalisé cet examen pourront contacter à tout moment le médecin nucléaire de garde en cas de suspicion d'effet secondaire post-injection. Ces effets secondaires éventuels seront répertoriés et notés dans le cahier d'observation du patient (CRF) de même que ceux répertoriés au cours du suivi par le médecin oncologue en charge du patient

Aucun travail en sus des activités habituelles n'est prévu pour le personnel infirmier.

### 2.12 Evaluation des risques

L'administration de  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD n'introduit pas de risque majeur ou d'effet secondaire grave prévisible, tout comme la réalisation des deux examens PET/CT qui entraînera une exposition supplémentaire aux radiations de 6.05 mSv équivalente à celle d'un scanner du thorax.

Les participants à cette étude n'auront pas de bénéfices directs liés à la réalisation de l'examen PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD. Cet examen ne sera pas décisionnel vis-à-vis de l'indication à un traitement.

En ce qui concerne l'examen PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$ , les participants à cette étude auront le bénéfice direct attendu lié à la réalisation de cet examen, comme s'ils l'avaient eu hors-étude. Les résultats de cet examen pourront participer à la modification de la prise en charge du patient selon les recommandations en vigueur.

Nous avons particulièrement veillé à ce que l'information donnée au patient à travers le formulaire comporte ces informations de façon claire et compréhensible. Cette procédure est semblable aux autres protocoles réalisés dans le Service de médecine nucléaire au CHUV.

### 2.13 Traitement des données personnelles

La gestion des données comporte l'inscription des données du patient dans le cahier d'observation (CRF) la codification des coordonnées des patients se faisant de la façon suivante : initiales des nom et prénom suivies du numéro d'inclusion du patient dans l'étude attribué de manière chronologique. L'année de naissance du patient apparaît également dans le CRF. L'archivage des données d'imagerie sous forme électronique sur le PACS du CHUV et sur CD-ROM. Les documents papiers seront conservés, dans des classeurs dans une armoire fermée à clé, pour une période de 10 ans après la fin de l'étude.



## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

Toute la collecte, l'évaluation et documentation de cette étude sera faite par du personnel médical (médecins, techniciens, physiciens) soumis au secret médical et seront traitées de manière confidentielle.

L'ensemble des données originales recueillies sera consultable par les membres habilités de la commission d'éthique et des autorités compétentes (Swissmedic, OFSP) dans le cadre de visites d'inspection. Aucune donnée ne sera transmise à l'extérieur

### 2.14 Financement et rétribution

Nous avons particulièrement veillé à ce que la motivation de participer à cette étude ne soit pas une raison financière dans la mesure où le patient ne retire aucun bénéfice de sa participation à la présente étude comme cela lui est expliqué de façon claire dans le document d'information au patient.

Cependant, nous sommes conscients que la participation à cette étude représente un investissement personnel notamment financier lors des déplacements, raison pour laquelle, il est prévu un dédommagement du patient pour sa participation à ce protocole sous la forme d'une carte de parking ou sous forme de remboursement des frais de transports publics sur base de justificatifs.

## 3. Résultats

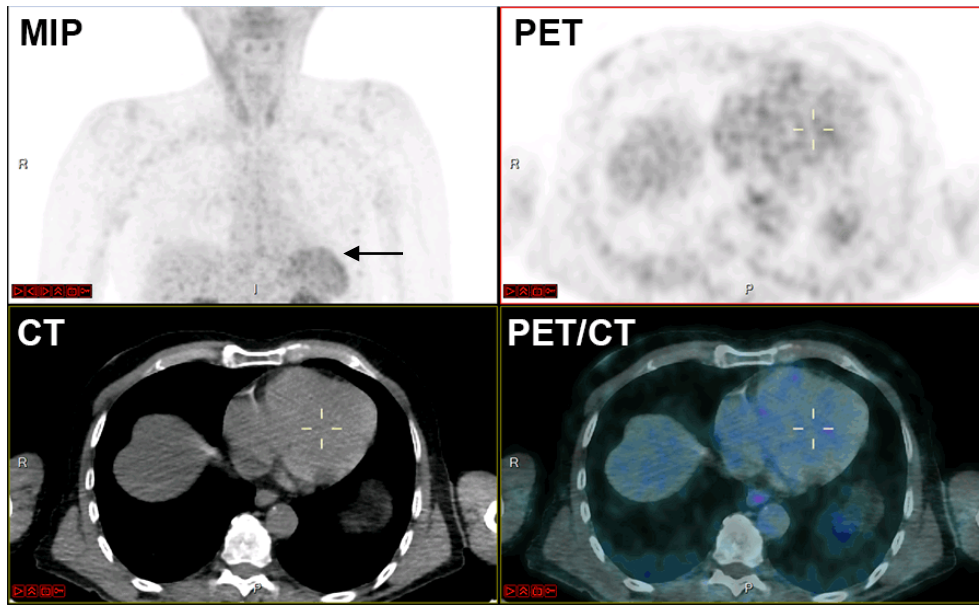
A l'heure du dépôt de ce document, les résultats obtenus sont la soumission d'un premier protocole à la CER (réception le 29.10.2014) ainsi que les documents correspondants pour Swissmedic et l'OFSP fin octobre 2014.

Depuis la soumission, la CER et Swissmedic nous ont chacun retourné leurs questions et les réponses sont en cours de rédaction à l'heure actuelle.

Les documents soumis ainsi que les premières questions reçues de la part de la CER et de Swissmedic se trouvent en annexe.

Cependant, un précédent protocole réalisé au CHUV utilisant le même radiotracer à savoir le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD mais dans une autre indication, a permis d'obtenir une image de la distribution du radiotracer dans le myocarde d'un patient sans infarctus connu (**Figure 1**).

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques



**Figure 1.** Image de la distribution du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD chez un patient avec maladie cardiovasculaire, mais sans infarctus connu réalisé dans le Service de médecine nucléaire dans le cadre d'un autre protocole (athérosclérose carotidienne, On note l'absence de captation du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD dans le myocarde sain de ce patient (flèche) montrant l'absence d'angiogenèse et un bruit de fond très bas présumant une détection sensible de l'angiogenèse lorsque des patients avec infarctus seront inclus (tiré de la publication (20)).

### 4. Discussion

Plusieurs raisons peuvent être émises quant au fait qu'il nous a été impossible d'inclure le moindre patient dans l'étude au cours de ce travail de Master.

La première est que nous n'avons pas anticipé l'entrée en vigueur de la nouvelle loi relative à la recherche sur l'être humain et ces conséquences. En effet, ce travail de recherche ne peut pas bénéficier de la procédure simplifiée mise en place par la commission d'éthique et de recherche du canton de Vaud pour les travaux de Master. Or, il se trouve que suite à l'entrée en vigueur de cette nouvelle loi, l'ensemble de la procédure a été revue. Cela concerne surtout les documents nécessaires à la soumission. Alors que la très grande majorité de la rédaction du protocole pour la CER était faite fin 2013, la mise à disposition de nouveaux documents obligatoires pour une soumission a demandé un effort de travail supplémentaire nécessitant de reprendre tout ce qui avait été rédigé et de l'adapter aux nouvelles exigences et aux nouveaux documents de la CER. De plus, la soumission à l'OFSP et à Swissmedic doit maintenant être faite conjointement à celle de la CER ce qui a introduit un délai supplémentaire.

Une deuxième difficulté a résidé dans la coordination des différents intervenants. En effet, pour certaines questions liées à la dosimétrie, l'obtention de documents officiels, d'informations et les corrections notamment, il m'a été nécessaire de demander la participation d'autres personnes. Pour des questions pratiques, les prises de contacts ont été essentiellement effectuées par e-mail. Malheureusement, il était parfois difficile d'avancer sans obtenir certains des éléments demandés, ce qui a parfois eu comme

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

conséquence d'introduire des délais dans la rédaction du protocole destiné à la CER ce qui a eu comme conséquence de faire basculer la soumission du protocole en 2014 sous la nouvelle loi.

De plus, il s'agissait pour moi de ma première rédaction d'un protocole destiné à une CER. Le fait de ne pas pouvoir bénéficier de la procédure simplifiée permise par la CER pour les travaux de Master m'a compliqué la tâche. J'ai été directement confronté à la rédaction d'un protocole classique avec l'obligation de devoir en plus demander des autorisations à Swissmedic et à l'OFSP à un moment où les personnes m'aidant dans cette rédaction découvraient elles aussi les nouveaux documents et les nouvelles procédures.

Néanmoins, et malgré les difficultés rencontrées, j'ai appris à rédiger et à soumettre un protocole pour la CER en me conformant aux exigences de celle-ci. Je me suis également familiarisé avec les procédures nécessaires aux demandes d'autorisation à faire à l'OFSP et à Swissmedic.

A cela, s'ajoute les nouvelles connaissances que j'ai acquises à travers la lecture de la littérature scientifique dans les domaines de la médecine nucléaire et de la cardiologie, principalement sur l'utilisation du PET/CT et les infarctus du myocarde qu'ils soient subaiguës ou de type OCT.

En ce qui concerne l'objectif de l'étude, celui-ci est d'apporter une meilleure compréhension du processus physiopathologique de l'ischémie du myocarde et plus particulièrement de l'évolution de l'angiogenèse lors de ce processus pathologique.

Les résultats auxquels nous nous attendons sont les suivants. Chez les patients se présentant pour un infarctus subaigu du myocarde nous mettrons probablement en évidence un pic de détection de l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  lors de la première mesure puis une diminution des valeurs au fil des mois. En ce qui concerne les patients se présentant pour une occlusion totale chronique (pour rappel le temps d'ischémie du myocarde est inconnu mais supérieur à 3 mois par définition) le profil sera à priori différent et le niveau d'intégrine pourrait s'atténuer avec la réouverture de l'occlusion.

A noter que cette hypothèse de résultats découle de la lecture de la littérature présentée dans ces pages et plus particulièrement dans l'introduction qui montre que chez l'animal la mesure de l'angiogenèse cardiaque par PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD est possible et correspond bien à des zones infarctées lors d'un événement ischémique.

La plus-value escomptée de ce travail est une meilleure compréhension du phénomène d'angiogenèse dans l'infarctus subaigu et dans les lésions chroniques, et à plus long terme dans le cadre d'autres études une meilleure évaluation et une meilleure prise en charge thérapeutique d'un patient avec une artère coronaire occluse dans la mesure où cela représente encore aujourd'hui un défi pour le cardiologue.

Ce travail se poursuivra jusqu'à l'obtention de l'ensemble des données que nous souhaitons obtenir au début de la réalisation du protocole et donnera lieu à la réalisation d'une publication lorsque l'ensemble des résultats et leur analyse seront disponibles.

## **5. Remerciements**

J'adresse mes plus sincères remerciements à mon tuteur, le Pr John Prior ainsi qu'à mon co-tuteur, le Dr Olivier Muller pour m'avoir proposé ce travail dans un domaine qui m'intéresse tout particulièrement ainsi que pour leur aide et leur soutien dans la réalisation de ce travail.

Je tiens également à remercier Mme Christine Geldhof sans qui la rédaction des documents soumis aux divers organismes n'aurait été possible ainsi que le Dr Periklis Mitsakis pour sa précieuse relecture de ces documents.

## **6. Annexes**

- 1/ Protocole soumis à la Commission cantonale d'Éthique de la Recherche sur l'être humain
- 2/ Formulaire Swissmedic
- 3/ Formulaire OFSP
- 4/ Décision de la Commission cantonale d'Éthique de la Recherche sur l'être humain
- 5/ Décision Swissmedic

## 7. Bibliographie

1. OMS | Maladies cardio-vasculaires [Internet]. WHO. [cité 3 mars 2013]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/index.html>
2. OMS | Statistiques sanitaires mondiales 2012 [Internet]. WHO. [cité 3 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2012/fr/index.html](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/fr/index.html)
3. Frangos C, Noble S, Noble J, Bilodeau L. [Chronic total occlusion: the last frontier of the interventional cardiology?]. *Rev Med Suisse*. 30 mai 2007;3(113):1392-4, 1396-8.
4. Menichetti L, Kusmic C, Panetta D, Arosio D, Petroni D, Matteucci M, et al. MicroPET/CT imaging of  $\alpha\beta_3$  integrin via a novel 68Ga-NOTA-RGD peptidomimetic conjugate in rat myocardial infarction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. :1-10.
5. Laitinen I, Notni J, Pohle K, Rudelius M, Farrell E, Nekolla SG, et al. Comparison of cyclic RGD peptides for  $\alpha\beta_3$  integrin detection in a rat model of myocardial infarction. *EJNMMI Research*. 11 mai 2013;3(1):38.
6. Knetsch PA, Petrik M, Griessinger CM, Rangger C, Fani M, Kesenheimer C, et al. [68Ga]NODAGA-RGD for imaging  $\alpha\beta_3$  integrin expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 juill 2011;38(7):1303-12.
7. Deshayes E, Dunet V, Rüegg C, Prior JO. Imagerie de la néoangiogenèse en médecine nucléaire. *Médecine Nucléaire*. oct 2012;36(10):619-26.
8. Sherif HM, Saraste A, Nekolla SG, Weidl E, Reder S, Tapfer A, et al. Molecular Imaging of Early  $\alpha\beta_3$  Integrin Expression Predicts Long-Term Left-Ventricle Remodeling After Myocardial Infarction in Rats. *J Nucl Med*. 1 févr 2012;53(2):318-23.
9. Kramer CM, Sinusas AJ, Sosnovik DE, French BA, Bengel FM. Multimodality Imaging of Myocardial Injury and Remodeling. *Journal of Nuclear Medicine*. 15 avr 2010;51(Supplement\_1):107S-121S.
10. Ms JD, PhD LMR, PharmD MA, Ms GP, PhD EP, PhD AB, et al. In vivo molecular imaging of myocardial angiogenesis using the  $\alpha\beta_3$  integrin-targeted tracer 99mTc-RAFT-RGD. *J Nucl Cardiol*. 1 juin 2010;17(3):435-43.
11. Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, Aschoff P, Bihl H, Razbash AA, et al. Processing of generator-produced 68Ga for medical application. *J Nucl Med*. oct 2007;48(10):1741-8.
12. Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic Accuracy of Rubidium-82 Myocardial Perfusion Imaging With Hybrid Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Detection of Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 13 mars 2007;49(10):1052-8.

## Angiogenèse par PET cardiaque dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques

13. Joffre F, Guéret P. Imagerie en coupes du coeur et des vaisseaux: Compte rendu des 4es rencontres de la SFC et de la SFR, Paris, 24 et 25 mars 2011. Springer Science & Business Media; 2011. 218 p.
14. Farhad H, Dunet V, Bachelard K, Allenbach G, Kaufmann PA, Prior JO. Added prognostic value of myocardial blood flow quantitation in rubidium-82 positron emission tomography imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. déc 2013;14(12):1203-10.
15. Gnesin S, Mitsakis P, Kosinski M, Baechler S, Buchegger F, Prior J. Biodistribution and radiation dosimetry of <sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGDyK in humans: A first whole-body PET/CT study. *Society of Nuclear Medicine Annual Meeting Abstracts*. 5 janv 2014;55(Supplement 1):52.
16. Hesse B, Tägil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos C, Bardiés M, Bax J, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2005;32(7):855-97.
17. Leppo JA. Seventh annual Mario S. Verani, MD Memorial Lecture: « ASNC and integrating cardiac imaging ». *J Nucl Cardiol*. avr 2009;16(2):184-92.
18. Buchegger F, Viertl D, Baechler S, Dunet V, Kosinski M, Poitry-Yamate C, et al. <sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGDyK for  $\alpha v\beta_3$  integrin PET imaging: Preclinical investigation and dosimetry. *Nuklearmedizin*. 11 oct 2011;50(6):225-33.
19. Kim JH, Lee JS, Kang KW, Lee H-Y, Kim T-Y, Jeong JM, et al. Radiation dosimetry of <sup>68</sup>Ga-NOTA-RGD, PET agent for angiogenesis imaging in humans. *Society of Nuclear Medicine Annual Meeting Abstracts*. 5 janv 2009;50(Supplement 2):446.
20. Prior JO, Farhad H, Muller O. Multimodality Imaging in Ischemic Cardiomyopathy. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2014;7:9285.