



HAL
open science

Apport de la pharmacocinétique de population à l'analyse des données de radiotraceurs en oncologie

Marie Lambert

► To cite this version:

Marie Lambert. Apport de la pharmacocinétique de population à l'analyse des données de radiotraceurs en oncologie. Pharmacologie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2023. Français. NNT : 2023TOU30173 . tel-04347697

HAL Id: tel-04347697

<https://theses.hal.science/tel-04347697v1>

Submitted on 15 Dec 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par
Marie LAMBERT

Le 26 septembre 2023

Apport de la pharmacocinétique de population à l'analyse des données de radiotraceurs en oncologie

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **PHARMACOLOGIE**

Unité de recherche :

CRCT - Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse

Thèse dirigée par

Étienne CHATELUT et Lawrence DIERICKX

Jury

M. Pascal ODOU, Rapporteur

M. Philippe GARRIGUE, Examinateur

Mme Anne-Sophie SALABERT, Examinatrice

M. Etienne CHATELUT, Directeur de thèse

M. Lawrence DIERICKX, Co-directeur de thèse

M. Antonin SCHMITT, Président

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Antonin Schmitt,

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon manuscrit, ainsi que pour vos commentaires pertinents qui participeront à faire évoluer ces travaux. C'est un honneur de vous compter en tant que rapporteur et parmi les membres de ce jury. Veuillez trouver ici la marque de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Pascal Odou,

Je vous remercie d'avoir accepté d'examiner mon travail en tant que rapporteur, ainsi que pour vos commentaires pertinents qui participeront à faire évoluer ces travaux. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Philippe Garrigue,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ces travaux en tant qu'examineur. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

Madame la Docteur Anne-Sophie Salabert,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ces travaux en tant qu'examinatrice. Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon Directeur de thèse, Monsieur le Professeur Etienne Chatelut,

Je vous remercie pour votre implication dans ce travail de thèse mais également dans mon cursus depuis la PACES jusqu'à la thèse de sciences. Merci de m'avoir fait découvrir la pharmacocinétique et de m'avoir permis d'approfondir ce domaine. La diversité des travaux sur laquelle j'ai pu travailler dans votre laboratoire a été une richesse pour moi et j'ai pu énormément apprendre grâce à vous. J'admire vos compétences et votre rigueur scientifique. Soyez assuré de ma plus haute estime.

A mon co-Directeur de thèse, Monsieur le Docteur Lawrence Dierickx,

Je vous remercie d'avoir co-encadré ce travail de thèse et de l'implication que vous avez eu dans son avancement. Merci d'avoir pris le temps de m'expliquer les rouages et les subtilités de la médecine nucléaire. J'ai apprécié travailler avec vous, vous avez toujours su vous rendre disponible. Trouvez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres de mon comité de thèse, Madame la Docteur Alicja Puszkiet et Monsieur le Professeur Benjamin Guillet,

Je vous remercie de votre contribution à mon comité de suivi de thèse. Vos conseils pertinents sur la modélisation pharmacocinétique et la radiopharmacie m'ont été d'une grande utilité dans l'accomplissement de ce travail.

Au service de médecine nucléaire et de radiopharmacie de l'IUCT Oncopole :

Je tiens à remercier toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à l'élaboration des différents projets sur le ^{177}Lu -Dotatate et tout particulièrement :

Madame la Docteur Séverine Brillouet,

Je vous remercie pour votre aide et pour m'avoir partagé vos connaissances sur le ^{177}Lu -Dotatate. Sans vous, ces travaux n'auraient pas vu le jour. Un grand merci également pour votre bienveillance au quotidien, pour vos bons conseils autant scientifiques que personnels. C'est un réel plaisir de travailler à vos côtés. Trouvez ici la marque de ma profonde gratitude.

Madame la Docteur Delphine Vallot, Madame la Docteur Lavinia Vija et Séléna Pondard,

Merci pour votre implication dans ces travaux et pour vos explications notamment sur les techniques et logiciels de dosimétrie. Votre aide m'a été précieuse. Ce fut un réel plaisir de collaborer avec vous.

Monsieur le Professeur Frédéric Courbon,

Je vous remercie pour vos conseils scientifiques toujours avisés, et pour votre confiance dans les différents projets sur le ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Soyez assuré de ma plus haute estime.

Au service de néphro-pédiatrie et au service de radiopharmacie du CHU de Purpan :

Je tiens à remercier toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à l'élaboration des études CysPed et CysPedVal et tout particulièrement :

Monsieur le Docteur Mathieu Alonso,

Un immense merci pour votre implication dans ces études, d'avoir pris le temps de m'expliquer les activités de radiopharmacie, ainsi que pour avoir accepté d'être jury de ma thèse de pharmacie. Votre enthousiasme, votre pédagogie et vos compétences sont remarquables. Ça sera toujours un réel plaisir de vous recroiser. Trouvez ici la marque de ma profonde gratitude.

Madame la Docteur Marlène Pasquet,

Je vous remercie pour vos conseils scientifiques toujours avisés, et pour votre confiance sur ces projets. Soyez assurée de ma plus haute estime.

A tous les membres du LBMO de l'IUCT Oncopole,

Un grand merci de m'avoir accueillie et intégrée ces 5 dernières années. Merci de votre aide dans la routine hospitalière, dans mes travaux de recherche et pour votre bonne humeur autour des pauses café.

Au laboratoire de pharmacologie de l'IUCT Oncopole,

A Fabienne, Mélanie, Cécile et Félicien, je vous remercie de m'avoir partagé vos connaissances scientifiques autant dans la recherche que dans les activités hospitalières. Ça a été un réel plaisir de pouvoir travailler avec vous sur différents projets. Merci également pour votre agréable compagnie en congrès !

A Ben, merci pour ta bonne humeur, ton soutien et pour nos discussions qui m'ont été très enrichissantes. J'espère avoir assorti les goûts et les couleurs pour ma tenue d'aujourd'hui.

A Sabrina, Hélène, Aurélie, Malika, Thierry, Julien : une équipe de choc ! Un immense merci pour m'avoir formé aux différents dosages. J'ai adoré pouvoir rigoler, discuter de tout et de rien avec vous au labo et au café. Votre bonne humeur est contagieuse ! Merci pour votre écoute et votre disponibilité sans faille. Malika, petit babe s'envole...vraiment merci pour tout.

A Justine, Aurelia, Alicja, Fanny, Mourad et aux autres anciens étudiants que j'ai croisé au labo merci pour cette entraide et votre humeur. J'espère vous recroiser bientôt !

A mes co-internes et amis : Soufyane, Jeanne. Que ça soit pour un semestre ou plus, je suis ravie de vous avoir rencontrés. Un immense merci pour votre patience quand je stressais, pour votre bonne humeur (et pour le café). Vous m'avez été d'un grand soutien au quotidien.

A Sarah Baklouti, merci de m'avoir donné goût à la pharmacocinétique quand j'étais externe, et merci pour les bons moments passés ensemble en congrès et à Uppsala !

A mes parents, ma soeur, et mon parrain Serge,

Il me faudrait bien plus que quelques lignes pour vous remercier. Votre amour et votre soutien sans faille me sont précieux autant dans ma vie professionnelle que personnelle. Merci de me rassurer et de m'entourer comme vous le faites si bien.

A Rémy, tu es et tu as toujours été important dans ma vie. Je m'épanouis un peu plus chaque jour à tes côtés. Merci de t'assurer de mon bonheur et de tout faire pour y contribuer.

A mes amis,

A Marie, ça y est je te rejoins ! Merci pour cette belle amitié. Il nous reste encore pleins de pays et d'activités insolites (où l'on n'est pas sûre de revenir) à découvrir. Ne change rien !

A Pinpin, si je ne te connaissais pas je m'ennuierais. Merci d'être mon ami irremplaçable, toujours présent pour m'aider, m'écouter et pour me rappeler de boire à l'apéro. Que cela dure à Paris et après !

A Gimel, mon médecin en herbes, ce fut une année remplie de travail pour nous. Ta bienveillance a fait de toi l'un de mes meilleurs amis et je suis sûre un excellent futur médecin. Merci pour tous les bons moments passés ensemble, pour nos restaurants, et pour les prochains.

A Matthias et Guillaume, merci pour votre soutien, pour vos conseils et pour tous les bons moments passés ensemble. Il me tarde d'en passer encore pleins avec vous.

A la Gonz, au petit bout de femme extraordinaire que tu es, mille merci pour ta joie de vivre et pour ton écoute.

A Maud, mon ex-cointerne et surtout mon amie. N'oublie pas de revenir des States, il me tarde de refaire le monde, des courses à pied et les terrasses avec toi (et Damien !).

A Clémence, Claire, Charlotte, Sophie, Bruno, Quentin, Romain et Nath, une page toulousaine se tourne pour moi, mais c'est sans compter toutes les fois où on se reverra. Merci d'avoir vieilli avec moi. Depuis le lycée, je n'ai partagé que des moments de bonheur avec vous.

A Monki, Paul et Charles, à vous que je vois quasi quotidiennement. Je ne vous remercierai jamais assez d'être présents pour moi et de m'accompagner.

A Jeremy, je ne suis pas sûre qu'on est grandi depuis la P2 et je te remercie pour ça ! Merci pour tous ces moments de vie passés ensemble et de toujours veiller sur moi.

A Carla, Kevin, Cornélie et Bibiana, mes petits marseillais, merci pour vos conseils de pharmacométriciens et pour les liens qu'on garde depuis ces dernières années.

A mes amis de la fac, **Casa, Bressoles, Santac, Barreiros** et les autres, c'est toujours un plaisir de vous revoir après ces années de fac. Sans oublier, **Margot**, depuis la PACES ton amitié m'est précieuse, vivement Paris pour se retrouver.

Aux internes et assistants toulousains, Mamazire, Sammy, Elie, Joy, Mathilde, Calypso, Sylvain, Sam, Ripoche, Pierre-Luc, merci pour les bons moments passés ensemble durant l'internat.

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	13
I. ETAT DES CONNAISSANCES.....	15
I.1. Utilisation des radiotraceurs en médecine	15
I.1.1 Définitions et cadre juridique	15
I.1.2 Composition et radiomarquage.....	17
I.1.3 Applications en oncologie	19
I.1.3.1 Radiobiologie et choix du radionucléide	19
I.1.3.2 Applications à visée diagnostique.....	21
I.1.3.2.1 Imagerie fonctionnelle	21
I.1.3.2.1.1 Scintigraphie SPECT.....	22
I.1.3.2.1.2 Scintigraphie PET	22
I.1.3.2.1.3 Quantification à partir de l'imagerie.....	23
I.1.3.2.2 Exploration biologique	24
I.1.3.3 Applications à visée thérapeutique	25
I.2. Méthodologie de pharmacocinétique de population (PK-POP).....	27
I.2.1 Modèle non linéaire à effet mixte	27
I.2.1.1 Modèle structurel	28
I.2.1.2 Modèle statistique.....	30
I.2.1.3 Analyse de covariables.....	32
I.2.2 Outils d'estimation et d'évaluation d'un modèle	35
I.2.3 Outils de validation d'un modèle	38
I.2.4 Estimation bayésienne des paramètres individuels.....	40

II. TRAVAUX PERSONNELS.....	41
II.1. Apport de la PK-POP dans l'évaluation de la néphrotoxicité glomérulaire en oncopédiatrie.....	41
II.1.1 L'exploration de la fonction glomérulaire rénale en pédiatrie	41
II.1.1.1 Mesure du débit de filtration glomérulaire	43
II.1.1.1.1 Mesure non-isotopique.....	46
II.1.1.1.2 Mesure isotopique.....	47
II.1.1.1.2.1 ⁵¹ Cr-ETDA et ^{99m} Tc-DTPA	48
II.1.1.1.3 Indications en pédiatrie	50
II.1.1.2 Estimation du débit de filtration glomérulaire	51
II.1.1.2.1 Créatinine et clairance de la créatinine	51
II.1.1.2.2 Les formules dérivées de la créatinine plasmatique.....	52
II.1.1.2.2.1 Formules de Schwartz	52
II.1.1.2.2.2 Autres formules	53
II.1.1.2.3 La Cystatine C	56
II.1.1.2.4 Les formules dérivées de la Cystatine C plasmatique	57
II.1.2 Travaux de thèse : étude CysPed.....	59
II.1.2.1 Article scientifique	59
II.1.2.2 Validation externe.....	69
II.1.2.3 Discussion	77
II.2 Apport de la PK-POP dans la médecine théranostique : exemple de la Lutathérapie.....	82
II.2.1 ¹⁷⁷ Lu-Dotatate – Lutatherapie.....	82
II.2.1.1 Concept de radiothérapie interne vectorisée.....	82
II.2.1.2 Concept de médecine théranostique	84
II.2.1.3 Développement clinique	86
II.2.1.4 Pharmacologie du ¹⁷⁷ Lu-Dotatate	88
II.2.1.4.1 Administration.....	88
II.2.1.4.2 Pharmacocinétique	89
II.2.1.4.3 Radiobiologie sur la tumeur : efficacité.....	89
II.2.1.4.4 Radiobiologie sur les tissus sains : toxicité dose limitante	90
II.2.1.5 Co-administration d'acides aminés	93
II.2.1.5.1 Rôle et mécanisme d'action	93
II.2.1.5.2 Composition et administration.....	93

II.2.1.6 Dosimétrie à la moelle osseuse	95
II.2.2 Etats des lieux du MIDD en théranostique	98
II.2.3 Travaux de thèse : étude PrePacLuNet.....	99
II.2.3.1 Comparaison de deux solutions d'acides aminés	99
II.2.3.1.1 Article scientifique	101
II.2.3.1.2 Résultats supplémentaires	113
II.2.3.1.3 Discussion	119
II.2.3.2 Modélisation PK de données plasmatiques et d'imageries SPECT/CT de la moelle osseuse	124
II.2.3.2.1 Draft scientifique.....	125
II.2.3.2.2 Discussion	145
III. Conclusion générale	148
IV. Travaux annexes	149
V. Bibliographie	150

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Acides aminés
AIC	Akaike information criterion
AUC	Area under the curve
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
ASN	Agence de sûreté nucléaire
BIC	Bayesian information criterion
BSA	Body surface area
BPP	Bonnes pratiques de préparation
CL	Clairance
CL _{CKDEPI}	Clairance à la créatinine calculée par la formule CKD-EPI
CSP	Code de la santé publique
CWRES	Conditional weighted residuals
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DFG _m	Débit de filtration glomérulaire mesuré
DV	Dependante value
EMA	European medicines agency
FDA	Food & drug administration
FDG	Fluorodésoxyglucose
GOF	Goodness of fit
IC	Intervalle de confiance
IIV	Interindividual variability
IPRED	Individual predicted value
IOV	Interoccasion variability
IRSN	Institut de radioprotection de sûreté nucléaire
IUCT	Institut universitaire du cancer Toulouse Oncopole
IV	Voie intraveineuse
LA	Leucémie aigue
MAP	Maximum à postériori
MDS	Myelodysplastic syndrome
MIDD	Model-informed drug development
MIRD	Medical Internal Radiation Dose
MRP	Médicament radiopharmaceutique
M/C	Transporteur mégaline/cubuline
NLMEM	Nonlinear mixed effects model
NPDE	Normalized prediction distribution errors
OFV	Objective function value
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check
PcysC	Cystatine C plasmatique
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic
PD	Pharmacodynamie
PENIA	Particle enhanced nephelometric immuno-assay
PETIA	Particle enhanced turbidimetric immuno-assay
PET/CT	Positron emission tomography/computer tomography
PFS	Progression free survival
PK	Pharmacocinétique
PK/PD	Pharmacocinétique/Pharmacodynamique

PK-POP	Pharmacocinétique de population
PRED	Population predicted value
PRRT	Peptide receptor radionuclide therapy
OS	Overall survival
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RIV	Radiothérapie interne vectorisée
Schwartz-PcysC	Formule de Schwartz (2012)
Schwartz-SCR	Formule de Schwartz « bedside »
SCR	Serum creatinine
SE	Standard error of estimate
SPECT/CT	Single photon emission computed tomography
SSA	Somatostatin analogue
SSTR	Somatostatin receptor
SUV	Standardized uptake value
TLE	Transfert linéique d'énergie
TLG	Total Lesion Glycolysis
TNE	Tumeur neuroendocrine
TNE-GEP	Tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique
RSE	Relative standard error
VMT	Metabolic Tumor Volume
VOI	Volume of interest
VPC	Visual predictive check
UcysC	Cystatine C urinaire
⁵¹ Cr-EDTA	Ethylènediamine tétraacétate marqué au ⁵¹ Cr
^{99m} Tc-DTPA	Diéthylènetraïmine pentaacétate marqué au ^{99m} Tc

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Principe du radiomarquage

Figure 2 : Radiobiologie en thérapeutique

Figure 3 : Représentation d'un modèle tri-compartmental après administration IV bolus

Figure 4 : Principe de l'estimation bayésienne

Figure 5 : Mesure du DFG par la méthode slope intercept

Figure 6 : Structure chimique du ^{177}Lu -Dotatate

Figure 7 : Sélection des patients à la Lutatherapie par les récepteurs à la somatostatine

Figure 8 : Survie sans progression des patients sous ^{177}Lu -Dotatate

Figure 9 : Mécanisme d'action du ^{177}Lu -Dotatate Dotatate

Figure 10 : Mécanisme de néphrotoxicité du ^{177}Lu -Dotatate

Figure 11 : Simulations de l'effet des solutions en acides aminés sur l'élimination du ^{177}Lu -Dotatate

Figure 12 : Hématotoxicité et effet des solutions en acides aminés

Figure 13 : Néphrotoxicité et effet des solutions en acides aminés

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques physiques et pharmacologiques entre le ^{51}Cr -EDTA et le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA

Tableau 2 : Formules estimant le DFG en pédiatrie à partir de la cystatine C plasmatique

Tableau 3 : Désintégration du ^{177}Lu Lutétium

Tableau 4 : Composition des solutions d'acides aminés : Primène® et Lysakare®

Tableau 5 : Exposition plasmatique au ^{177}Lu -Dotatate et efficacité

Tableau 6 : Exposition plasmatique au ^{177}Lu -Dotatate et toxicité dose limitante

INTRODUCTION GENERALE

En pharmacologie, la pharmacocinétique de population (PK-POP) est particulièrement intéressante pour ses capacités de prédictions du devenir du médicament dans l'organisme. Elle participe aux méthodes d'adaptation individuelle de posologie et d'optimisation de la prise en charge des patients qui sont des thématiques en plein essor dans le domaine de l'oncologie. Cette méthodologie s'applique à de nombreux médicaments anticancéreux (molécules cytotoxiques, thérapies ciblées, immunothérapies), mais reste encore peu exploitée en médecine nucléaire. Malgré des réponses cliniques différentes, l'administration des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) ne prend pas en compte les variabilités pharmacocinétiques interindividuelles. Avec l'approche PK-POP, l'identification et la quantification de l'origine de ces variabilités permet, par l'estimation de paramètres pharmacocinétiques individuels, une individualisation de dose. Face à l'émergence de la médecine personnalisée et de l'utilisation (diagnostic et thérapeutique) des radiotraceurs en oncologie, le développement de modèles mathématiques décrivant la pharmacocinétique des MRP et les facteurs l'impactant est ainsi essentiel à la médecine nucléaire.

Ce manuscrit illustre des exemples de l'apport de la modélisation pharmacocinétique appliquée aux radiotraceurs. Il débutera par une revue bibliographique résumant les applications diagnostiques et thérapeutiques des MRP en médecine nucléaire. Par la suite, l'approche de pharmacocinétique de population sera développée. Elle correspond à la méthodologie des modèles non linéaires à effets mixtes utilisée pour l'analyse des données dans les travaux personnels.

Ayant des applications cliniques différentes, les travaux personnels se décomposeront en deux sous-parties. Chaque sous-partie comportera une revue bibliographique spécifique, des travaux sous forme d'articles (publiés ou soumis à publication) et une discussion associée.

La première partie des travaux personnels s'articulera autour du ^{51}Cr -EDTA utilisé lors de bilans exploratoires de la fonction rénale. L'objectif de cette partie sera de décrire le plus précisément possible, l'élimination plasmatique du ^{51}Cr -EDTA à l'aide de caractéristiques morpho-biologiques d'enfants traités par chimiothérapies néphrotoxiques. L'équation obtenue permettra d'estimer le débit de filtration glomérulaire dans cette population pédiatrique. *In fine*, cette équation, sera comparée à celles actuellement utilisées en pratique hospitalière et validée sur une cohorte externe.

La seconde partie des travaux personnels s'intéressera au ^{177}Lu -Dotatate qui est une radiothérapie interne vectorisée (RIV) utilisée dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques. Le ^{177}Lu -Dotatate présente une importante variabilité interindividuelle dans les réponses cliniques (efficacité et toxicité). De plus, des relations dose-effet sont décrites mais restent controversées dues aux protocoles non standardisés de dosimétrie. Dans cette partie, la modélisation va permettre de décrire la pharmacocinétique du ^{177}Lu -Dotatate dans différentes matrices ainsi que les variabilités associées. De plus, l'approche de PK-POP contribuera à mettre en place une nouvelle méthode de calcul de la dose absorbée, facilitant ainsi la prise en charge des patients.

I. ETAT DES CONNAISSANCES

I.1. Utilisation des radiotraceurs en médecine

I.1.1 Définitions et cadre juridique

- Les autorités compétentes

Les radiotraceurs utilisés en médecine sont soumis à une double législation. D'une part, ils sont sujet à la législation des rayonnements ionisants. Ils doivent par conséquent, répondre aux réglementations relatives à la radioprotection des travailleurs, des patients, du public et de l'environnement. D'autre part, ils appartiennent au monopole pharmaceutique et sont ainsi définis selon le code de la santé publique (CSP) depuis le 8 décembre 1992, (article L.5121-1) comme : « tout médicament qui lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales » (1). Ces spécialités pharmaceutiques peuvent être soit prêtes à l'emploi, soit issues de préparations radiopharmaceutiques. Les MRP sont inscrits sur la liste I des substances vénéneuses, sous prescription obligatoire, disponibles uniquement à l'hôpital (2).

De par leur statut, les radiotraceurs sont ainsi dépendants des autorités compétentes dans le domaine du médicament : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), l'Agence Régionale de Santé (ARS) et dans le domaine du nucléaire : l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN). L'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) possède un rôle indirect dans l'utilisation des radiotraceurs, et représente un appui technique pour l'ASN.

- Autorisations de détention et d'utilisation

Les activités comportant des risques d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants doivent satisfaire les principes de justification, optimisation et limitation (CSP, article L.1333-1) (3). Ces activités, soumises à autorisation déléguée par le ministère de la santé sont composées de :

- La gestion, l'approvisionnement, la préparation extemporanée et la dispensation effectuées par la radiopharmacie
- L'administration aux patients à des fins diagnostiques ou thérapeutiques effectuée par le service de médecine nucléaire.

La radiopharmacie fait partie intégrante de la pharmacie à usage interne de l'hôpital ayant un service de médecine nucléaire. L'ensemble des activités concernant les MRP est sous la responsabilité du radiopharmacien. L'arrêté du 1^{er} décembre 2003 (parution au J.O 30 janvier 2004), permet une reconnaissance spécifique de la qualification de radiopharmacien (4). En effet, depuis le 31 décembre 2005 selon l'ANSM, le radiopharmacien est obligatoirement titulaire d'un Diplôme d'Etude Spécialisée Complémentaire en radiopharmacie afin de pouvoir manipuler les MRP.

La médecine nucléaire est la spécialité médicale qui utilise les rayonnements ionisants émis par des radionucléides en source non scellée (2). L'autorisation de détention et d'utilisation de radiotraceurs est sous la responsabilité du directeur de l'établissement, qui la délègue au chef de service de médecine nucléaire et au radiopharmacien. Cette autorisation est renouvelable et valable 5 ans. De plus, le chef de médecine nucléaire doit également définir une personne compétente en radioprotection au sein de son service.

Par ailleurs, chaque établissement de santé doit assurer la traçabilité des MRP et doit pouvoir spécifier à tout moment l'origine, la destination et le stock des radionucléides dont il dispose. Afin d'assurer la traçabilité, chaque radionucléide possède un numéro d'enregistrement à IRSN et un bon de commande spécifique en fonction du radionucléide et de son utilisation hospitalière. Enfin, l'établissement de soin est également responsable de la gestion en décroissance au niveau du tri et de l'élimination des déchets radioactifs générés (circulaire DGS/DHOS n° 2001-323 du 9 juillet 2001) (5).

I.1.2 Composition et radiomarquage

Les MRP sont des isotopes radioactifs utilisés seuls ou associés à un vecteur (aussi appelé trousse radiopharmaceutique).

Dans 30% des cas, la prescription d'un MRP par la médecine nucléaire est une spécialité pharmaceutique prête à l'emploi (conditionnement unitaire avant l'administration) (2). Dans ce cas, le fournisseur est responsable du radiomarquage et du contrôle de qualité. Une simple étape de reconstitution définie par les BPP (2022) comme (6) : « une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non selon le RCP du produit ou le protocole de recherche » pourra être effectuée par les services de soins ou la radiopharmacie.

A contrario, dans 70% des cas, les MRP sont des préparations magistrales ou hospitalières (2). Ces préparations correspondent à des radiomarquages effectués à l'hôpital.

Le radiomarquage consiste au couplage entre le vecteur et l'isotope radioactif afin de donner un MRP par liaison covalente ou par complexation (Figure 1). La liaison covalente est utilisée pour les atomes halogènes (^{18}F , ^{123}I). La complexation basée sur plusieurs liaisons pour former une cage (chélateur), est utilisée pour les métaux cationiques. Le radiomarquage doit être stable (aucune dissociation *in vivo* entre le vecteur et le radioélément) et ne doit pas modifier le comportement de la molécule vectrice.

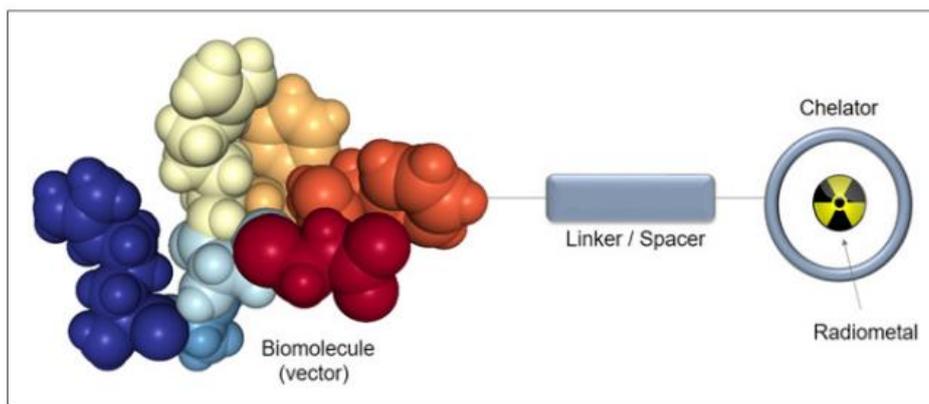


Figure 1 : Principe du radiomarquage (Brandt et al. 2018)

Les marqueurs ou radionucléides sont des atomes avec un noyau instable possédant un excès d'énergie qui sera libéré par désintégration radioactive.

Ils proviennent d'un éluat de générateur ou d'un précurseur radiopharmaceutique.

- Selon le CSP (art. L.5121-1) (1), un générateur est défini comme : « tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ». L'exemple le plus connu est le ^{99}Mo (radionucléide parent) donnant par élution du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (radionucléide fils).

- Un précurseur radiopharmaceutique est défini comme : « tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ». Un exemple de précurseur est le ^{51}Cr .

Selon le CSP (1), le vecteur ou trousse radiopharmaceutique est « toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ». Il peut être composé d'une molécule, d'un peptide, d'un anticorps, de cellules, ou d'agrégat de particules. Il possède une AMM et est commercialisé sous forme stérile et apyrogène. Le vecteur va permettre de cibler spécifiquement un organe, une cellule ou un métabolisme d'intérêt pour le diagnostic ou la thérapeutique.

I.1.3 Applications en oncologie

I.1.3.1 Radiobiologie et choix du radionucléide

La médecine nucléaire s'intéresse au diagnostic et à la thérapeutique. Le choix du radionucléide va conditionner son utilisation. En effet, chaque radioélément est caractérisé par sa période radioactive, la nature et l'énergie du rayonnement ionisant émis (β^- , β^+ , γ , α). Il en découle un transfert d'énergie et un parcours spécifique du rayonnement ionisant dans la matière. Ces deux variables sont retrouvées dans un paramètre : le Transfert Linéique d'Énergie (TLE), représentant le dépôt d'énergie par unité de longueur de la trajectoire parcourue. Plus le TLE est grand, plus l'énergie cédée sur une courte distance est importante et plus les nuisances biologiques sont importantes.

La radiobiologie évalue, suite à des réactions physico-chimiques et des lésions moléculaires, la survenue de réponses cellulaires et tissulaires. L'ADN est la cible moléculaire principale des radiations dans la cellule. Son atteinte (par irradiation de la cellule elle-même ou à distance) fait intervenir des systèmes de réparations et des cascades de signalisation conduisant à la survie cellulaire, à l'oncogenèse ou à la mort cellulaire. Ces lésions peuvent entraîner, plusieurs années plus tard, des effets déterministes et/ou stochastiques sur des cellules somatiques ou germinales.

Pour le diagnostic, des radioéléments fortement pénétrants, faiblement ionisants et de demi-vie courte à faible activité sont utilisés afin de limiter l'irradiation du patient. Les rayonnements X ou γ impliqués ont donc une TLE faible (énergie déposée faible et parcours long).

A contrario, pour la thérapeutique, les radioéléments utilisés sont fortement ionisants et faiblement pénétrants. Ils ont une longue demi-vie et sont administrés avec une forte activité afin d'obtenir une action antitumorale. En pratique, les émetteurs β^- ont un TLE faible par rapport aux autres rayonnements utilisés en thérapeutique. Ils agissent *via* une irradiation diffuse de l'ADN, entraînant des lésions simples à réparer contrairement aux rayonnements α . De plus, le parcours des rayonnement β^- dans la matière est également plus long, leur permettant de traverser plusieurs cellules (Figure 2). Il favorise ainsi les effets *cross-fire*, potentialisant l'efficacité au niveau tumoral mais pouvant être également à l'origine d'effets indésirables (7).

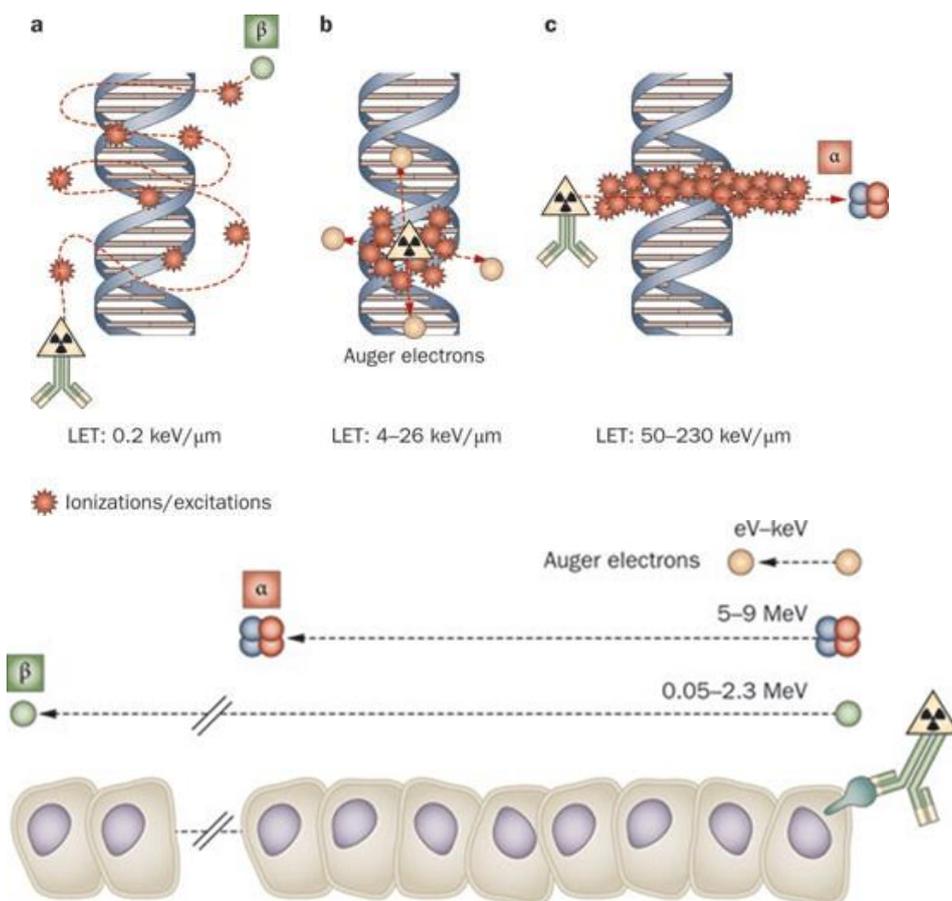


Figure 2 : Radiobiologie en thérapie (Pouget et al., 2011)

1.1.3.2 Applications à visée diagnostique

1.1.3.2.1 Imagerie fonctionnelle

A la différence de l'imagerie anatomique qui permet une visualisation de l'organe, l'imagerie fonctionnelle (aussi appelée imagerie métabolique ou scintigraphie) met en avant la biochimie et la physiologie de l'organe. Le principe repose sur une imagerie de transmission où le rayonnement ionisant provient du patient après injection d'un radiotraceur.

Deux grands types d'imageries fonctionnelles sont actuellement utilisés : la tomographie d'émission photonique (SPECT pour *single photon emission computed*

tomography) pour la détection de rayonnement γ et la tomographie à émission de positons (PET pour *positron emission tomography*) pour la détection de positons. Grâce à la détection de l'énergie par des gamma-caméras, elles permettront d'obtenir des images tridimensionnelles. Ces deux imageries peuvent être utilisées en association avec la tomodensitométrie (CT) afin d'améliorer la précision de détection des rayonnements émis par les MRP (imagerie hybride : SPECT/CT et PET/CT).

I.1.3.2.1.1 Scintigraphie SPECT

La SPECT repose sur la détection par une caméra rotative des photons émis directement par un radionucléide. Elle est utilisée dans différentes aires thérapeutiques dont l'oncologie avec des radiotraceurs comme le ^{99m}Tc (représentant 80% des SPECT) et le ^{111}In dans le diagnostic ou le suivi post-thérapeutique. Actuellement, l'imagerie PET est préférée car elle présente une meilleure résolution et une meilleure sensibilité de détection de la décroissance radioactive (8,9).

I.1.3.2.1.2 Scintigraphie PET

La PET repose sur la détection de deux photons d'énergie de 511 KeV de directions opposées suite à l'annihilation entre un positon au repos émis par un radionucléide et un électron du milieu (10,11). Les radioéléments les plus utilisés sont le ^{68}Ga , le ^{18}F , le ^{89}Zr et le ^{64}Cu . Le fluorodésoxyglucose (FDG) marqué au ^{18}F représente 90% des PET (11). Il permet de mettre en avant le métabolisme glycolytique. Les cellules cancéreuses métabolisant davantage de glucose que les cellules saines, le ^{18}F -FDG révèle ainsi les foyers tumoraux. Il reste cependant aspécifique et est utilisé dans

différents types de cancers pour la mise en évidence de récurrences (12). La PET est également utilisée pour des ciblage plus spécifiques, comme par exemple dans les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP). L'utilisation au diagnostic du DotaToc marqué au ^{68}Ga (^{68}Ga -DotaToc) met en évidence les TNE-GEP dites positives aux récepteurs à la somatostatine (SSTR). Si la scintigraphie PET est négative au SSTR, une PET à base de dopa marquée au ^{18}F (^{18}F FluroDopa) est réalisée en cas de suspicion avérée de TNE-GEP. Dans le cas de ciblage spécifique, l'utilisation du PET permet une approche dite théranostique, orientant la prise en charge thérapeutique du patient (paragraphe II.2.1.2).

I.1.3.2.1.3 Quantification à partir de l'imagerie

A partir de la scintigraphie, des quantifications sont possibles :

- Quantification absolue : concentrations en radiotraceurs dans une région d'intérêt
- Quantification relative : variations du signal entre des régions ou dans le temps

Plusieurs index sont utilisés afin d'obtenir des analyses semi-quantitatives (13) :

- SUV : *Standardized Uptake Value*. Il correspond à l'intensité de fixation standard normalisée et représente le rapport de la concentration du radiotraceur rapportée à l'activité injectée et à la masse du patient.

SUV_{max} : Intensité maximale de fixation d'un voxel dans un volume d'intérêt (VOI).

SUV_{mean} : Intensité moyenne de fixation d'un voxel dans un VOI.

- VMT : *Metabolic Tumor Volume*. Il correspond au volume tumoral biologique cible.
- TLG : *Total Lesion Glycolysis*. Il est obtenu par le calcul : $\text{TLG} = \text{SUV}_{\text{mean}} \times \text{VMT}$.

I.1.3.2.2 Exploration biologique

Outre leur utilisation en imagerie, les radiotraceurs peuvent être utilisés dans des examens d'explorations fonctionnelles isotopiques. Par exemple en hématologie, ils servent à mesurer le volume sanguin et la durée de vie des populations circulantes. La mesure des volumes sanguins (*via* le ^{51}Cr ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pour le volume globulaire et ^{125}I pour le volume plasmatique) se base sur le principe de dilution. Une fois le radiotraceur injecté et sa distribution homogène dans l'espace mesuré, on mesure sa concentration pour calculer les volumes. Cette technique a notamment un intérêt dans le diagnostic des polyglobulies. La mesure de la durée de vie des plaquettes et des hématies permet de donner des informations sur la production, la répartition et la destruction cellulaire dans l'organisme, *via* le radiomarquage direct des cellules sanguines. La mesure de la durée de vie des hématies évalue la nécessité d'une splénectomie dans la prise en charge des anémies hémolytiques immunologiques et la mesure de la durée de vie des plaquettes aide dans le diagnostic des thrombocytopénies (14).

Une autre exploration fonctionnelle isotopique fréquente est l'évaluation de la fonction rénale. Les radiotraceurs dits « dynamiques » sont fortement excrétés par le rein et permettent une étude cinétique. *A contrario*, les radiotraceurs dits « statiques », se fixent au parenchyme rénal permettant une imagerie. L'élimination rénale est la somme de trois processus physiologiques : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire. Les radiotraceurs dynamiques mesurant le débit de filtration glomérulaire (DFG) sont exclusivement filtrés au niveau du glomérule rénal : l'iothalamate marqué à ^{123}I (^{123}I -iothalamate), l'éthylènediamine tétraacétate marqué au ^{51}Cr (^{51}Cr -EDTA) et le diéthylènetraïmine pentaacétate marqué au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA). Le DFG étant directement corrélé au nombre de néphrons (unité fonctionnelle du rein, composé d'un glomérule et d'un tubule), il permet d'évaluer les capacités du

rein à remplir ses fonctions d'élimination (15). Les radiotraceurs dynamiques tubulaires comme le mercato-acétyl-glycine marqué au ^{99m}Tc (^{99m}Tc -MAG3) permettent de mesurer le débit effectif plasmatique rénal. Enfin, l'acide di-mercapto-succinique marqué au ^{99m}Tc (^{99m}Tc -DMSA) est un radiotraceur statique permettant d'évaluer la quantité de parenchyme rénal fonctionnel (16–18).

1.1.3.3 Applications à visée thérapeutique

En médecine nucléaire, la thérapeutique reste une activité moindre par rapport au diagnostic mais représente un domaine en pleine expansion. Dans cette partie et pour la suite de ces travaux, seules les radiothérapies internes vectorisées (RIV) (sources non scellées) seront développées.

Les RIV se basent sur le même mécanisme d'action que la radiothérapie externe. L'énergie des rayonnements ionisants détruit les cellules tumorales par effet direct ou indirect (radiolyse de l'eau) sur l'ADN. L'intérêt des RIV par rapport aux radiothérapies externes est d'obtenir une irradiation prolongée, plus hétérogène à bas débit qui décroît selon la période effective du radioélément. De plus, elles présentent l'avantage de cibler spécifiquement un type cellulaire et ainsi d'atteindre des tumeurs de petites tailles, des métastases et d'éviter l'irradiation de tissus sains.

Actuellement, 4 cancers (hors essais cliniques) sont traités par des RIV en France : les cancers de la thyroïde, les cancers de la prostate, les tumeurs neuroendocrines et les lymphomes. Dues à la radioactivité, les RIV ne sont jamais indiquées en 1^{ère} ligne de traitement.

L'irathérapie à base d' ^{131}I est indiquée dans l'hyperthyroïdie et les cancers thyroïdiens. Elle est administrée en *per os* sous forme de gélule en ambulatoire à faible dose pour

l'hyperthyroïdie ou à forte dose nécessitant une courte hospitalisation pour les cancers. C'est un double émetteur β - ainsi qu'un émetteur γ permettant une scintigraphie SPECT post thérapeutique. Parmi les émetteurs β - et γ , on retrouve également la lutathérapie à base de ^{177}Lu , qui est utilisée dans les TNE-GEP SSTR positifs et dans le cancer de la prostate. Contrairement à l'irathérapie, ici un radiomarquage est nécessaire afin de coupler le ^{177}Lu à un complexe chélateur-vecteur : Dotatate pour les TNE-GEP et PMSA dans les cancers de la prostate. La lutathérapie à base de ^{177}Lu -Dotatate constituant une partie de ces travaux de thèse, elle sera détaillée dans le paragraphe II.2. Dans le cancer de la prostate, une RIV est également utilisée à base de ^{223}Ra , seul émetteur α ayant une AMM en France depuis 2017. Enfin, le ^{90}Y est administré dans le cadre de radioembolisation (ou *Selective Internal Radiation Therapy*) dans les tumeurs hépatiques et dans les lymphomes non hodgkiniens. Il est vectorisé à un anticorps pour former l'ibritumomab-tiuxetan (Zevalin®).

Les RIV nécessitent des précautions de radioprotection du patient spécifiques et plus intenses que pour le diagnostic. Elles sont dépendantes de la nature du radioélément. Si une hospitalisation est nécessaire, elle se fait en chambre « protégée » à base de plomb avec un recueil des urines en cuve de décroissance.

I.2. Méthodologie de pharmacocinétique de population (PK-POP)

La pharmacométrie ou *model-informed drug development* (MIDD) est le domaine étudiant la pharmacologie clinique quantitative. Elle permet d'appliquer des modèles mathématiques pour décrire, comprendre et prédire la pharmacocinétique (PK) et/ou la pharmacodynamie (PD). Au sein de la pharmacométrie, la pharmacocinétique de population (PK-POP) fait partie de l'approche dite *top down modeling* où des observations sont utilisées afin d'obtenir des prédictions.

Depuis plusieurs années, la PK-POP occupe une place essentielle dans le développement du médicament en intervenant dans les différentes phases pré cliniques, cliniques et post AMM. Les premières directives encadrant son utilisation ont été publiées en 1999 par la *Food and Drug Administration* (FDA) (19), suivies de celles de l'*European medicines Agency* (EMA) en 2007 (20). Du fait de l'essor de cette méthodologie, les autorités de santé ainsi que les industries actualisent ces recommandations pour plus de transparence et d'homogénéité dans les pratiques (dernière version FDA, Février 2022) (21).

I.2.1 Modèle non linéaire à effet mixte

La PK-POP a été introduite par Sheiner et al. en 1972 (22). Contrairement à la pharmacocinétique classique dite en deux étapes, la PK-POP permet une méthode *one stage* avec l'analyse simultanée de l'intégralité des données provenant d'un ensemble d'individus. Elle associe l'obtention de paramètres pharmacocinétiques de population à une étape post-hoc utilisant la méthode bayésienne pour estimer les paramètres individuels.

Cette approche permet, notamment, de compenser un nombre limité de prélèvements (et donc de concentrations) disponibles pour certains patients (dit *sparses sampling*). De plus, il n'est pas nécessaire que les patients aient des prélèvements à des temps précis. Cependant, l'intégralité de la cinétique du médicament doit être couverte par l'ensemble des données des patients.

La PK-POP utilise la modélisation « non linéaire à effet mixte ». Le terme de « non linéarité » provient du fait que la variable dépendante (i.e., les concentrations plasmatiques) évolue de façon non linéaire en fonction du temps. Le terme « effets mixtes » décrit les deux types d'effets présents dans un modèle : l'effet fixe et l'effet aléatoire. Les effets fixes désignent des paramètres qui ne varient pas au sein d'une population, alors que les effets aléatoires décrivent les différentes sources de variabilités (interindividuelle et résiduelle). La construction d'un modèle de PK-POP se base dans un premier temps sur l'identification d'un modèle structurel, puis d'un modèle statistique et enfin de l'analyse des covariables.

1.2.1.1 Modèle structurel

Le modèle structurel est une représentation simplifiée des concentrations d'un médicament en fonction du temps (Figure 3). Pour cela, l'organisme est divisé en un ensemble de compartiments (espace virtuel où les concentrations en médicament sont homogènes), pour lesquels les vitesses d'entrées et de sorties de chaque compartiment sont décrites par des équations différentielles :

$$\frac{dQ}{dt} = \text{Somme des vitesses des entrées} - \text{Somme des vitesses des sorties}$$

avec Q = quantité de médicament dans le compartiment

Les systèmes pharmacocinétiques les plus utilisés sont des systèmes ouverts (entrée et sortie de médicament dans l'organisme) décrivant une cinétique linéaire d'ordre 1 (vitesses d'entrée et de sortie proportionnelles à la quantité de médicament présente dans chaque compartiment), et mamillaire (tous les transferts se font *via* le compartiment central où les prélèvements ont été réalisés). Dans le cas où l'organisme est représenté par un seul compartiment, il est décrit par un système dit mono-compartimental se composant uniquement du compartiment central. Dans les systèmes bi- ou tri- compartimentaux l'organisme est divisé en plusieurs compartiments comprenant le compartiment central et un ou deux compartiment(s) périphérique(s).

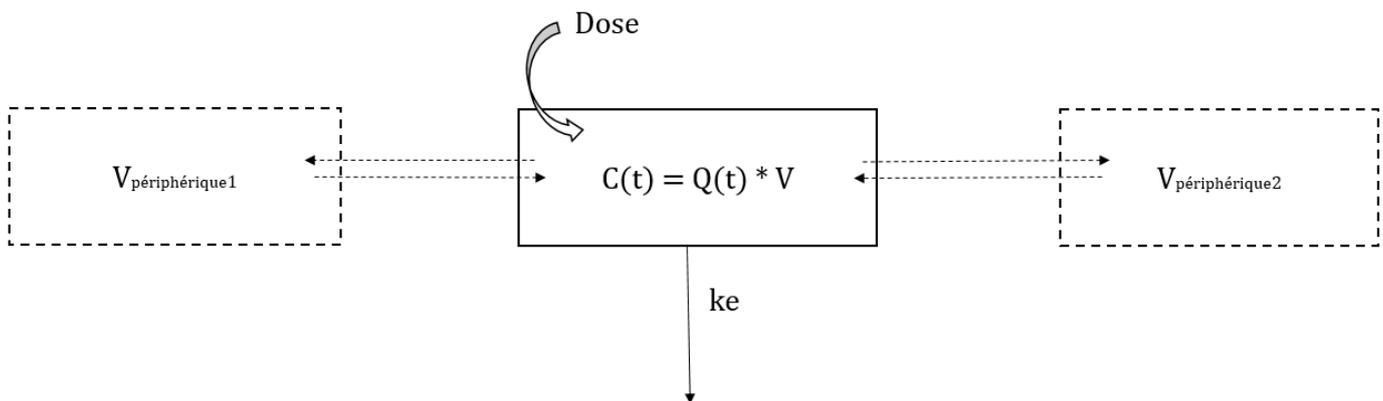


Figure 3 : Représentation d'un modèle tri-compartimental après administration IV bolus

où $C(t)$ représente les concentrations de médicament au cours du temps, $Q(t)$ les quantités de médicament au cours du temps, k_e la constante d'élimination du compartiment central, V le volume de distribution du compartiment central, $V_{\text{périphérique1}}$ le volume de distribution du compartiment périphérique 1 et $V_{\text{périphérique2}}$ le volume de distribution du compartiment périphérique 2.

L'obtention des paramètres pharmacocinétiques, par exemple pour une administration intraveineuse (IV) bolus monocompartimental, se fait par la résolution de l'équation différentielle suivante au moyen de la transformation de Laplace :

$$\frac{dC}{dt} = -ke.C(t) \rightarrow C(t) = C_0.e^{-ke.t} \rightarrow C(t) = \frac{Dose}{V} . e^{\frac{CL}{V} * t}$$

où CL représente la clairance du médicament et V son volume de distribution

A ce modèle structurel correspondent les paramètres PK et leurs valeurs moyennes de population aussi appelés paramètres typiques de population (15,23).

1.2.1.2 Modèle statistique

Après l'identification d'un modèle structurel adéquat, le modèle statistique permet de décrire les variables aléatoires et de quantifier les variabilités. Ce modèle est divisé en trois composantes : la variabilité interindividuelle (IIV), la variabilité interoccasion (IOV) et la variabilité résiduelle (ϵ) (23–25).

- Variabilité interindividuelle (IIV)

Chaque patient présentant des paramètres PK différents, l'IIV va permettre de décrire la distribution de ces paramètres PK individuels autour de la valeur typique moyenne du paramètre concerné selon l'équation :

$$\theta_i = \theta_{pop} * exp(\eta_i) \quad \text{avec} \quad \eta_i \sim N(0, \omega^2)$$

où θ_i le paramètre PK individuel, θ_{pop} le paramètre PK typique de population, η_i représente l'écart entre θ_i et θ_{pop} et ω^2 la variance qui quantifie l'IIV.

La distribution des paramètres PK individuels est supposée suivre une loi log-normale afin d'obtenir des paramètres PK individuels positifs. Pour revenir à une variance à l'échelle initiale du paramètre PK, le coefficient de variation (CV) peut être calculé :

$$CV(\%) = \sqrt{\exp(\omega^2) - 1} * 100$$

L'ensemble des variances des paramètres PK est regroupé dans la matrice Ω . Une covariance peut être modélisée pour montrer la relation entre deux variables aléatoires. Cette matrice est qualifiée de diagonale lorsqu'aucune covariance n'est incluse dans le modèle.

- Variabilité interoccasion (IOV)

La variabilité interoccasion, aussi appelée variabilité intraindividuelle, décrit un changement des paramètres PK au cours du temps (entre deux occasions) pour un même individu. Elle est décrite par :

$$\theta_i = \theta_{pop} + \exp(\eta_i + \kappa_1 * OCC1 + \kappa_2 * OCC2)$$

où κ_1 et κ_2 représentent l'écart entre θ_i et θ_{pop} à l'occasion 1 ($OCC1 = 1$ et $OCC2 = 0$) et l'occasion 2 ($OCC2 = 1$ et $OCC1 = 0$) respectivement pour un individu i .

- Variabilité résiduelle (ϵ)

La variabilité résiduelle représente l'écart entre les concentrations prédites individuelles ($C_{pred,ij}$) par le modèle et les concentrations observées ($C_{obs,ij}$). Cet écart est dû aux erreurs analytiques, aux erreurs de renseignements (horaires d'administration et de prélèvements), à la variabilité intraindividuelle si celle-ci n'est pas incluse dans le modèle et à l'inadéquation du modèle structurel choisi. En fonction des données, la variabilité résiduelle peut être modélisée de plusieurs façons :

- Additive : modèle homoscédastique où la variance de l'erreur est constante

$$C_{obs,ij} = C_{pred,ij} + \epsilon_{ij}$$

- Proportionnelle : modèle hétéroscédastique où la variance de l'erreur dépend du niveau de concentrations

$$C_{obs,ij} = C_{pred,ij} * (1 + \epsilon_{ij})$$

- Mixte : combinaison de l'erreur additive et de l'erreur proportionnelle

$$C_{obs,ij} = C_{pred,ij} * (1 + \epsilon_{ij1}) + \epsilon_{ij2}$$

1.3.1.3 Analyse de covariables

Les covariables sont des facteurs (caractéristiques démographiques, génétiques, physiopathologiques, environnementaux, co-administration de médicament...) qui peuvent potentiellement influencer la pharmacocinétique d'un médicament. L'identification et la quantification de la relation entre un paramètre PK et une

covariable permettant de diminuer et d'expliquer en partie l'IIV est l'un des intérêts de la PK-POP.

Les covariables sont continues ou catégorielles et sont représentées par :

- continues (i.e., âge) :

Différents codages sont possibles pour mettre en évidence les relations entre les paramètres PK et les covariables continues. Nous prendrons l'exemple ici, d'un codage allométrique :

$$\theta_i = \theta_{pop} * \left(\frac{age\ individu}{age\ median}\right)^{\theta_{cov}}$$

où θ_i est le paramètre PK individuel, θ_{pop} est le paramètre PK typique de la population pour un individu ayant un âge median, θ_{cov} est l'effet de la covariable sur le paramètre PK.

- catégorielles (i.e., sexe) :

$$\theta_i = \theta_{pop} * \theta_{cov}^{0\ ou\ 1}$$

où θ_i est le paramètre PK individuel, θ_{pop} est le paramètre PK typique de la population lorsque θ_{cov} est à la puissance 0, θ_{cov} est l'effet de la covariable sur le paramètre PK lorsque la puissance est égale à 1.

L'analyse des covariables commence par une représentation graphique des corrélations entre les η_i de chaque paramètre PK considéré et les covariables. Les covariables seront retenues pour être analysées dans le modèle si une corrélation significative ou une tendance est observée.

L'analyse s'effectue par la suite en deux étapes :

- Analyse univariée *forward inclusion* qui consiste à inclure au modèle une à une les covariables précédemment sélectionnées sur les différents paramètres PK et d'évaluer leur significativité ($p < 0,05$, loi du χ^2 , degré de liberté = 1)
- Analyse multivariée *backward deletion* qui consiste à supprimer du modèle intermédiaire (comprenant l'ensemble des covariables significatives sélectionnées à l'étape précédente) chaque covariable une à une avec des critères de significativité plus stricte ($p < 0,01$, loi du χ^2 , degré de liberté = 1) afin d'éviter la redondance entre certaines covariables.

En plus de leur significativité, les covariables incluses dans le modèle final doivent être cliniquement pertinentes et diminuer l'IIV du paramètre PK.

En résumé, pour une population de n individus, l'expression de la concentration prédite Y_{ij} par le modèle à la $j^{\text{ème}}$ concentration pour l'individu i est :

$$Y_{ij} = f(\theta; x_{ij}; \eta_{ij}; \varepsilon_{ij}; z_{ij})$$

θ = vecteurs des paramètres pharmacocinétiques du modèle à estimer ; x_{ij} = variables explicatives (temps et dose) ; η_{ij} = effets aléatoires interindividuels ; ε_{ij} = erreur résiduelle (incluant variabilité interoccasion) ; z_{ij} = vecteur de covariables

I.2.2 Outils d'estimation et d'évaluation d'un modèle

L'estimation des paramètres PK à partir du modèle nécessite un critère afin d'ajuster au mieux les concentrations prédites aux concentrations observées. Ce critère est la fonction objective (*OFV* pour *Objective Function Value*). Il est utilisé par le logiciel comme une méthode d'approximation du calcul du maximum de vraisemblance :

$$OFV = -2 \log (\text{likelihood}) = \sum_{j=1}^n \frac{C_{obs,j} - C_{pred,j}}{\sigma^2} + \sum_{i=1}^n \frac{\theta_i - \theta_{pop}}{\omega^2}$$

Selon l'équation, pour maximiser la vraisemblance du modèle, il faudra donc avoir une *OFV* minimale, représentant la valeur la plus faible de la somme des écarts des résidus.

L'*OFV* permet ainsi de comparer et de sélectionner le meilleur modèle parmi des modèles emboîtés (où un modèle est considéré comme un cas particulier de l'autre). Le modèle sera considéré comme significativement meilleur si la diminution de l'*OFV* est supérieure à 3,84 ($p < 0,05$, loi du χ^2 , degré de liberté = 1).

Dans le cas de modèles non-emboîtés, un critère d'estimation basé uniquement sur la qualité d'ajustement des données n'est pas suffisant. Il est recommandé d'utiliser des outils se basant en plus sur le nombre de paramètres estimés par le modèle. Un compromis entre le biais et le principe de parcimonie est alors pris en compte, afin d'éviter un ajustement excessif ou insuffisant par le modèle. Deux critères sont utilisés : l'*Akaike Information Criterion* (*AIC*) et le *Bayesian Information Criterion* (*BIC*) :

L'*AIC* permet de pénaliser la vraisemblance par 2 fois le nombre de paramètres.

$$AIC = -2 \log (\text{likelihood}) + 2k$$

où k = nombre de paramètres estimés par le modèle

Le BIC permet de pénaliser la vraisemblance par le nombre de paramètres et le nombre d'observations.

$$BIC = -2 \log (\text{likelihood}) + k \log (n)$$

avec k = nombre de paramètres et n = nombre d'observations

Le modèle avec le plus faible AIC ou BIC sera considéré comme meilleur.

Le logiciel de référence en pharmacocinétique de population est le logiciel NONMEM® pour *Nonlinear Mixed Effects Model* (NLMEM). Il comprend plusieurs méthodes d'estimations, ainsi qu'un algorithme itératif qui, à partir de valeurs initiales prédéfinies, va déterminer les valeurs des paramètres en minimisant les critères de sélection (24). L'utilisation des critères entre différents modèles tout en respectant le principe de parcimonie est essentielle au développement de modèle PK et à la sélection du modèle le plus adéquat.

La précision d'estimation des paramètres est également appréciable grâce aux *standard error of estimate* (SE) générés par NONMEM® que l'on représente sous forme de pourcentage par une *relative standard error* (RSE) ou un intervalle de confiance IC :

$$RSE (\%) = 100 * \frac{SE_{\theta}}{\theta}$$

$$IC = \theta \pm 1,96 * SE_{\theta} \text{ pour } p < 0,05 \text{ (loi du } \chi^2, \text{ degré de liberté} = 1)$$

Est considéré comme acceptable un RSE < 30 % pour les paramètres fixes et la variabilité résiduelle, et un RSE < 50% pour les variabilités interindividuelles.

D'après l'équation de l'OFV, lors de données *sparses* (dites pauvres), l'estimation individuelle est d'avantage influencée par le paramètre de population que par les observations du patient. Ce phénomène correspond au *shrinkage*. Lorsque la valeur du *shrinkage* est supérieure à 30%, les estimations individuelles tendent vers la valeur du paramètre moyen de population, et sont certainement médiocres pour un grand nombre d'individus.

Des méthodes de graphiques diagnostiques (GOF) pour *Goodness of fit* sont également utilisées (23,24):

- Concentrations prédites de population (PRED) et concentrations prédites individuelles (IPRED) *versus* les concentrations observées (DV). Les concentrations doivent se rapprocher au maximum de la droite d'identité $y=x$ avec une répartition homogène. L'analyse des PRED contribue à valider le modèle de structure et celle des IPRED le modèle statistique.
- Résidus ($RES = DV - PRED$) et résidus conditionnels pondérés (CWRES) *versus* le temps ou les PRED. Les résidus suivent une loi normale centrée réduite avec une aire totale de distribution égale à 1. Ils doivent donc être répartis de manière homogène, avec 95% des résidus compris entre -1,96 et +1,96 ($p < 0,05$) et une ligne de tendance égale à 0. Ces graphes permettent d'écarter la présence de biais du modèle de structure en fonction des PRED ou du temps.
- IPRED et DV *versus* le temps pour chaque individu. Ces graphes permettent d'apprécier l'ajustement individuel.

I.2.3 Outils de validation d'un modèle

Le choix entre les différents outils de validation d'un modèle se fait en fonction de l'utilisation prévue pour le modèle. Certaines méthodes s'orientent sur le diagnostic et l'acceptation du modèle (*Visual predictive check*, NPDE), alors que d'autres évaluent la valeur prédictive d'un modèle pour une utilisation clinique (*datasplitting*, validation externe).

- Validation interne d'un modèle PK

La validation interne d'un modèle PK final utilise les mêmes données que celles qui ont servi pour construire le modèle. Plusieurs méthodes basées sur des simulations, du *datasplitting* ou du ré-échantillonnage sont généralement utilisées.

Concernant les simulations, la méthode recommandée est le *Visual Predictive Check* (VPC). Des prédictions simulées sont générées à partir des données observées (n = 1000 fois) puis une comparaison est faite entre les 5^{ème}, 50^{ème}, 95^{ème} percentiles des DV *versus* les intervalles de prédiction des mêmes percentiles des concentrations simulées. Le modèle est validé si les percentiles des concentrations observées sont encadrés par les intervalles de prédiction des concentrations simulées correspondant. Lors de covariables significatives ou de concession de dose importantes, l'utilisation de *prediction corrected VPC* (pcVPC) est préférable (26). En effet, une correction des concentrations observées et simulées par les concentrations prédites de population permet de garder la valeur diagnostique de ce graphe. D'autres graphiques peuvent être utilisés comme les NPDE pour *Normalised Prediction Distribution Errors*. Ils permettent d'étudier l'exactitude des prédictions du modèle en représentant l'écart entre les DV et les concentrations simulées. La distribution des NPDE doit être normale, centrée sur 0 avec 95% des NPDE compris entre $\pm 1,96$.

De plus, une évaluation du modèle peut être faite par ré-échantillonnage. La technique standard est le *bootstrap*. Il consiste à créer une nouvelle base de données par n ré-échantillonnage avec remplacement des individus à chaque échantillonnage à partir de la base de données initiale. Les moyennes des n valeurs typiques obtenues et leur écart-type doivent être proches des résultats obtenus lors du modèle réalisé avec la base de données initiale, pour justifier de la robustesse du modèle.

Enfin, un *datasplitting* peut être réalisé. Il consiste à fractionner les données en une partie utilisée pour la construction et une partie pour la validation du modèle. Cependant, les résultats de cette méthode dépendent de la taille de la population et de la division des données. Pour pallier à cela, une méthode alternative appelée *cross-validation* consistant en un fractionnement répété des données est recommandée. Chaque patient est alors utilisé dans l'estimation des paramètres et dans la validation du modèle (27).

- Validation externe

La validation externe consiste en l'utilisation d'une nouvelle base de données pour valider le modèle PK. Cette approche est plus convaincante et plus puissante que les méthodes de validation interne. Cependant elle reste difficile à mettre en place et nécessite une phase d'inclusion de nouveaux patients. De plus, si les résultats ne sont pas satisfaisants, les biais observés peuvent être imputables aux paramètres PK du modèle initial ou au nouvel ensemble de données (28).

I.2.4 Estimation bayésienne des paramètres individuels

L'estimation bayésienne consiste en l'obtention de paramètres pharmacocinétiques individuels. Elle se base sur le théorème de Bayes où la probabilité initiale d'un évènement est modulée par la connaissance d'une autre information. Appliquée à la médecine, l'estimation bayésienne permet une individualisation des traitements. A partir de la distribution des paramètres d'un modèle PK, on va pouvoir déterminer les paramètres PK individuels les plus probables chez un patient, connaissant les observations faites chez ce même patient. Plusieurs combinaisons de paramètres PK individuels étant possibles, un estimateur bayésien est utilisé pour retenir la probabilité la plus élevée chez ce patient. Cet estimateur bayésien est le *maximum à postériori* (MAP). Il s'appuie sur les informations connues à *priori* (modèle PK), les concentrations individuelles et covariables du patient afin d'obtenir les paramètres PK individuels à *postériori* les plus probables, en maximisant la vraisemblance (Figure 4) (29).

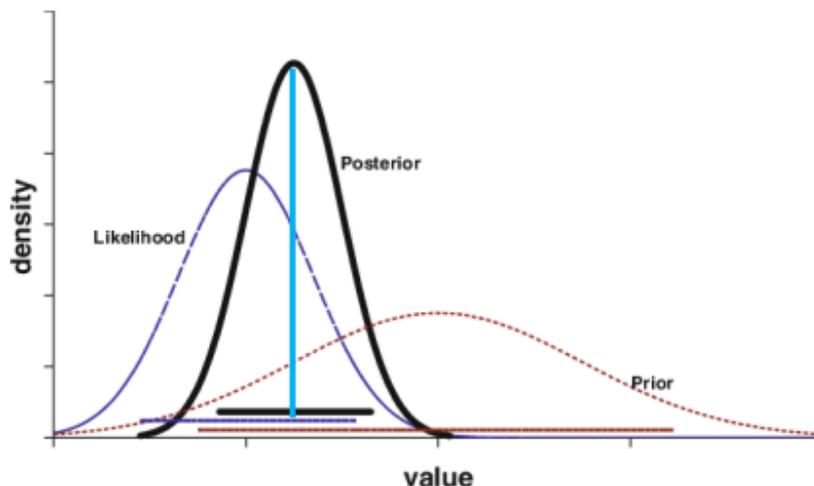


Figure 4 : Principe de l'estimation bayésienne (conférence GPCO Laurent Bourguignon)

II. TRAVAUX PERSONNELS

II.1. Apport de la PK-POP dans l'évaluation de la néphrotoxicité glomérulaire en oncopédiatrie

Dans ces travaux, nous avons modélisé des concentrations plasmatiques en ^{51}Cr -EDTA grâce au logiciel NONMEM®. Puis, par l'analyse de covariables, nous avons établi une équation mathématique estimant au mieux le débit de filtration glomérulaire (DFG). Cette équation a été validée prospectivement et comparée aux formules actuellement recommandées en clinique. L'objectif de ces premiers travaux de thèse est d'évaluer l'impact de facteurs morpho-biologiques, en particulier celui de la cystatine C plasmatique, sur l'estimation du DFG en oncopédiatrie. Dans cette revue bibliographique, nous détaillerons, pour la pédiatrie, les différentes méthodes de mesure du DFG, ainsi que les formules d'estimation du DFG à partir de la créatinine plasmatique et/ou de la cystatine C plasmatique.

II.1.1 L'exploration de la fonction glomérulaire rénale en pédiatrie

La clairance rénale d'une substance x correspond à l'excrétion de cette substance sous forme inchangée dans les urines. Elle résulte de trois processus : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire. La clairance de filtration glomérulaire correspond à l'urine préformée en aval du glomérule. Cette urine primitive est constituée du plasma exempt de toutes protéines ayant un poids moléculaire supérieur à 70 kDa. Ainsi, le DFG correspond au volume de plasma filtré par la capsule de Bowman par unité de temps. Il est dépendant du débit du flux sanguin rénal et de l'intégrité du glomérule rénal.

La clairance rénale de certaines substances peut servir à explorer la fonction rénale en déterminant le DFG. Ces substances doivent présenter les caractéristiques suivantes :

- Elles doivent être exclusivement éliminées par le rein sous forme inchangée (aucune métabolisation)
- Au niveau rénal, elles doivent être uniquement filtrées (aucune réabsorption ou sécrétion tubulaire) et totalement filtré (la liaison aux protéines plasmatiques doit être nulle ou très faible) : le débit filtré sera donc égal au débit excrété.
- Elles doivent être facilement dosables et non toxiques (inertes) à la dose administrée (pas d'altération du processus de filtration glomérulaire).

Ainsi, pour une substance exogène x ayant toutes les caractéristiques requises, à l'équilibre (administration par perfusion intraveineuse), on obtient (30):

$$CL = \frac{U_x \cdot V}{P_x} = \frac{DFG \cdot P_x}{P_x} = DFG$$

avec CL = clairance rénale, P_x = concentration plasmatique, V = débit urinaire, U_x = concentration urinaire et DFG = débit filtration glomérulaire

Le DFG est souvent exprimé en mL/min/1,73m² (valeur indexée à la surface corporelle (BSA) de 1,73m²). En valeur absolue, le DFG (mL/min) et la BSA étant fortement corrélés, l'ajustement est essentiel pour faciliter la comparaison entre les individus et pour obtenir des valeurs de référence (31).

Plusieurs méthodes sont utilisées pour déterminer le DFG (32) :

- Mesures de la valeur vraie du DFG : non-isotopique ou isotopique
- Estimation du DFG : clairance de la créatinine, formules d'estimations

II.1.1.1 Mesure du débit de filtration glomérulaire

Aucune molécule endogène ne répondant à l'ensemble des critères (paragraphe II.1.1), l'injection de traceurs exogènes isotopiques (radiotraceurs) ou non-isotopiques (inuline, iohexol) est nécessaire pour mesurer le DFG.

La clairance rénale étant égale à la clairance plasmatique lorsque la clairance non-rénale est négligeable, la mesure du DFG peut être obtenue par deux méthodes : la clairance urinaire (nécessitant une perfusion continue, des recueils urinaires et un prélèvement plasmatique à l'équilibre, cf formule précédente) ou la clairance plasmatique.

En pratique clinique, la mesure de la clairance urinaire est laborieuse et imprécise notamment en pédiatrie. Le recueil des urines est difficile à mettre en place en particulier chez les nouveau-nés ou les enfants ayant des affections rénales. De plus, un recueil incomplet des urines entraîne une sous-estimation du DFG et ainsi des résultats erronés, justifiant l'utilisation de la méthode plasmatique (31,33).

La clairance plasmatique évalue le taux de disparition d'une substance exogène dans le plasma après son injection IV bolus. La cinétique d'élimination du marqueur est ensuite déterminée uniquement à partir de prélèvements plasmatiques. Dans la littérature (30,34,35), les marqueurs du DFG sont généralement modélisés par un modèle bi-compartimental décrivant une distribution rapide dans le compartiment interstitiel et une élimination rénale lente. Cependant, ce modèle bi-compartimental est peu utilisé en pratique clinique en raison des prélèvements sanguins multiples.

Selon les dernières recommandations (36,37), des simplifications *via* un modèle PK mono-compartmental ouvert (paragraphe 1.2.1.1) sont utilisées pour calculer la clairance plasmatique rénale (*slope-intercept method, distribution volume method*).

- Méthode *slope-intercept*

La méthode *slope intercept* est largement établie et utilisée en pratique clinique. Par cette méthode, le DFG est mesuré de manière satisfaisante à partir de 2,3 ou 4 prélèvements plasmatiques (selon les institutions) pour déterminer uniquement l'exponentielle terminale correspondant à la filtration glomérulaire. Le 1^{er} prélèvement doit ainsi être réalisé au plus tôt 90 minutes après l'injection afin d'éviter la contribution de la distribution dans le compartiment interstitiel. Le dernier prélèvement doit être réalisé 3h à 4h après l'injection.

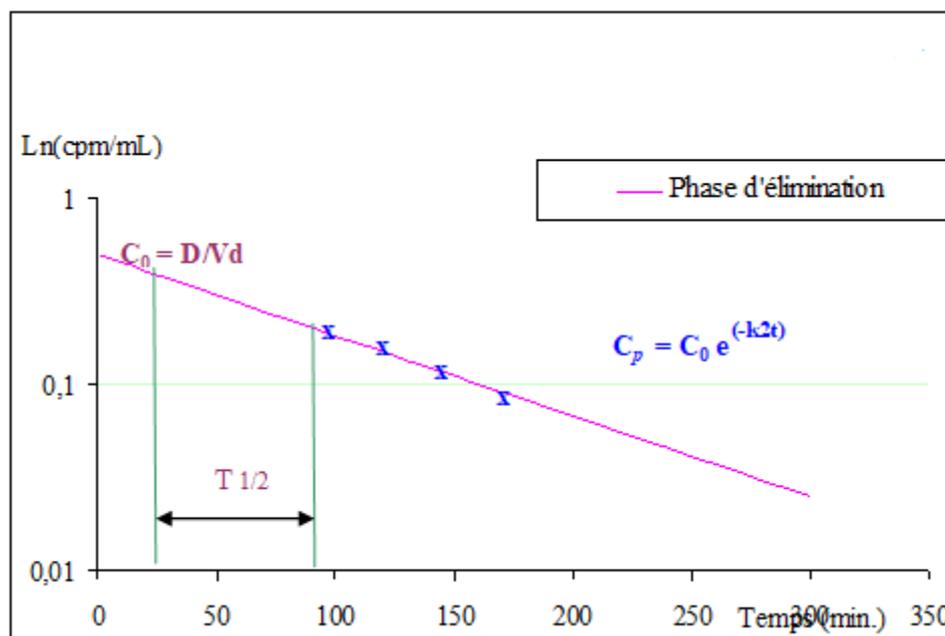


Figure 5 : Mesure du DFG par la méthode *slope intercept* (M. Alonso)

D'après la Figure 5, l'équation décrivant un modèle mono-compartmental : $C(t) = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$ permet d'obtenir C_0 correspondant à l'intersection de l'ordonnée à l'origine

au temps zéro. A partir de la demi-vie ($T_{1/2}$), on obtient ke la constante d'élimination. Le DFG correspond ensuite au produit de ke et du volume de distribution Vd avec (Vd étant le ratio de la dose injectée (D) sur C0). Une surestimation du DFG de l'ordre de 10% liée au modèle mono-compartmental peut être corrigée par des équations publiées comme celles de Chantler et al. (38) ou plus récemment de Brochner-Mortensen et al (39,40).

- Méthode *distribution volume*

D'après les dernières recommandations de la *British Nuclear Medicine Society* de 2018 (36) et celles du comité pédiatrique de l'association européenne de médecine nucléaire (37), une méthode alternative *distribution volume* basée sur un seul prélèvement plasmatique est également utilisée. L'approche recommandée est celle de Fleming et al. (41). Sur l'hypothèse d'un modèle mono-compartmental, un prélèvement plasmatique est recueilli à un temps précis (120 minutes dans les travaux en pédiatrie d'Humphrey et al. (42)) après l'administration permettant de calculer un volume de distribution apparent (37). Ce volume de distribution apparent est obtenu en faisant le rapport de l'activité administrée sur la concentration mesurée dans l'échantillon 2h après l'administration. Le DFG est ensuite calculé à partir d'une équation linéaire incluant les données de BSA et le volume de distribution apparent. Les travaux de McMeekin et al. (43) ont permis de valider cette approche en montrant une exactitude et une précision équivalente à celle de la méthode *slope-intercept*.

Pour les patients présentant un 3^{ème} compartiment (ascite, œdème) l'approximation par un modèle mono-compartmental n'est pas applicable du fait d'un retard de l'équilibre de distribution avec le compartiment extravasculaire entraînant une

surestimation du DFG (31,35,38,44). De même pour les patients ayant un DFG < 25 ml/min/1,73m², il est recommandé de mesurer le DFG par un recueil urinaire sur 24h (35).

II.1.1.1.1 Mesure non-isotopique

Des mesures de clairances urinaires et plasmatiques sont possibles avec des méthodes non-isotopiques. L'inuline est un polymère végétal de 5 kDa répondant à toutes les caractéristiques (paragraphe II.1.1) nécessaires pour être un marqueur idéal du DFG. La clairance urinaire de l'inuline est le *gold standard* pour mesurer le DFG. La méthode de référence consiste aux recueils de prélèvements urinaires et sanguins obtenus à l'équilibre à la suite d'une dose de charge et d'une perfusion intraveineuse continue (30,33). En raison des contraintes de recueils urinaires précédemment évoquées et par manque de disponibilité de l'inuline, cette technique n'est plus pratiquée en clinique. En 2018, du fait de la survenue de chocs anaphylactiques, l'inuline a été retiré du marché par l'ANSM (Inutest[®], Proinuline serb[®]) (45). Une alternative prometteuse dans les méthodes non-isotopiques est l'utilisation d'un produit de contraste iodé : l'iohexol. D'après la littérature, de bonnes corrélations ont été mises en évidence entre la clairance plasmatique de l'iohexol et la clairance urinaire de l'inuline (chez l'enfant : $r^2=0.92$ et $r^2=0.83$) (46,47). Lorsqu'il est utilisé comme marqueur de la fonction rénale, l'iohexol est administré à faible dose évitant ainsi les effets indésirables et un risque allergique. Cependant d'après son RCP, l'iohexol possède uniquement des indications en imagerie (urographie, angiographie, tomodensitométrie) mais pas dans la mesure du DFG (48).

II.1.1.1.2 Mesure isotopique

Dans les années 1970, le dosage plasmatique de radiotraceurs commence à être utilisé dans l'évaluation de la fonction rénale. Il se base sur les travaux de Garnett et al. (44) qui ont montré une excellente corrélation ($R^2=0,995$) entre la clairance urinaire de l'inuline et la clairance mesurée à partir de prélèvements plasmatiques réalisés 2h et 4h après l'administration du $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Cette approche repose sur l'administration d'un MRP par voie IV bolus unique à dose connue (le MRP respectant toutes caractéristiques précédemment citées (paragraphe II.1.1)). Il est recommandé d'utiliser des sites d'injections et de prélèvements différents. L'activité de chaque prélèvement plasmatique est ensuite déterminée par un compteur gamma et le DFG est calculé par approximation d'un modèle mono-compartmental (35,40). Des corrections spécifiques aux radionucléides incluant la dose réelle injectée (déduction de l'activité restante dans la seringue d'injection), le bruit de fond du compteur gamma, et la décroissance radioactive des isotopes sont également à prendre en compte dans la mesure du DFG (49).

Les avantages de la méthode isotopique par rapport au *gold standard* sont la simplicité et la reproductibilité. Malgré une irradiation faible et répétée du patient, la mesure isotopique est la méthodologie la plus utilisée actuellement en pratique clinique.

Actuellement, trois MRP correspondent à ces critères :

- L'iothalamate marqué à l'iode 125
- L'éthylènediamine tétraacétate marqué au chrome 51 (^{51}Cr -EDTA)
- Le diéthylènetraïmine pentaacétate marqué au technétium 99 métastable ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA)

L'iothalamate (radiomarké ou non), peu disponible en France et présentant l'inconvénient de surestimer le DFG (due à sa sécrétion tubulaire et une élimination extra-rénale), ne sera pas détaillé dans ces travaux.

II.1.1.1.2.1 ^{51}Cr -EDTA et $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA

Ces MRP sont composés d'un marqueur (^{51}Cr ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$) et d'un vecteur (EDTA ou DTPA) (paragraphe I.1.2). La désintégration physique de chacun de ces isotopes entraîne l'émission de rayonnements γ permettant la détection du vecteur et ainsi que le comptage de l'activité. Le Tableau 1 ci-dessous compare les caractéristiques physiques et pharmacocinétiques de ces deux MRP :

	⁵¹Cr	^{99m}Tc
<i>Production</i>	Réacteur nucléaire fission de l'uranium 235	Générateur décroissance du Molybdène 99
<i>Filiation</i>	En vanadium 51 stable par capture électronique	En technétium 99 stable par transition isomérique
<i>Emission gamma</i>	320 Kev (9,9%)	140,5 Kev (99%)
<i>Période effective</i>	27,7 jours	6,02 heures
	EDTA	DTPA
<i>Poids moléculaire</i>	292 Da	393 Da
<i>Agents chélateurs</i>	complexation hexadente 6 sites basiques	complexation octadente 8 sites basiques
	⁵¹Cr-EDTA	^{99m}Tc-DTPA
<i>Liaison protéines plasma</i>		
- <i>In vitro</i> (50)	12,15%	10,99%
- <i>In vivo</i> (50)	12,54%	11,85%
<i>Élimination rénale en 24h</i>	99,9 %	95%
<i>Dose administrée</i>	Basée sur le poids Maximale : 3,7 MBq	Basée sur le poids Maximale : 37 MBq
<i>Dose efficace</i>	0,011 mSV/examen	0,1mSv/examen

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques physiques et pharmacologiques entre le ⁵¹Cr-EDTA et le ^{99m}Tc-DTPA

Plusieurs travaux (38,51,52) ont montré l'intérêt du ⁵¹Cr-EDTA en pratique clinique dans la mesure du DFG et ont permis de développer son utilisation en Europe. Cependant, depuis octobre 2018, le ⁵¹Cr-EDTA n'est plus commercialisé par le laboratoire GE-Healthcare®. Devant la nécessité de maintenir la mesure du DFG comme examen de diagnostic, il a été remplacé en clinique par le ^{99m}Tc-DPTA qui a également l'AMM dans cette indication.

Plusieurs études comparatives ont montré une bonne corrélation entre la clairance plasmatique au ⁵¹Cr-EDTA et au ^{99m}Tc-DTPA malgré une surestimation systématique et significative de la clairance au ^{99m}Tc-DTPA. Cette surestimation étant faible (de l'ordre de 5%), aucun impact clinique n'a été mis en évidence (35,40,53–55). Le ^{99m}Tc-

DTPA possède également une meilleure efficacité de comptage permettant une utilisation à moindre coût que le $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (40). Cependant, sa période effective de quelques heures engendre un comptage du $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ le jour même contrairement au $^{51}\text{Cr-EDTA}$. La correction par la décroissance radioactive dans la mesure du DFG a également plus d'importance pour le $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ que pour $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (37,49). De plus, il a été recensé dans certaines préparations commerciales une dissociation entre le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et le DTPA, entraînant une augmentation de la liaison aux protéines plasmatiques et ainsi une sous-estimation du DFG. Cette dissociation n'est pas prévisible entraînant un biais et une imprécision de mesure notamment due à l'absence de normalisation des techniques de chélation et de générateurs au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (56,57). Selon la Société Française de Radiopharmacie (SOFRA), le $^{99\text{m}}\text{Tc-DPTA}$ est une alternative possible au $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Il s'agit également de l'isotope de référence utilisé dans la mesure du DFG aux Etats-Unis.

II.1.1.1.3 Indications en pédiatrie

Chez le nouveau-né, les fonctions rénales sont immatures. Cette immaturité est caractérisée par un développement incomplet du néphron et une faible pression de perfusion rénale. Le DFG augmente progressivement en post-natal pour atteindre les valeurs adultes vers l'âge de 2 ans (15,58,59). Les techniques de mesures du DFG par des substances exogènes précédemment citées présentant des inconvénients, les indications en pédiatrie sont ainsi limitées à certaines situations (37,40) :

- Evaluation et suivi lors de traitements néphrotoxiques dont les chimiothérapies
- Evaluation et suivi d'insuffisance rénale lors de discordance entre le DFG estimé et le DFG mesuré : poids extrêmes, pathologies métaboliques
- Evaluation et suivi des glomérulopathies chroniques (diabète sucré, SHU)

- Estimation de la fonction rénale pour un rein unique

II.1.1.2 Estimation du débit de filtration glomérulaire

Afin d'avoir accès plus aisément à la fonction rénale, des méthodes d'estimation du DFG basées sur des substances endogènes ont été développées et sont également utilisées en pratique clinique.

II.1.1.2.1 Créatinine et clairance de la créatinine

La créatinine est une petite molécule issue du catabolisme musculaire de la créatine. Son élimination est majoritairement rénale (faible excrétion extra-rénale dans les fèces). Elle est entièrement filtrée au niveau du glomérule et non réabsorbée. Cependant, elle est sécrétée à 10% (pour un individu sain) au niveau du tubule contourné distal. Cette sécrétion est d'autant plus importante que la fonction rénale est altérée. Avec la diminution du DFG, la sécrétion tubulaire de la créatinine augmente, entraînant une surestimation du DFG de 10 à 40%, voir plus en cas de glomérulopathies (60,61). De plus, d'autres fluctuations sont à prendre en compte. En effet, sa production est dépendante de la masse musculaire, elle-même dépendante de l'âge, du sexe, de la race, de l'activité physique et du régime alimentaire (62). La créatininémie (SCR) est donc un marqueur peu représentatif du DFG. Outre un dosage plasmatique, l'estimation du DFG peut être obtenue par la clairance urinaire de la créatinine sur 24h. Cependant, en plus des fluctuations précédemment évoquées, le recueil des urines est invasif en pédiatrie.

II.1.1.2.2 Les formules dérivées de la créatinine plasmatique

Les variabilités interindividuelles et intraindividuelles de la créatinine plasmatique sont d'autant plus importantes en pédiatrie. Il est donc nécessaire d'associer les caractéristiques morpho-biologiques des enfants à la SCR afin de prédire au mieux le DFG.

II.1.1.2.2.1 Formules de Schwartz

La formule de Schwartz est la plus utilisée en pédiatrie pour estimer le DFG. Elle se base sur la créatininémie et la taille afin de compenser l'augmentation de la masse musculaire pendant l'enfance. La formule « générale » est représentée ci-dessous :

$$eDFG = k \cdot \frac{HT}{SCR}$$

avec eDFG = DFG estimé, HT = taille, SCR = créatininémie, k = constante

En 1976, Schwartz et al. (63) ont été les premiers à associer des données anthropométriques à la SCR. Sur 186 patients, les auteurs ont calculé par la méthode des moindres carrés, des régressions entre la SCR *versus* l'âge, la taille, le sexe et la BSA. La taille et la créatininémie ont montré le meilleur coefficient de corrélation, indiquant le ratio HT/SCR comme le meilleur estimateur du DFG. Cette formule a été validée chez 223 patients par corrélation avec la clairance urinaire à l'inuline ($R^2=0,905$), pour un coefficient $k = 0,55$. En 1984, Schwartz et al. (64) ont testé leur formule dans une population de nourrissons nés à terme ayant une fonction rénale normale. Ils ont montré une surestimation de 24% du DFG estimé dans cette cohorte par leur précédente formule et ont calculé une nouvelle constante $k = 0,45$. En 1987,

ils ont affiné leurs travaux (62,65) en proposant une constante k variant en fonction de l'âge et du sexe avec : k = 0,33 pour les prématurés durant leur première année de vie, k = 0,45 pour les nourrissons nés à terme, k = 0,55 pour les enfants et adolescents de sexe féminin et k = 0,70 pour les adolescents de sexe masculin. Par la suite, le dosage de la SCR par la méthode colorimétrique de Jaffe a été remplacé par une méthode enzymatique, considérée comme plus précise avec moins d'interférence. La méthode enzymatique a permis une standardisation des mesures de la SCR par spectrométrie de masse en dilution isotopique (IDMS pour *Isotopic Dilution Mass Spectroscopy*). En 2009, Schwartz et al. (66) ont donc mis à jour leur formule chez 349 enfants (1 – 16 ans) en considérant la nouvelle méthode de dosage IDMS donnant un k = 0,413. Cette formule a été élaborée chez des enfants ayant des insuffisances rénales modérées de 15 à 75 mL/min/1,73m² (clairance de l'iohexol). Cette dernière version appelée « bedside » est actuellement recommandée en pratique clinique (67) :

$$eDFG = 0,413 \cdot \frac{HT}{SCR} \text{ pour HT en cm et SCR en mg/dL}$$

$$eDFG = 36,5 \cdot \frac{HT}{SCR} \text{ pour HT en cm et SCR en } \mu\text{mol/L}$$

II.1.1.2.2.2 Autres formules

- **Formule de Counatan-Barrat (1976)**

Basée sur les mêmes principes de proportionnalité que la formule générale de Schwartz, Counatan et al. (68) ont cherché à déterminer la constante k en utilisant pour référence la clairance plasmatique au ⁵¹Cr-ETDA. La SCR a été déterminée par la méthode colorimétrique de Jaffe. Ces travaux ont été réalisés sur une cohorte de

103 enfants atteints d'affections rénales, âgés de 5 mois à 14 ans et validés sur une cohorte de 83 patients. Une très bonne corrélation ($R^2=0,953$) a été trouvée pour un $k = 0,43$. D'autres travaux, tels que ceux d'Hari et al. (69) ont cherché à mettre à jour ce ratio de la taille sur la créatininémie, en utilisant le ^{99m}Tc -DTPA comme DFG de référence.

- **Formule de Léger (2002)**

Léger et al. (70) ont utilisé pour la première fois la méthodologie de PK-POP pour améliorer la prédiction du DFG en pédiatrie. Quatre-vingt-dix-sept enfants (64 pour la construction du modèle PK et 33 pour la validation) âgés de 1 an à 18 ans ont été inclus dans l'étude. Ces enfants étaient soit des transplantés rénaux, soit suivis après avoir reçu un traitement néphrotoxique, soit avaient une atteinte diverse de la fonction rénale. La formule comprenait le poids, la taille et la SCR mesurée selon la méthode de Jaffe. Dans leur population, la corrélation ($R^2=0,83$) par rapport à la clairance plasmatique au ^{51}Cr -ETDA était meilleure que celle obtenue par la formule de Schwartz et al. (62). L'âge et le sexe n'étaient pas ressortis comme impactant significativement le DFG. L'avantage majeur de ces travaux, outre la nouvelle méthodologie utilisée, résidait dans l'utilisation d'une seule formule quels que soient l'âge et le sexe.

- **Formule BCCH1 et BCCH2 (2006)**

Mattman et al. (71) ont utilisé les données de 266 patients ayant une fonction rénale normale ou diminuée issus du *British Columbia's Children's Hospital* afin d'estimer le DFG à l'aide de méthodes statistiques. La clairance de référence était la clairance plasmatique au ^{99m}Tc -DTPA. La formule BCCH1 comprenait le poids, la taille et la SCR dosée par méthode enzymatique. Les résultats de cette étude suggèrent que la formule de Schwartz (avec une constante k ré-estimée) offrait une meilleure précision

associée à une moindre complexité mathématique. Elle permettait également un meilleur suivi de la fonction rénale par rapport aux formules précédentes. Ils ont également développé une formule indépendante de la taille qui est parfois difficile à obtenir en pratique clinique. Cette dernière était basée uniquement sur l'âge, le sexe et la SCR (BCCH2).

- **Métadonnées des Flandres (2009)**

Basé sur les travaux de Schwartz, Pottel et al. (72) ont confirmé que la constante de proportionnalité k était dépendante de l'âge. La constante k variait de 0,30 pour les enfants âgés de 1 an à 0,41 pour les enfants âgés de 15 ans. Il s'agit du premier travail, dans une grande population d'enfants ayant une fonction rénale normale, proposant leur formule dans le diagnostic des atteintes glomérulaires.

- **Formule de Gao (2013)**

Gao et al. (73) ont proposé en alternative du DFG mesuré, une équation quadratique basée sur la taille, la SCR, le sexe et l'âge. Ils ont validé cette formule par une *cross-validation* et une validation externe chez 127 enfants. D'après leur résultats et leur comparaison à la formule de Schwartz « bedside » (66), cette nouvelle formule permet une bonne estimation du DFG pour les patients ayant une insuffisance rénale faible ou une fonction rénale normale. En accord avec différents travaux, ils ont montré que pour des DFG > 60 mL/min/1,73m², la formule de Schwartz « bedside » surestimait le DFG mesuré (72–74).

- **Formule FAS (full age spectrum) (2016)**

Basé sur leurs travaux de 2012 (75), Pottel et al. (76) ont proposé une équation où la SCR était normalisée en fonction du facteur Q. Ce facteur Q représentait la valeur médiane de la SCR selon l'âge et le sexe, chez des enfants de plus de 2 ans ayant

une fonction rénale normale (DFG médian = 107,3 mL/min/1,73m²). Le DFG estimé était alors le DFG médian multiplié par Q sur la SCR observée du patient. Cette approche permettait notamment la continuité de prise en charge lors du passage d'un DFG pédiatrique à un DFG adulte.

- **Formule de Millisor (2017)**

Dans une population onco-pédiatrique, Millisor et al. (77) ont montré que leur formule basée sur la taille et la SCR avait une meilleure performance que les formules de Schwartz « bedside » (66) et de Brant et al. (78). Leurs résultats ont été validés sur une cohorte externe, puis utilisés en application clinique.

II.1.1.2.3 La Cystatine C

La cystatine C est une protéine non glycosylée basique de 13 kDa composée de 122 acides aminés. Elle appartient à la famille des inhibiteurs de cystéines protéases et permet le maintien de l'homéostasie protéique. Elle est synthétisée et sécrétée de manière constante par toutes les cellules nucléées. C'est une molécule librement filtrée par le glomérule rénal qui est totalement réabsorbée et catabolisée au niveau du tubule contourné proximal. Elle n'est, par conséquent, quasiment pas excrétée dans les urines. Ainsi, à partir de 1985, cette protéine est présentée comme un marqueur endogène alternatif de la SCR dans l'évaluation de la filtration glomérulaire. Par rapport à la créatinine, elle présente certaines spécificités : production indépendante de l'âge, de la masse musculaire et de la nutrition, ainsi qu'aucun passage de la barrière placentaire. Cela permet son utilisation préférentielle dans des situations spécifiques, comme pour les enfants < 2 ans ou ayant une masse musculaire réduite. De plus, la présence de quantité importante de cystatine C urinaire

pourrait suggérer un défaut de réabsorption, mettant ainsi en évidence des tubulopathies. Cependant, des études ont également montré que la cystatine C était influencée par de nombreux facteurs indépendants de la fonction rénale comme l'élévation du taux de protéine sérique réactive, des dysthyroidies ou la prise de corticoïdes (52,59,79). Le dosage plasmatique est effectué par des méthodes immunologiques à base d'anticorps polyclonaux dirigés contre la cystatine C. En fonction du signal quantifié, les deux méthodes utilisées sont la turbidimétrie (PETIA pour *particle enhanced turbidimetric immuno-assay*) et la néphélémétrie (PENIA pour *particle enhanced nephelometric immuno-assay*) (79).

II.1.1.2.4 Les formules dérivées de la Cystatine C plasmatique

Le Tableau 2 résume les différentes formules utilisant la cystatine C plasmatique (PcysC) dans l'estimation du DFG \pm associée à la SCR. Il résume de manière non exhaustive les formules générées à partir uniquement de populations pédiatriques caucasiennes.

Publications (dates)	Equations	Population	Dosages	Références
Cystatine C				
Bokenkamp et al. (1998) (80)	$162/\text{PcysC} - 30$	1-18 ans, divers, n=184	Turbidimétrie	Inuline
Filler et al. (2003) (81)	$91,62 \times (1/\text{PcysC})^{1,123}$	1-18 ans, divers n=536	Néphélométrie	$^{99m}\text{Tc-DTPA}$
Grubb et al. (2005) (82)	$84,69 \times \text{PcysC}^{-1,65} \times 1,384$ pour < 14 ans	14-17 ans, divers, n=85	Turbidimétrie	Iohexol
Zappitelli et al. (2006) (83)	$75,94 \times \text{PcysC}^{1,17}$ Si transplantation : x 1,2	1-18 ans divers, n=103	Néphélométrie	Iothalamate
Berg et al. (2011) (46)	$91 \times \text{PcysC}^{-1,213}$	4-18 ans, divers, n=220	Néphélométrie	Inuline
Schwartz et al. (2012) (84)	$70,69 \times \text{PcysC}^{-0,93}$	1-16 ans, IRC, n=349	Néphélométrie	Iohexol
Cystatine C + créatinémie				
Zappitelli et al. (2006) (83)	$(43,82 \times e^{0,003 \times \text{HT}}) / (\text{PcysC}^{-0,835} \times \text{SCR}^{-0,547})$ Si transplantation : x 1,165	1-18 ans, divers, n=103	Jaffe néphélométrie	Iothalamate
Bouvet et al. (2006) (85)	$63,2 \times (\text{SCR}/1,086)^{-0,25} \times (\text{PcysC}/1,2)^{0,165} \times (\text{WT}/45)^{0,30} \times (\text{YR}/14)^{0,30}$	1-23 ans, IRC, n=100	Jaffe néphélométrie	$^{51}\text{Cr-EDTA}$
Andersen et al. (2012) (86)	$7,4 \times (\text{WT}/\text{PcysC})^{0,39} \times (\text{HT} \times \text{BSA}/\text{SCR})^{0,64}$ $10 \times (\text{BCM}/\text{PcysC})^{0,40} \times (\text{HT} \times \text{BSA}/\text{SCR})^{0,65}$	2-15 ans Divers, n=119	Enzymatique néphélométrie	$^{51}\text{Cr-EDTA}$
Schwartz et al. (2012) (84) « CKID formula »	$39,8 \times (\text{HT}/\text{SCR})^{0,455} \times (1,8/\text{PcysC})^{0,418} \times (30/\text{BUN})^{0,079} \times 1,076^{\text{male}} \times (\text{HT}/1,4)^{0,179}$	1-16 ans, IRC, n=349	Enzymatique néphélométrie	Iohexol
Chehade et al. (2014) (87)	Femme : $0,42 \times (\text{HT}/\text{SCR}) - 0,04 \times (\text{HT}/\text{SCR})^2 - 14,5 \times \text{PcysC} + 0,89 \times \text{YR} + 18,25$ Homme : $0,42 \times (\text{HT}/\text{SCR}) - 0,04 \times (\text{HT}/\text{SCR})^2 - 14,5 \times \text{PcysC} + 0,89 \times \text{YR} + 21,88$	2-18 ans divers n=238	Jaffe néphélométrie	Sinistrine

HT = taille (m ou cm), SCR = créatinémie (mg/dL ou $\mu\text{mol/L}$), PcysC = cystatine C plasmatique, WT = poids (kg), YR = âge (années), BUN = urée, BCM = masse cellulaire, IRC = insuffisance rénale chronique, divers = IRC et transplantés

Tableau 2 : Formules estimant le DFG en pédiatrie à partir de la cystatine C plasmatique

II.1.2 Travaux de thèse : étude CysPed

II.1.2.1 Article scientifique

L'étude CysPed (*Cystatine Pédiatrique*) se base sur les données de 40 enfants hospitalisés au CHU de Toulouse ayant reçus des chimiothérapies cytotoxiques (ifosfamide et/ou cisplatine) pouvant présenter une toxicité rénale cumulative. Cette toxicité survient de manière précoce au niveau tubulaire ou de manière tardive au niveau du glomérule. Pour ces enfants, le suivi néphrologique prolongé prend ainsi toute son importance. Cependant, comme vu précédemment, la mesure du DFG par recueil urinaire ou par dosage plasmatique de radiotraceurs reste lourde notamment en pédiatrie. De plus, la SCR et l'estimation du DFG par la formule de Schwartz « bedside » ne sont pas des méthodes complètement fiables.

L'objectif de ces travaux est d'estimer le DFG en se basant sur les critères morpho-biologiques de ces enfants *via* une approche PK-POP. Il s'agit de la 1^{ère} étude prospective évaluant la cystatine C urinaire comme marqueur de la néphrotoxicité tubulaire et la PcysC comme marqueur de la néphrotoxicité glomérulaire en oncopédiatrie.

Ces travaux ont été publiés dans *Pediatric Blood & Cancer* en 2021.

Supplementary material : Les résultats supplémentaires cités dans la publication (Table S1, Fig S1 et Fig S2) sont représentés page 68 et 69.

Plasma cystatin C is a marker of renal glomerular injury in children treated with cisplatin or ifosfamide

Marie Lambert^{1,2} | Melanie White-Koning¹  | Mathieu Alonso³ | Arnaud Garnier⁴ |
 Gwennaelle Alphonsa⁶ | Chloé Puiseux⁶ | Caroline Munzer^{5,6} | Joseph Berthier²  |
 Laurence Malard² | Marlène Pasquet^{6,7} | Etienne Chatelut^{1,2} 

¹ Cancer Research Centre of Toulouse (CRCT), Université de Toulouse, Inserm, Toulouse, France

² Institut Claudius-Régaud, IUCT-Onco-pole, Toulouse, France

³ Unité de Radiopharmacie, CHU de Toulouse-Purpan, Toulouse, France

⁴ Unité de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital des Enfants, CHU Purpan, Toulouse, France

⁵ URCP, Hôpital des Enfants, CHU, Toulouse, France

⁶ Unité d'Hémo-Oncologie, Hôpital des Enfants, CHU, Toulouse, France

⁷ CRCT, Equipe 16, IUCT-Onco-pole, Toulouse, France

Correspondence

Etienne Chatelut, IUCT-Onco-pole, 1, Avenue Irène Joliot-Curie, F-31059 Toulouse cedex, France.

Email: Chatelut.etienne@iuct-oncopole.fr

Marie Lambert and Melanie White-Koning contributed equally to this work and share first authorship.

Abstract

Background: Plasma cystatin C is a potential marker of the glomerular filtration rate (GFR), and urinary cystatin C has been proposed as a marker of tubular dysfunction.

Procedure: A prospective study (NCT02822404) was conducted to assess the benefit of considering cystatin C plasma and urinary levels to better evaluate cisplatin and/or ifosfamide renal toxicity in children with cancer. Plasma ⁵¹Cr-EDTA clearance as a marker of GFR and urinary markers of tubular toxicity were monitored in 40 children treated by cisplatin and/or ifosfamide. Several equations previously proposed to estimate GFR, with or without inclusion of plasma cystatin C level, were compared. A population pharmacokinetic approach was also used to analyze plasma ⁵¹Cr-EDTA data, and evaluate the relationship between patient covariates (including plasma cystatin C level) and GFR during the course of chemotherapy treatment.

Results: Equations including plasma cystatin C described GFR changes during chemotherapy better than those without this variable. An equation based on plasma cystatin C, serum creatinine, and body weight enabled us to accurately describe the evolution of GFR during chemotherapy. The urinary cystatin C/creatinine ratio was compared between children with or without tubular toxicity, according to a standard assessment of tubular dysfunction. However, although the urinary cystatin C/creatinine ratio was increased in children with tubular toxicity, this marker does not provide additional information to the well-known markers of tubulopathy.

Conclusions: Monitoring of plasma cystatin C may be substituted to radionuclide glomerular exploration in children treated by cisplatin and/or ifosfamide.

KEYWORDS

chemotherapy, cystatin C, nephrotoxicity, pediatrics

Abbreviations: BSA, body surface area; BUN, blood urea nitrogen; CL, clearance; CICr, creatinine clearance; CysC, cystatin C; GFR, glomerular filtration rate (mL/min); GFRn, body surface area-adjusted glomerular filtration rate, calibrated to 1.73 m² (mL/min/1.73 m²); HT, height; OFV, objective function value; PcysC, plasma cystatin C; RMSE, root mean square error; Schwartz-PcysC, Schwartz's equation using cystatin C; Schwartz-Scr, Schwartz's equation using creatinine; Scr, serum creatinine; T0, time just before cycle 1 of chemotherapy;

T1, time just before cycle 2 of chemotherapy; T2a, T2b, time of evaluation halfway through the chemotherapy (once or twice depending on the protocol); T3, time at the completion of chemotherapy; T4, time at 2 years postdiagnosis; TVCL, typical value of clearance; UCysC, urinary cystatin C; UCysC/UCreat, ratio of urinary cystatin C concentration over urinary creatinine concentration

1 | INTRODUCTION

Over recent decades, chemotherapy treatment of childhood malignant tumors has resulted in a significant increase in survival, bringing it up to 80%.¹ It has become crucial to detect such malignancies early on, in order to reduce long-term side effects in this population. Cisplatin and ifosfamide are anticancer drugs widely used in the treatment of several pediatric tumors, with a cumulative nephrotoxicity that constitutes their dose-limiting toxicity. A decrease in glomerular filtration rate (GFR) may be observed, as well as tubular toxicity. A study in more than 180 pediatric patients described an incidence of 25% of renal impairment 5 years after cisplatin-based chemotherapy.² A recent systematic review on early and late renal adverse effects after nephrotoxic treatment reported an incidence of drug-induced chronic renal damage of 1.4-30% in ifosfamide use and of 10-80% in cisplatin use.³ Major risk factors in the pediatric population included being less than 5 years old, use of an association of several nephrotoxic drugs, pre-existing renal damage, prior nephrectomy, and pre-existing renal malformations. Several methods have been suggested to evaluate the renal functions of children before, during, and after chemotherapy. For GFR, the ⁵¹Cr-EDTA clearance (CL) method represents the gold standard, but it is often replaced by an estimation of the creatinine clearance (CICr), since ⁵¹Cr-EDTA CL measurement represents a cumbersome and invasive procedure consisting of the injection of a radiolabeled compound followed by multiple blood samples. Several equations have been proposed to estimate CICr. The Schwartz equation based on serum creatinine (Scr), height, and age⁴ remains widely used, but more recently other equations also including plasma cystatin C level (PcysC) have been proposed.^{5,6} Cystatin C (CysC) is a 120-amino acid basic protein with a molecular weight of 13 kDa, produced at a constant rate, freely filtered at glomerular level, not secreted, and reabsorbed by tubule epithelial cells where it is subsequently catabolized. The population pharmacokinetic approach is a powerful methodology widely used in drug development for studying quantitative relationships between pharmacokinetic parameters and patient covariates. Using this methodology, we previously analyzed plasma ⁵¹Cr-EDTA concentrations versus time data from 100 children (most of them had had kidney transplant or a renal pathology) and showed that the inclusion of PcysC in a formula with Scr, body weight, and age improves GFR estimation.⁷ More recently, Schwartz et al proposed two equations based on five patient characteristics (Scr, PcysC, blood urea nitrogen [BUN], sex, and height [HT]), with different coefficients and exponents depending on the assay used for PcysC measurement. The better performance of the equations including PcysC is explained by the fact that the interpatient variability of production of creatinine by skeletal muscular tissue is not completely taken into account by the characteristics combined to Scr within the original Schwartz equation. However, the performance of these equations has not been assessed specifically in children undergoing chemotherapy. For the assessment of tubular toxicity, classical blood and urine markers of tubular functions are used in common practice. New urinary biomarkers such as *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase, isoenzyme B, alanine aminopeptidase, glutathione-S-transferase, although very promis-

ing, are still infrequently used. All these methods present certain limitations. The tubular tests present wide normal values. The presence of cystatin C in the urine has been reported as a marker of tubular injuries.⁸⁻¹⁰

For all these reasons, this study prospectively evaluates the Schwartz equations with or without PcysC in children with cancer treated by cisplatin and/or ifosfamide to monitor the change of GFR during chemotherapy. Moreover, the population pharmacokinetic approach was applied to analyze the plasma ⁵¹Cr-EDTA concentrations versus time data in order to evaluate the relationship between ⁵¹Cr-EDTA CL and demographical, biological, and morphological characteristics in this specific pediatric population treated by chemotherapy. Urinary cystatin C (UCysC) was also evaluated as a marker of chemotherapy tubular toxicity in these children.

2 | METHODS

2.1 | Inclusion criteria

Patients were between 0 and 18 years old, with a body-weight greater than 4 kg, and received cisplatin and/or ifosfamide. Patients were excluded if they could not follow the whole treatment or had a contraindication in the achievement of ⁵¹Cr-EDTA CL. The protocol was approved by the ethical committee "Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer" on November 11, 2011. Informed signed consent was obtained from parents or the legal representative. An information letter was also given to children who were old enough to understand. This study (clinical trial NCT02822404) was conducted in accordance with Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki.

2.2 | Blood and urine monitoring

Blood and urine samples were collected just before cycle 1 (T0), just before cycle 2 (T1), one (T2a) or two (T2a and T2b) evaluations halfway through the chemotherapy period (depending on the protocol), after completion of the chemotherapy (T3), and 2 years postdiagnosis (T4). The second evaluation during chemotherapy (T2b) was not required in all the protocols involved. The following parameters were determined at each visit: electrolytes, creatinine, uric acid, phosphorus, and cystatin C levels in plasma; electrolytes, creatinine, proteinuria, β 2 microglobulin, uric acid, magnesium, phosphore, glycosuria, and CysC levels in urine samples. Creatinine levels were determined by enzymatic method using creatinase on cobas 8000 analyzer (Roche France, Meylan). Cystatin C levels were measured by an automated particle-enhanced nephelometric immunoassay. The method was calibrated using serial dilutions of standard consisting of purified urinary CysC with an assigned value of 1.51 mg/L. The intra-assay and inter-assay coefficients of variation ranged between 2% and 3% depending on the CysC level and the matrix of the control sample. The analyzer (BN-ProSpec) as well as the controls, standards, and kits (N Latex Cystatin

C) were provided by Dade-Behring (Marburg, Germany). The quantification limit is 0.062 mg/L for urine cystatin C level.

2.3 | ^{51}Cr -EDTA clearance and pharmacokinetic analysis

^{51}Cr -EDTA plasma CL was assessed in the Medical Physics Department according to the method proposed by Chantler et al.¹¹ ^{51}Cr -EDTA (2072 MBq) was administered intravenously as a bolus dose, and four blood samples were taken from the opposite arm at 90, 110, 130, and 150 min after injection. All plasma ^{51}Cr -EDTA concentrations versus time ($n = 568$ obtained from 40 patients, range 52–2129 cpm/mL) were analyzed using the nonlinear mixed effects modeling software (NONMEM) program (version VII, level 1.1 running on Pentium 200 pro) according to a one-compartment pharmacokinetic model and first-order method. A proportional error model was used for residual and interpatient variabilities. The ^{51}Cr -EDTA CL of each patient at each occasion (T0, T1, T2a, T2b, T3, and T4) was obtained by independent analysis of data of the corresponding occasion and Bayesian estimation using the POSTHOC option for a run without covariates on CL. These values of individual clearance were considered as the actual GFR. The typical values of the distribution volume (V) were proportional to the patients' body weight.

A covariate analysis was performed on the whole dataset (data for every occasion from all included children) in order to explain the interindividual variability on ^{51}Cr -EDTA CL. Interoccasion variability corresponding to the change in ^{51}Cr -EDTA CL between T0, T1, T2a, T2b, T3, and T4 was included. The seven covariates considered were those included in the previously reported equations: PcysC, Scr, BUN, age, body weight (WT), body height (HT), and sex. The influence of each covariate was tested according to the allometric relationship for continuous covariates: typical value of clearance (TVCL) = THETA(1) \times (covariate/mean value of covariate) $^\theta$, where θ corresponds to the estimated influential factor of the covariate, and was coded as follows for categorical covariates (cov): TVCL = THETA(1) \times THETA(2) $^{\text{cov}}$. The objective function values (OFV) were compared between the null model (without covariate) and the model obtained by adding each covariate separately. A covariate was considered significant if the OFV's decrease was greater than 3.84 (P -value < .05, 1 degree of freedom, assuming the difference in OFV is χ^2 distributed). The full model containing all covariates found significant in the univariate step was then tested using backward elimination (removal of each covariate separately). Only covariates associated with an increase of OFV of more than 6.635 ($P < .01$) were kept in the final model.

Bland-Altman-Krouwer plots¹² were used to evaluate the ability of the final equation to estimate the GFR at T0 (baseline) and at the last GFR measurement for each child.

The bias, precision, and accuracy (root mean square error, RMSE) of the final equation, the original Schwartz equation (Schwartz-Scr),⁴ and that including PcysC (Schwartz-PcysC)⁶ were determined at

each occasion. The Schwartz-Scr and Schwartz-PcysC equations used for this analysis were: $\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2) = 41.3 \times (\text{body height/serum creatinine})$ and $\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2) = 39.8 \times (\text{body height/serum creatinine})^{+0.456} \times (1.8/\text{serum cystatin C})^{+0.418} \times (30/\text{BUN})^{+0.079} \times 1.076^{\text{male}} \times (\text{body height}/1.4)^{+0.179}$, respectively.

A cross-validation analysis of the final equation was performed as previously proposed¹³ by randomly splitting the dataset into five groups of eight patients. A new dataset was formed, referred to as "training dataset 1," comprising 32 patients from four groups. This was used to estimate population parameters of the final model. The remaining eight patients were used for validation and referred to as "validation dataset 1." This process was repeated four times, forming datasets 2–5, each with a different group removed each time for validation purposes (validation datasets 2–5).

2.4 | Evaluation of tubular toxicity

One of the authors (Arnaud Garnier), a pediatric nephrologist, evaluated the presence or absence of tubular toxicity using only urinary markers blinded to UCysC and clinical data. Tubular toxicity was defined by the presence of one of the following items: hypokaliemia with hyperkaliuria, hypophosphatemia with decreased tubular reabsorption of phosphate or isolated decreased tubular reabsorption of phosphate, hypouricemia with hyperuraturia or isolated hyperuraturia, metabolic acidosis with normal anion gap, hyperglycosuria in the absence of hyperglycemia, elevated β_2 microglobulinuria, hypercalciuria, or hypermagnesiuria.

The possibility of using the ratio of UCysC concentrations over urinary creatinine concentrations (UCysC/UCreat) as a biomarker of tubular toxicity was examined in relation to the expert's classification. A Wilcoxon test was used to compare the distributions of UCysC/UCreat according to tubular toxicity. This test was also performed using UCysC concentrations alone in order to determine whether this could be a suitable biomarker of toxicity.

3 | RESULTS

3.1 | Patients

A total of 40 patients from 1.4 to 16.6 years old were included in the study between February 2012 and September 2015. They were treated with ifosfamide ($n = 23$), cisplatin ($n = 13$), or both ($n = 4$). The patients' characteristics are shown in Table 1. Twenty-one patients showed a decrease of body surface area-adjusted glomerular filtration rate, calibrated to 1.73 m² (mL/min/1.73 m²) (GFR_n) between T0 (baseline) and their last available evaluation after the final chemotherapy course. Their mean change of ^{51}Cr -EDTA CL was -13.6 mL/min/1.73 m², and 11 of these 21 patients presented a percentage of decrease greater than 30% of ^{51}Cr -EDTA CL.

TABLE 1 Characteristics at baseline of the 40 children included in the study

Characteristics	Abbreviation	Mean (range)
Age (years)	AGE	10.62 (1.40-17.80)
Gender (male/female)		18/22
Body weight (kg)	WT	34.30 (9.07-72)
Height (cm)	HT	138 (48-186)
Body surface area (m ²)	BSA	1.13 (0.37-1.89)
Serum creatinine (μmol/L)	Scr	42.25 (11-102)
Serum cystatin C (mg/L)	PcysC	0.76 (0.26-1.36)
Glomerular filtration rate (mL/min)	GFR	77.15 (3.54-153.60)
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²)	GFRn	120.02 (5.34-226.17)
Chemotherapy:		
Cisplatin		13
Ifosfamide		23
Cisplatin and ifosfamide		4
Type of malignancy		
Osteosarcoma		21
Neuroblastoma		6
Germinal tumor		4
Rhabdomyosarcoma		3
Others		6

3.2 | Plasma cystatin C as a marker of GFR change

The covariate analysis confirmed the benefit of considering PcysC for GFR evaluation. The univariate analysis showed that all the covariates tested except for BUN and Sex (ie, Scr, PcysC, WT, AGE, and HT) were associated with a significant decrease of the OFV (−99.1, −246.6, −278.5, −123.2, and −111.698, respectively). Deletion of each covariate from the full model was associated with a significant increase of OFV, except for age and body height. The final equation was: $^{51}\text{Cr-EDTA CL (mL/min/1.73 m}^2) = 77.5 \times (\text{Scr}/42.25)^{-0.423} \times (\text{PcysC}/0.76)^{-0.267} \times (\text{WT}/34.3)^{+0.934} \times (1.73/\text{BSA})$. The confidence intervals corresponding to each value together with alternative models are shown in Table 2. The final model describes the data accurately as shown by the visual predictive check (VPC) based on 500 simulations of the original dataset using the final model (Figure S1).

Figure 1 shows very good correlation between actual and predicted $^{51}\text{Cr-EDTA CL (mL/min)}$ using this final equation to actual GFR at baseline (Figure 1A) and at the last measurement (Figure 1B). Similarly, on the same figure, the Bland-Altman-Krouwer plots comparing estimated and actual GFR showed that most values fell within the limits of agreement. Results were consistent between patients who received only cisplatin and those treated by ifosfamide alone or in combination with cisplatin.

The bias, precision (interquartile range), and accuracy (RMSE) of the estimation of GFRn using the Schwartz-Scr, Schwartz-PcysC, or the final equation at each available occasion are shown in Table 3. The precisions of Schwartz-PcysC and of the final equation were significantly better than that of the Schwartz-Scr equation at several occasions. The final equation had no significant bias, whereas overestimation was observed for the Schwartz-Scr and underestimation for the Schwartz-PcysC equation. The results of the cross-validation illustrate the robustness of the final model. Most of the twenty θ values (four $\theta \times 5$ datasets) were consistent with those of the final model: percentages of difference ranged between −10% and +10%, except for one (−11%) for θ_2 corresponding to Scr, and three (−19%, −21%, and +53%) for θ_3 corresponding to CysC (Table S1). Moreover, bias and accuracy between actual clearance and estimated clearance corresponding to this cross-validation (for each patient, GFRn was estimated using the equation obtained using the dataset that did not include this patient) were comparable to those obtained with the final model and also better than that of Schwartz-Scr equation (Table 3).

In order to compare the ability of the three equations to estimate the change of GFRn before (T0) and after completion of the chemotherapy (T3), the percentage of difference between estimated GFRn ratio T3/T0 and actual ratio were compared (Figure 2S). All equations tend to underestimate the decrease in GFRn, but the Schwartz-Scr equation gives the worse estimates with 10/18 patients outside the (−20%; +20%) range, versus seven of 18 and eight of 18 for the Schwartz-PcysC and final equations.

3.3 | Urine cystatin C as a marker of tubular toxicity

A urine collection was performed just before cycle 1 (T0), just before cycle 2 (T1), halfway through the chemotherapy (T2), after completion of the chemotherapy (T3), and 2 years postdiagnosis (T4), but since too few values were available for T2, only data from times T0, T1, T3, and T4 were included in the analysis. Figure 2 shows the values of the ratio of UCysC/UCreat according to the expert classification of tubular toxicity at times T0, T1, T3, and T4. Before the start of treatment (at time T0), 18 patients in the no toxicity group had nonzero cystatin C values (and hence nonzero UCysC/UCreat), 11 of these had values greater than 0.1 mg/L (values below this threshold are considered normal¹⁰), the highest value being 0.47. There was no significant difference in the UCysC/UCreat ratio between the “tubular toxicity” and “no tubular toxicity” groups (classified according to expert opinion) at any occasion after baseline ($P > .05$ for T1, T2, and T3), except for T4 which was close to significance ($P = .05$) with a median ratio of 0 in the “no toxicity” group ($n = 3$) versus .043 in the “toxicity” group ($n = 7$). At time T1, the median ratio was 0 in the “no toxicity” group ($n = 24$) versus .0079 in the “toxicity” group ($n = 10$), but this difference was not statistically significant. Results were similar using UCysC alone (without standardization by creatinine): there was no significant difference in UCysC values between the tubular toxicity and no tubular toxicity groups at any occasion after baseline ($P > .05$ for T1, T2, T3, and T4).

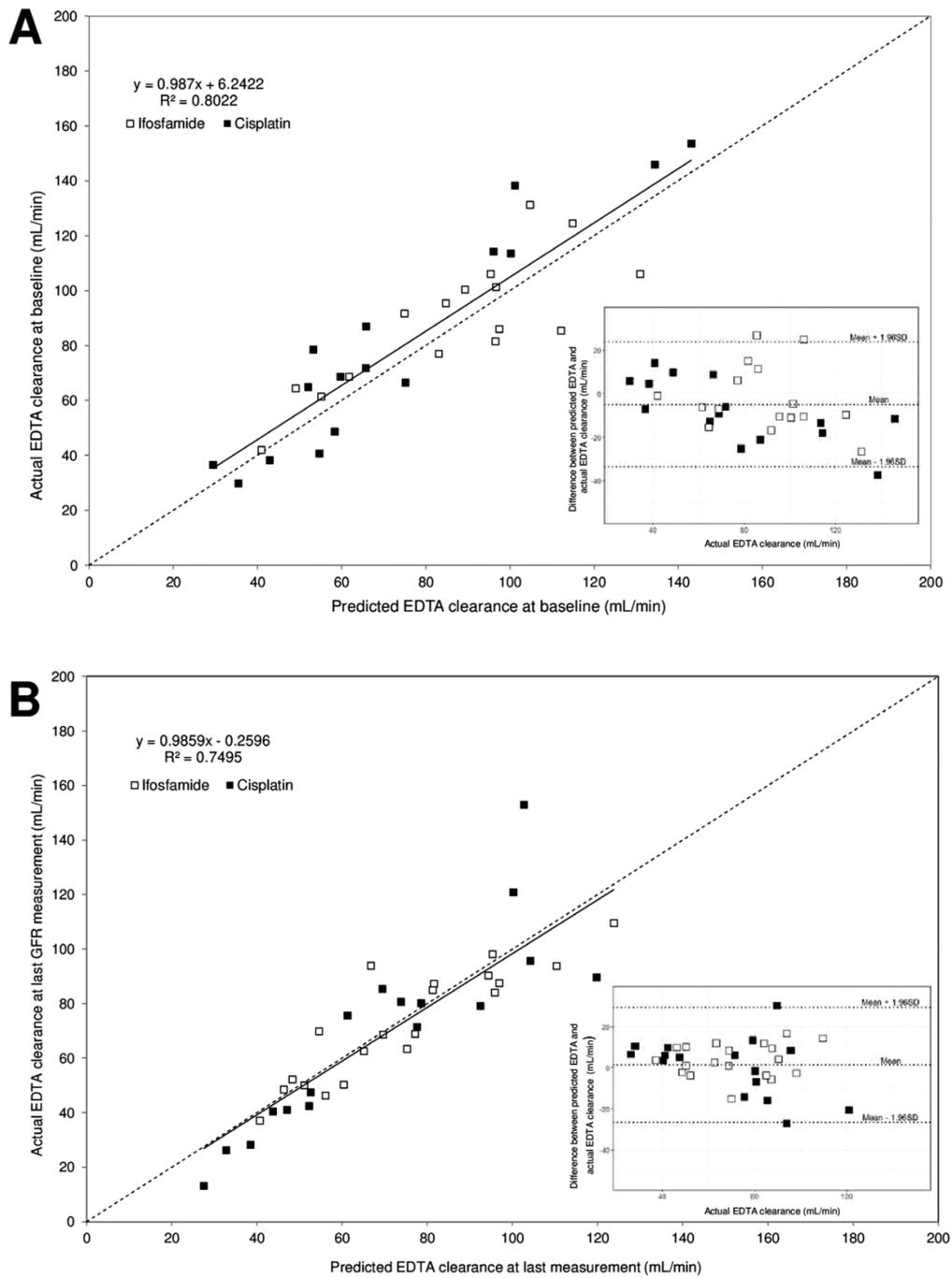


FIGURE 1 Correlation between actual ^{51}Cr -EDTA clearance (CL) and values predicted using final equation: ^{51}Cr -EDTA CL (mL/min) = $77.5 \times (\text{Scr}/42.25)^{-0.423} \times (\text{PcysC}/0.76)^{-0.267} \times (\text{WT}/34.3)^{+0.934}$ at baseline (A) and at last glomerular filtration rate (GFR) measurements (B). *Insert:* Bland Altman-Krouwer comparison

TABLE 2 Final and alternative covariate equations to estimate ^{51}Cr -EDTA clearance

Equation to estimate ^{51}Cr -EDTA clearance	Estimate mean ($\pm 95\%$ confidence interval)	RSE (%)	Change in objective function value compared to the final model	P-value
Final model	$\theta_1 = 77.5 (\pm 3.30)$ $\theta_2 = -0.423 (\pm 0.11)$ $\theta_3 = -0.267 (\pm 0.17)$ $\theta_4 = 0.934 (\pm 0.11)$	2.2 14.4 33.9 6.9	-	-
Alternative model	$\theta_1 = 72.83 (\pm 3.95)$ $\theta_2 = -0.374 (\pm 0.28)$ $\theta_3 = -0.264 (\pm 0.24)$ $\theta_4 = 2.04 (\pm 0.81)$	2.8 38.8 46.2 20.1	+74.582	<.001
Model without body weight	$\theta_1 = 41.67 (\pm 16.0)$ $\theta_2 = -0.00001 (\pm 0)$ $\theta_3 = -0.308 (\pm 0.25)$	19.7 6.0 41.2	+225.061	<.001
Model without serum creatinine	$\theta_1 = 77.66 (\pm 3.6)$ $\theta_3 = -0.504 (\pm 0.18)$ $\theta_4 = 0.702 (\pm 0.12)$	2.4 19.2 9.4	+42.857	<.001
Model without plasma cystatin C	$\theta_1 = 78.0 (\pm 3.63)$ $\theta_2 = -0.531 (\pm 0.14)$ $\theta_4 = 0.972 (\pm 0.14)$	2.4 13.5 7.4	+11.494	<.001

Abbreviations: BW, body weight; HT, height; PcysC, plasma cystatin C; Scr, serum creatinine.

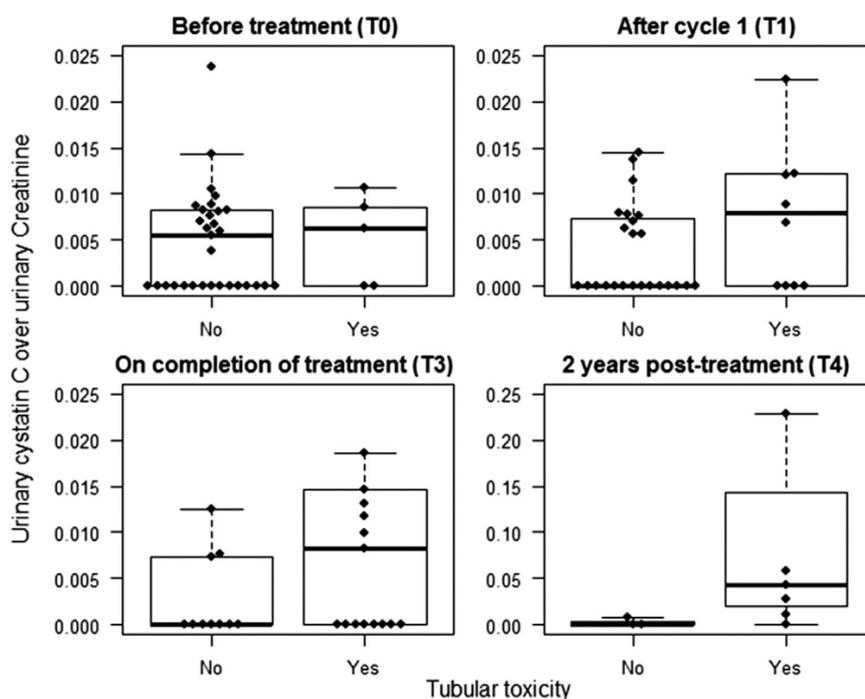


FIGURE 2 Ratio of urinary cystatin over urinary creatinine according to expert classification of tubular toxicity at times T0, T1, T3, and T4 (at each time outliers were not represented on the graph as they made representation of the other points difficult). Values of median and box-plot limits remained unchanged. Outliers not represented had the following values: T0: UCysC/UCreat = 0.27 in NoTox group; T1: UCysC/UCreat = 0.40 in Tox group; T3: UCysC/UCreat = 0.05, 1.05, and 5.50 in Tox group; T4: UCysC/UCreat = 0.40 in Tox group

4 | DISCUSSION

Ifosfamide and cisplatin are widely used in the treatment of childhood cancer. Short-term nephrotoxicity could be a limiting factor in the

dose of chemotherapy the oncologist can give to each individual. Long-term nephroprotection is mandatory in this young population. In this field, the gold standard has so far remained the evaluation of glomerular function by ^{51}Cr -EDTA plasma CL and tubular function by urine

TABLE 3 Bias, precision, and accuracy of the Schwartz-Scr, Schwartz-PcysC, final, and cross-validation equations estimating GFRn as compared to the actual GFRn value (⁵¹Cr-EDTA clearance)

Occasion (number)	Bias ^a (mL/min/1.73 m ²)		Precision ^b interquartile range (mL/min/1.73 m ²)		Accuracy (RMSE ^c) (mL/min/1.73 m ²)				
	Swartz-Scr	Swartz-PcysC	Swartz-Scr	Swartz-PcysC	Swartz-Scr	Swartz-PcysC	Final equation	Cross-validat.	
	Swartz-Scr	Swartz-PcysC	Swartz-Scr	Swartz-PcysC	Final equation	Cross-validat.	Final equation	Cross-validat.	
T0 (n = 33)	+20.9 ^e	-24.3 ^e	[-1.1; +36.5]	[-40.3; -9.2]	[-27; +13.5]	[-24.5; +11.8]	37.9	35.4	27.8
T1 (n = 34)	+34.9 ^e	-12.5 ^e	[+21.4; +53.9]	[-19.3; -0.6]	[-7.1; +16.3]	[-6.3; +16.0]	49.1	24.2 ^d	19.8 ^d
T2a (n = 33)	+29.2 ^e	-17.6 ^e	[+11.6; +48.4]	[-31.1; -3.91]	[-15.6; +13.2]	[-15.2; +17.4]	42.8	29.3 ^d	31.6
T2b (n = 11)	+22.6 ^e	-12.4	[+6.4; +39.4]	[-22.8; +5.7]	[-22.1; +14.4]	[+8.2; +23.4]	30.4	27.9	23.9
T3 (n = 22)	+30.3 ^e	-15.2 ^e	[+9.5; +59.9]	[-28.4; +0.2]	[-9.7; +17.5]	[-12.1; +9.9]	43.4	26.4 ^d	26.7 ^d
T4 (n = 10)	+24.2 ^e	-14.6 ^e	[+6.5; +46.0]	[-26.2; -1.9]	[-6.0; +15.3]	[-11.5; +20.0]	37.1	19.8	28.2

^aCorresponding to estimated GFRn - actual GFRn.^bRMSE, root mean square error = $\sqrt{\{\sum(\text{estimated GFRn} - \text{actual GFRn})^2/n\}}$.^cBias significantly ($P < .05$) different from 0.^dAccuracy significantly better (unilateral test, $P < .05$) than Schwartz-Scr.

tubular markers, which means repeated and lengthy evaluations in young and ill children. PcysC and UCysC represented interesting markers in a pediatric population with cancer, as they are independent from age and muscle mass.^{7,8,10}

Our study is the first prospective study to evaluate cystatin C as a marker of both short- and long-term nephrotoxicity in the field of pediatric oncology.

The toxicity of cisplatin and ifosfamide observed in this study is consistent with that previously reported in larger cohorts,³ with 11/40 patients presenting a percentage of decrease greater than 30% of ⁵¹Cr-EDTA CL.

Several equations have previously been proposed to estimate GFR in pediatrics. They were initially based on Scr as the only biological characteristics and body height. Lately PcysC was associated with Scr together with other characteristics: body height, sex, and BUN,⁶ based on the fact that PcysC and Scr are far from being completely redundant. Our comparison of the performance of these equations for the monitoring of GFR among children treated by ifosfamide and cisplatin shows that considering PcysC really improves GFR estimation at all times during their chemotherapy (Table 3). Indeed, the equation proposed by Schwartz et al based on Scr, PcysC, BUN, HT, and sex was associated with better accuracy and precision than that based on only Scr and height. Moreover, the covariate analysis of the present ⁵¹Cr-EDTA data confirms that the best way to estimate GFR from biological, morphological, and demographical patient characteristics is an equation including both PcysC and Scr together with body weight. However, the final equation does not exactly match the previously proposed Bouvet equation⁷: age was significant in the initial part (ie, univariate testing) of the current PK analysis but appeared to be redundant with body weight when the full model was tested, and thus was removed in the final model. Moreover, the exponents corresponding to each covariate of the current final model were not exactly the same as those in the previously proposed equation.⁷ These discrepancies might be explained by the difference in the child populations between the two datasets: half the patients in our previous work were children with kidney transplants. Also, BUN and sex, which are included in the Schwartz-PcysC equation,⁶ were not significant in our model. The final equation obtained in this study was associated with the best precisions and the lowest bias compared to both Schwartz equations; however, it should be emphasized that this is to be expected as it was derived from the data on which it was assessed. However, the results of the cross-validation analysis suggest our final model is robust. In any case, this equation will now be evaluated prospectively in an independent population, especially since fluctuations of PcysC may occur independently of renal function due to various factors, including tumor malignancy.¹⁴

In terms of tubular toxicity, at time T1 (just before cycle 2), 10 patients out of 34 were assessed as having tubular toxicity according to the expert. Our analysis did not find that UCysC (normalized to creatinine) could be used as a potential marker of cisplatin tubular toxicity as the ROC analysis showed its insufficient discriminatory power. Herget-Rosenthal et al⁹ had previously shown that a ratio of urinary mass concentrations of cystatin C and creatinine greater than 11.3 mg/mmol was not an accurate marker to detect GFRn less

than 60 mL/min/1.73 m² in a population of 72 children and adults with a variety of renal disorders. In our study, at each timepoint, children with tubular toxicity (expert opinion) had higher median values of CysU/CreatU ratio than those without tubular toxicity; however, this difference was not significant. Similarly, UCysC concentrations alone did not prove to be a satisfactory predictive marker of tubular toxicity. This is in accordance with the meta-analysis performed by Nakhjavan-Shahraki et al,¹⁵ which showed that urine concentrations of cystatin C did not have a satisfactory diagnostic value compared to serum concentrations of cystatin C.

Hence this study enabled us to determine an accurate equation using PcysC to better predict glomerular toxicity in children with cancer treated either by cisplatin or ifosfamide. Children will benefit from shorter renal explorations and faster results, which should enable oncologists to start dose-adapted treatments in time. Last but not least, we used a simple and less expensive marker as compared to the measurement of ⁵¹Cr-EDTA CL.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the children and their parents for agreeing to take part in this study, and the charity "111 des arts" for their constant support toward our research projects.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

ORCID

Melanie White-Koning  <https://orcid.org/0000-0001-5072-5489>

Joseph Berthier  <https://orcid.org/0000-0003-2857-8245>

Etienne Chatelut  <https://orcid.org/0000-0002-7740-9096>

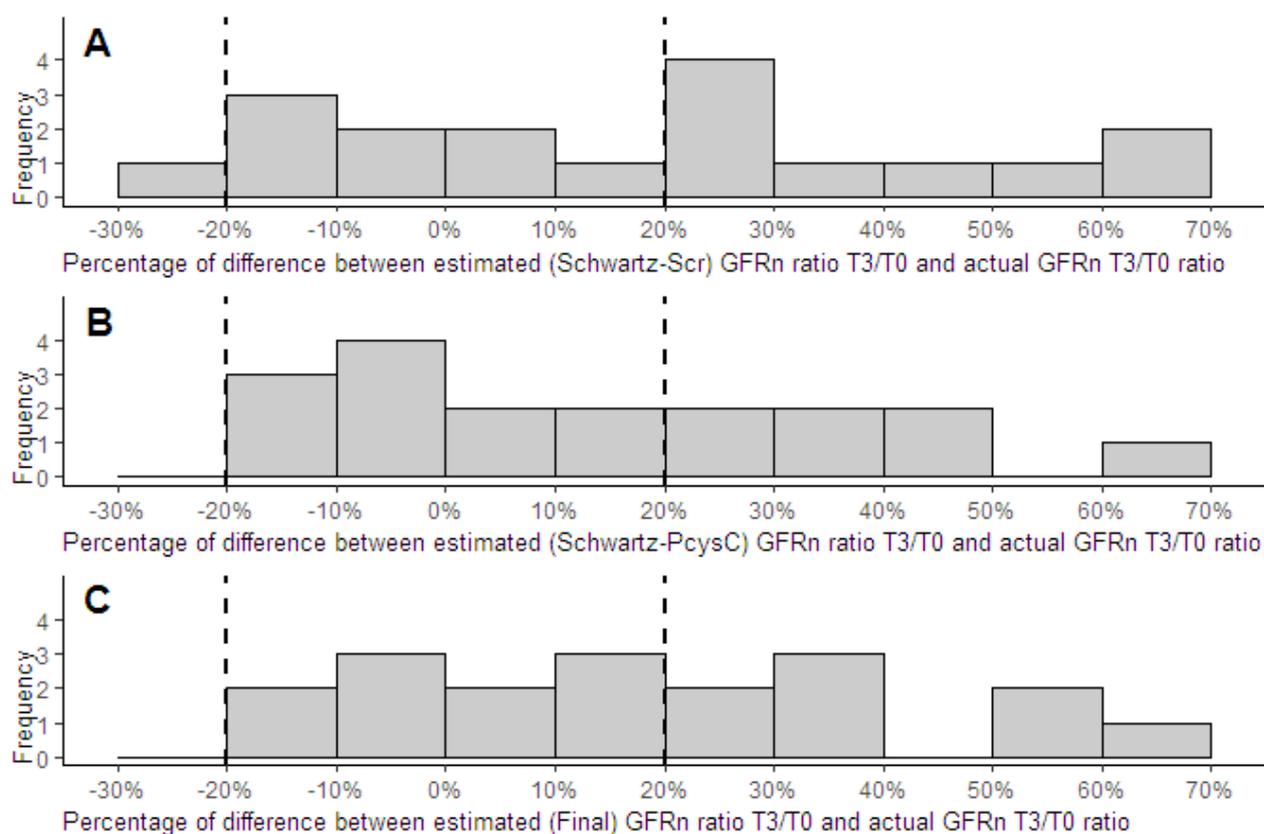
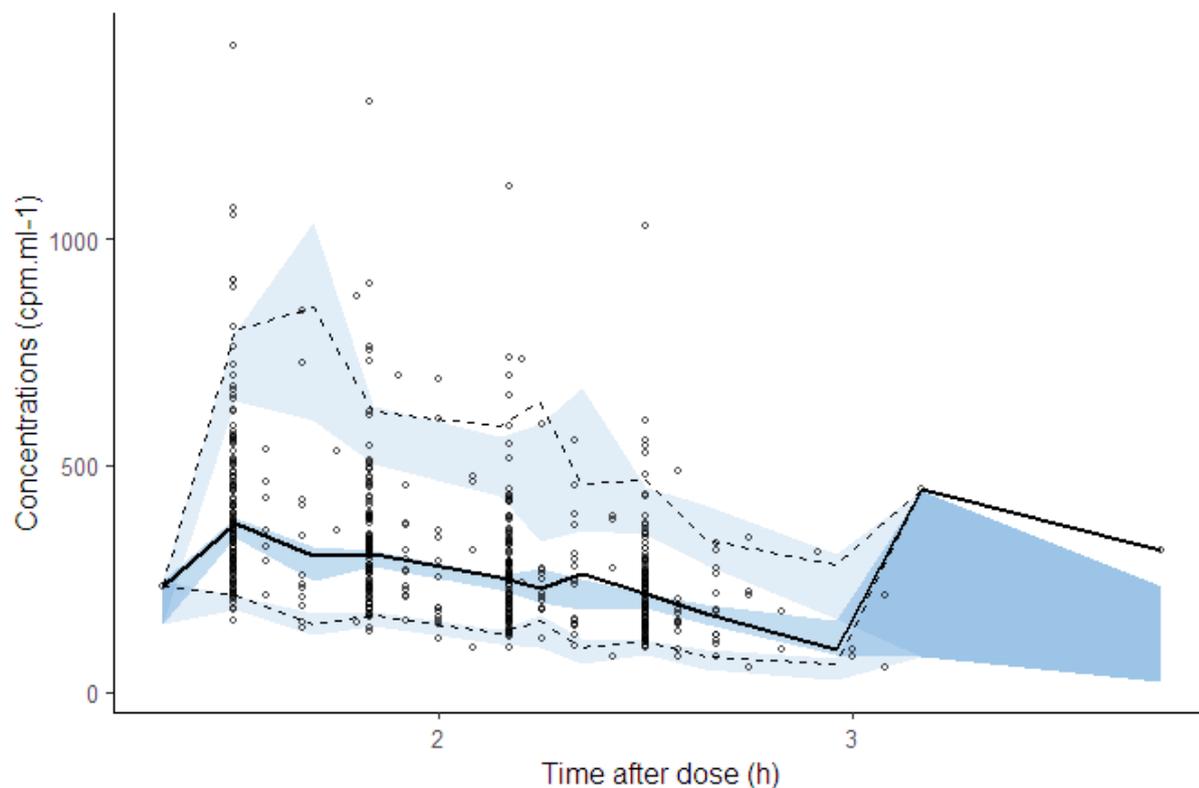
REFERENCES

1. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Girardi F, Atun R. Global childhood cancer survival estimates and priority-setting: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):972-983.
2. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, et al. Long-term evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5350-5355.
3. Ruggiero A, Ferrara P, Attinà G, Rizzo D, Riccardi R. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(12):2605-2614.
4. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571-590.
5. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-637.
6. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 2012;82(4):445-453.
7. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(9):1299-1306.
8. Conti M, Moutereau S, Zater M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(3):288-291.
9. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem*. 2004;50(3):552-558.
10. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta*. 2002;323(1-2):121-128.
11. Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using ⁵¹Cr-EDTA. *Clin Sci*. 1969;37(1):169-180.
12. Krouwer JS. Why Bland-Altman plots should use X, not (Y+X)/2 when X is a reference method. *Stat Med*. 2008;27(5):778-780.
13. Ralph LD, Sandstrom M, Twelves C, Dobbs NA, Thomson AH. Assessment of the validity of a population pharmacokinetic model for epirubicin. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(1):47-55.
14. Xu Y, Ding Y, Li X, Wu X. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation. *Immunol Cell Biol*. 2015;93(5):442-451.
15. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):120.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Lambert M, White-Koning M, Alonso M, et al. Plasma cystatin C is a marker of renal glomerular injury in children treated with cisplatin or ifosfamide. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e28747. <https://doi.org/10.1002/pbc.28747>



Article CysPed : TableS1

Equation to estimate ^{51}Cr EDTA clearance	Estimate mean ($\pm 95\%$ confidence interval)
Final model (all data: n = 40) $\theta_1 \cdot (\text{Scr}/42,25)^{\theta_2} \cdot (\text{PcysC}/0,76)^{\theta_3} \cdot (\text{BW}/34,30)^{\theta_4}$	$\theta_1 = 77,5 (\pm 3,3)$ $\theta_2 = -0,423 (\pm 0,119)$ $\theta_3 = -0,267 (\pm 0,177)$ $\theta_4 = 0,934 (\pm 0,127)$
Dataset1 (n=32) $\theta_1 \cdot (\text{Scr}/42,25)^{\theta_2} \cdot (\text{PcysC}/0,76)^{\theta_3} \cdot (\text{BW}/34,30)^{\theta_4}$	$\theta_1 = 77,2 (\pm 4,1)$ $\theta_2 = -0,386 (\pm 0,149)$ $\theta_3 = -0,409 (\pm 0,231)$ $\theta_4 = 0,946 (\pm 0,144)$
Dataset 2 (n=32) $\theta_1 \cdot (\text{Scr}/42,25)^{\theta_2} \cdot (\text{PcysC}/0,76)^{\theta_3} \cdot (\text{BW}/34,30)^{\theta_4}$	$\theta_1 = 78,3 (\pm 4,0)$ $\theta_2 = -0,378 (\pm 0,132)$ $\theta_3 = -0,270 (\pm 0,174)$ $\theta_4 = 0,858 (\pm 0,152)$
Dataset 3 (n=32) $\theta_1 \cdot (\text{Scr}/42,25)^{\theta_2} \cdot (\text{PcysC}/0,76)^{\theta_3} \cdot (\text{BW}/34,30)^{\theta_4}$	$\theta_1 = 76,3 (\pm 3,2)$ $\theta_2 = -0,461 (\pm 0,115)$ $\theta_3 = -0,277 (\pm 0,185)$ $\theta_4 = 0,960 (\pm 0,131)$
Dataset 4 (n=32) $\theta_1 \cdot (\text{Scr}/42,25)^{\theta_2} \cdot (\text{PcysC}/0,76)^{\theta_3} \cdot (\text{BW}/34,30)^{\theta_4}$	$\theta_1 = 77,6 (\pm 3,5)$ $\theta_2 = -0,421 (\pm 0,139)$ $\theta_3 = -0,210 (\pm 0,198)$ $\theta_4 = 0,956 (\pm 0,133)$
Dataset 5 (n=32) $\theta_1 \cdot (\text{Scr}/42,25)^{\theta_2} \cdot (\text{PcysC}/0,76)^{\theta_3} \cdot (\text{BW}/34,30)^{\theta_4}$	$\theta_1 = 78,3 (\pm 3,8)$ $\theta_2 = -0,449 (\pm 0,143)$ $\theta_3 = -0,216 (\pm 0,174)$ $\theta_4 = 0,929 (\pm 0,158)$

II.1.2.2 Validation externe

Les travaux concernant la validation externe sur une nouvelle cohorte de patients sont représentés ci-dessous sous forme d'une « short communication » en cours de soumission dans le journal Cancer Chemotherapy and Pharmacology.

Prospective validation of an equation based on plasma cystatin C for monitoring the glomerular filtration rate in children treated with cisplatin or ifosfamide for cancer

Marie Lambert^{1,2}, Mathieu Alonso³, Caroline Munzer^{4,5}, Marie-Christine Zimoch², Laurence Malard², Marion Gambart⁵, Marie-Pierre Castex⁵, Carla Martins⁴, Marlène Pasquet^{5,6}, Etienne Chatelut^{1,2**}

1 CRCT, Université de Toulouse, Inserm, Toulouse, France

2 Oncopole Claudius-Regaud, IUCT-Oncopole, Toulouse, France

3 Unité de Radiopharmacie, CHU de Toulouse-Purpan, Toulouse, France

4 Unité de Recherche Clinique Pédiatrique, Hôpital des Enfants, CHU Toulouse, France

5 Unité d'Hémo-Oncologie, Hôpital des Enfants, CHU Toulouse, France

6 CRCT, Equipe 16, IUCT-Oncopole, Toulouse, France

**Corresponding author: Etienne Chatelut,

Chatelut.etienne@iuct-oncopole.fr

IUCT-Oncopole, 1, Avenue Irène Joliot-Curie, F-31059 Toulouse cedex

Tel: 00 33 (0)5 31 15 52 50

Words number of the Abstract: 99

Words number of the Text: 837

Tables: n = 1

Figures: n = 1

Running title: Prospective evaluation of the CysPed equation

Key words: cystatin C, nephrotoxicity, pediatrics, chemotherapy

Abstract

We recently proposed an equation to estimate the glomerular filtration rate (GFR) in children with cancer based on plasma cystatin C and serum creatinine levels together with body weight (the “CysPed equation”). The current clinical study reports a prospective evaluation of this equation in 18 children treated by nephrotoxic chemotherapy. The CysPed equation resulted in less bias and greater precision compared to two equations previously proposed equations by Schwartz, with or without plasma cystatin C. Moreover, the decrease in GFR due to chemotherapy was clearly identified by the CysPed equation. This equation deserves to be evaluated by other teams and routinely used in childhood cancer units.

Introduction

Currently, ^{51}Cr -EDTA or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA clearance represents the gold standard for monitoring renal glomerular filtration rate (GFR) in children treated by nephrotoxic chemotherapy, but they are routinely replaced by a simple estimation of creatinine clearance (ClCr). Indeed, measuring these isotopes is a cumbersome and invasive procedure consisting of injecting a radiolabeled compound and then taking multiple blood samples. Using a population pharmacokinetic approach and ^{51}Cr -EDTA data from 40 children, we recently proposed a formula¹ based on plasma cystatin C (PcysC) together with serum creatinine (Scr) and body weight (BW) that estimates GFR more precisely than Schwartz et al.'s previously proposed equations based on Scr and body height, with² or without³ PcysC. Cystatin C is a 120–amino acid basic protein with a molecular weight of 13 kDa, produced at a constant rate, freely filtered at glomerular level, not secreted, and reabsorbed by tubule epithelial cells where it is subsequently catabolized. Several studies, in both adults and children, have shown that PcysC associated with Scr and other patient characteristics offers valuable information to estimate individual GFR⁴⁻⁶. The aim of this study was to prospectively evaluate the previously obtained PcysC (“Cysped”) equation and the feasibility of its replacing isotopic measurement in daily practice.

Methods and Results

Eighteen children were included in the “CysPedVal” clinical study (Clinicaltrial NCT02822404) between December 2020 and June 2022. Eleven had a sarcoma, three a

neuroblastoma, three a germinal germ tumor, and one an undifferentiated carcinoma of the nasopharynx. They were treated with ifosfamide (n=11), cisplatin (n=6) or both (n=1). Informed signed consent was obtained from parents or the legal representative. The main patient characteristics (mean [range]) considered at baseline were age (years) = 9.5 [1.9 – 15.9], for PcysC (mg/L) = 0.82 [0.56 – 1.04], Scr ($\mu\text{mol/L}$) = 38.3 [8 - 68] and BW (kg) = 40 [10.5 – 92.6]. Due to the discontinued marketing of $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ plasma clearance was the method chosen; its accuracy and precision, compared to $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ^{8,9}, have been validated by several studies. Assessment was carried out in the Medical Physics Department according to Chantler et al.'s⁷ method. Examination was set up at baseline (before chemotherapy) and then at the end of treatment. $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ was administered intravenously as a bolus dose, with four blood samples being taken from the opposite arm at 90, 110, 130, and 150 min after injection. Three doses were determined according to patient's BW: 6, 9, or 12 MBq for <10 kg, 10-20 kg, or >20 kg, respectively.

Fourteen patients of these eighteen patients showed a decrease in GFR between baseline and post-chemotherapy. Their mean change in $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ clearance was -35.3 ml/min/1.73m², and five of these 14 patients presented a decrease greater than 30% of $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ clearance. Creatinine levels were measured by an enzymatic method using creatininase on Cobas 8000 analyser (Roche France, Meylan). Cystatin C levels were measured by an automated particle-enhanced nephelometric immunoassay (PENIA). GFR (ml/min/1.73m²) was estimated through three equations: (i) the CysPed equation¹: $\text{GFR} = 77.5 \cdot (\text{Scr} / 42.25)^{-0.423} \cdot (\text{PcysC} / 0.76)^{-0.267} \cdot (\text{BW} / 34.3)^{+0.934} \cdot (1.73 / \text{Body surface area})$, (ii) the Schwartz equation³: $= 41.3 \cdot (\text{Body Height} / \text{Scr})$, or (iii) Schwartz-PcysC equation²: $= 39.8 \cdot (\text{Body Height} / \text{Scr})^{+0.456} \cdot (1.8 / \text{PcysC})^{+0.418} \cdot (30 / \text{Blood urea nitrogen})^{+0.079} \cdot 1.076^{\text{male}} \cdot (\text{Body Height} / 1.4)^{+0.179}$.

Table 1 shows the bias, precision, and accuracy (root mean square error, RMSE) of three equations at baseline and during or after chemotherapy to estimate the actual GFR value obtained by $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ CL. Overall, the CysPed equation resulted in less bias and greater precision than the other two equations. Among the 28 available values, 25 showed an absolute percentage of difference lower than 30%. Figure 1 shows estimated values using the CysPed equation versus actual GFR and allows us to follow the evolution of both actual and estimated values from baseline to post-chemotherapy for nine children.

Discussion

This prospective evaluation confirms that considering PcysC together with Scr improves GFR estimation in children. Moreover, the equation recently obtained¹ by analyzing plasma ⁵¹Cr-EDTA concentrations *versus* time in 40 children using a population pharmacokinetic approach, results in less bias and greater accuracy compared to the Schwartz-PcysC equation². The main differences between these two equations are (i) the power of PcysC: less for our equation since its exponent is -0.267 *versus* -0.418 for the Schwartz-PcysC equation, and (ii) the use of body weight in our equation as opposed to body height in Schwartz-PcysC. These differences have a measurable impact on results.

It should be noted that our initial study leading to the CysPed equation was based on ⁵¹Cr-EDTA data. This prospective evaluation was, in turn, based on ^{99m}Tc-DTPA clearance. Now, ^{99m}Tc-DTPA clearance is described as being significantly higher than ⁵¹Cr-EDTA clearance by less than 10%^{8,10,11}. This methodological noise may contribute to the -22.7% value corresponding to the bias of the baseline CysPed equation.

The decrease in GFR due to chemotherapy is clearly identified by the CysPed equation, as seen in the line segments of Figure 1: most of them are roughly parallel to the identity line. This indicates that the CysPed equation is a valuable tool to monitor glomerular function in children treated by chemotherapy, and could be used routinely as a less invasive method. However, additional evaluations by other teams having plasma cystatin C levels together with isotopic GFR measurements in children would further confirm our current results and recommendations.

Conflict of Interest statement: none.

References

- 1.Lambert M, White-Koning M, Alonso M, et al. Plasma cystatin C is a marker of renal glomerular injury in children treated with cisplatin or ifosfamide. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(1):e28747. doi:10.1002/pbc.28747
- 2.Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 2012;82(4):445-453. doi:10.1038/ki.2012.169
- 3.Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571-590. doi:10.1016/s0031-3955(16)36251-4
- 4.Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2006;21(9):1299-1306. doi:10.1007/s00467-006-0145-z
- 5.Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-29. doi:10.1056/NEJMoa1114248
- 6.Björk J, Grubb A, Larsson A, et al. Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: a cross-sectional study in Sweden. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(3):403-414. doi:10.1515/cclm-2014-0578
- 7.Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using 51Cr-EDTA. *Clin Sci*. 1969;37(1):169-180.
- 8.Simonsen JA, Thilising-Hansen K, Høilund-Carlsen PF, Gerke O, Andersen TL. Glomerular filtration rate: comparison of simultaneous plasma clearance of 99mTc-DTPA and 51Cr-EDTA revisited. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;80(5):408-411. doi:10.1080/00365513.2020.1759138
- 9.Vidal-Petiot E, Courbebaisse M, Livrozet M, et al. Comparison of 51Cr-EDTA and 99mTc-DTPA for glomerular filtration rate measurement. *J Nephrol*. 2021;34(3):729-737. doi:10.1007/s40620-020-00932-9
- 10.McMeekin H, Barnfield M, Wickham F, Burniston M. 99mTc DTPA vs. 51Cr EDTA for glomerular filtration rate measurement: is there a systematic difference? *Nucl Med Commun*. 2019;40(12):1224. doi:10.1097/MNM.0000000000001101
- 11.Andersen TB, Jødal L, Nielsen NS, Petersen LJ. Comparison of simultaneous plasma clearance of 99mTc-DTPA and 51Cr-EDTA: can one tracer replace the other? *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(7):463-467. doi:10.1080/00365513.2019.1658217

Table 1. Bias, precision, and accuracy of the Schwartz-Scr, Schwartz-PcysC, and CysPed equations estimating GFR (mL/min/1.73m²) as compared to the actual GFR value (^{99m}Tc DPTA clearance, mL/min/1.73m²) at baseline and post-chemotherapy

Occasion (number of patients)	Bias ^a (mL/min/1.73m ²)			Precision ^a Interquartile range (mL/min/1.73m ²)			Accuracy (RMSE ^b) (mL/min/1.73m ²)		
	Schwartz-Scr	Schwartz-PcysC	CysPed	Schwartz-Scr	Schwartz-PcysC	Cysped	Schwartz-Scr	Schwartz-PcysC	CysPed
Baseline (n=18)	+24.9*	+45.4*	-22.7*	[+16 ; +74]	[-54 ; -29]	[-34 ; -6]	52.5	52.6	33.9
Post-chemotherapy (n=10)	+44.4*	+10.4	+10.4	[+39 ; +96]	[-16 ; -1]	[+4 ; +21]	53.7	18.6**	16.7**

^acorresponding to Estimated GFR – Actual GFR

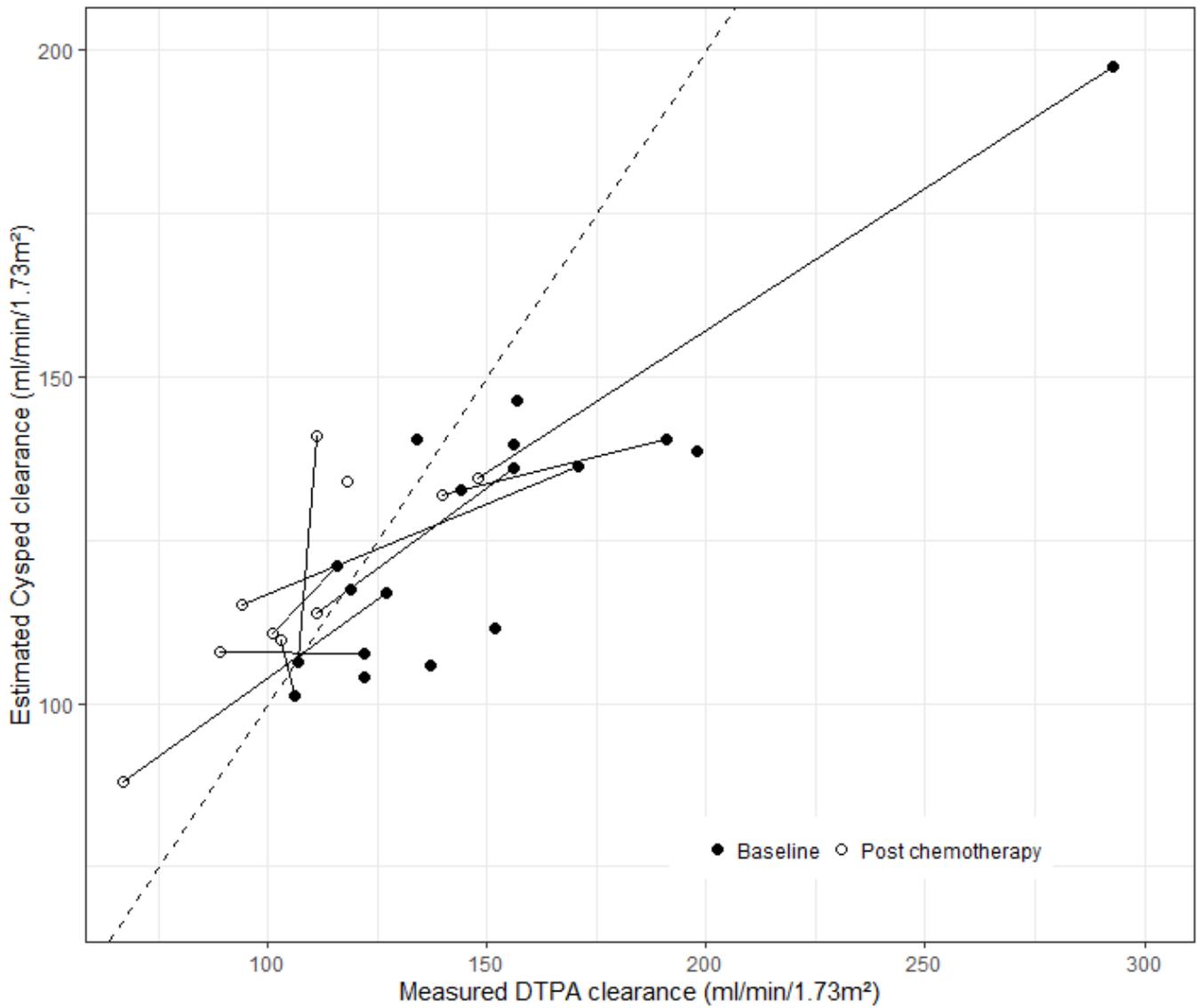
^bRMSE=Root Mean Square Error= $\sqrt{[\{\text{sum (Estimated GFR – Actual GFR)}^2\}/n]}$

* bias significantly different from 0 (p < 0.05)

** accuracy significantly better than Schwartz-Scr (unilateral test, p < 0.05)

Legends of Figure:

Fig.1. GFR values estimated using CysPed equation: $GFR (ml/min/1.73m^2) = 77.5 * (Scr/42.25)^{-0.423} * (PcysC/0.76)^{-0.267} * (BW/34.3)^{+0.934} * (1.73/BSA)$ versus actual ^{99m}TC -DTPA CL at baseline (●) and post-chemotherapy (○)



II.1.2.3 Discussion

Dans une première partie de ces travaux, 568 concentrations plasmatiques en ^{51}Cr -EDTA ont été analysées dans NONMEM® afin d'évaluer la relation entre la clairance plasmatique de ce radiotraceur et les caractéristiques démographiques, biologiques et morphologiques de 40 enfants traités par chimiothérapies néphrotoxiques. Des cinétiques de décroissance plasmatique ont été réalisées à 6 occasions (de l'initiation du traitement jusqu'en post-thérapeutique) et ont permis l'élaboration d'une équation mathématique estimant au mieux la clairance au ^{51}Cr -EDTA. Par la suite, l'équation finale obtenue a été comparée aux formules actuellement utilisées en pratique clinique : Schwartz « bedside » (Schwartz-SCR) et Schwartz 2012 (Schwartz-PCysC) afin d'évaluer la valeur prédictive de notre formule et la P_{cysC} comme marqueur de la néphrotoxicité glomérulaire.

Dans la population initiale (n=40) et dans la population de validation externe (n=20), notre formule finale a montré une supériorité par rapport aux autres formules, avec une diminution du biais ainsi qu'une amélioration de la précision et de l'exactitude dans l'estimation du DFG mesuré. En comparaison aux différentes formules de la littérature (Tableau 2), notre formule présente plusieurs avantages. Tout d'abord, la construction de l'équation finale a été réalisée *via* la méthodologie PK-POP. Cette approche est connue pour être robuste et performante dans l'étude des relations entre les covariables des patients et les paramètres PK. Différentes équipes, dont la notre, ont déjà élaboré et validé des formules par cette méthodologie pour estimer le DFG mesuré chez l'enfant (formule de Léger, formule de Bouvet). L'analyse de covariables est une méthode documentée et régie par des critères de sélection précis. Dans nos travaux, cette analyse a été effectuée selon une approche « manuelle ». Une autre analyse de covariables automatisées appelée SCM pour *Stepwise Covariate Model-*

building aurait également pu être utilisée pour sélectionner les covariables d'intérêt. Par rapport aux précédents travaux de Bouvet al. (76), l'âge n'a pas été retenu dans notre modèle final (redondante à l'étape de *backward elimination*). Ceci peut s'expliquer par une population étudiée différente entre les deux études. Chaque formule étant élaborée sur un ensemble de patients spécifiques (Tableau 2), la généralisation et la comparaison des formules sont difficilement accessibles. Un autre atout majeur de nos travaux résidait dans les différentes méthodes permettant d'évaluer la valeur prédictive du modèle. Après l'acceptation du modèle par VPC, une *cross-validation* a montré des résultats satisfaisants justifiant la robustesse de l'équation finale. Les résultats de la validation externe sur une nouvelle cohorte prospective ont renforcé de manière considérable la puissance de notre formule. Enfin, notre formule utilise des variables pour l'estimation du DFG (SCR, PcysC et le poids) mesurées selon les méthodes standards de référence facilitant ainsi son utilisation dans des centres d'oncopédiatrie.

En pratique clinique, la mesure du DFG diverge selon les institutions, dans l'utilisation du marqueur exogène mais également dans la méthodologie de calcul des clairances. Dans la construction de notre modèle, les DFG de référence ont été obtenus *via* NONMEM® et correspondaient aux valeurs bayésiennes de clairances plasmatiques en ⁵¹Cr-EDTA issues du modèle mono-compartimental sans covariable et d'analyses séparées par occasions. Cette approche a permis d'évaluer le plus fidèlement possible l'effet des covariables. La méthodologie PK-POP permettant l'utilisation de données *sparses* (faible nombre de prélèvements plasmatiques par patient) pourrait être une alternative plus robuste aux méthodes actuelles *slope-intercept* ou *distribution volume* dans la mesure du DFG. En effet, grâce au modèle mono-compartimental préalablement établi dans NONMEM® (sans covariable, sans IOV) et à

l'incrémentation d'un faible nombre de concentrations plasmatiques en $^{51}\text{Cr-EDTA}$ pour un patient donné, il est possible d'obtenir par méthode bayésienne, sa clairance plasmatique en $^{51}\text{Cr-EDTA}$ correspondant à son DFG mesuré.

L'une des limites de la validation externe de ces travaux est le changement de méthode du DFG de référence, passant de la clairance plasmatique au $^{51}\text{Cr-EDTA}$ à celle au $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$. D'après la littérature, l'élimination rénale du $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ est supérieure à celle du $^{51}\text{Cr-EDTA}$, mais sans différence cliniquement significative. Notre formule finale ayant été élaborée à partir de concentrations en $^{51}\text{Cr-EDTA}$ puis validée prospectivement sur des clairances plasmatiques au $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, un biais était attendu. Ce changement pourrait notamment expliquer en partie le biais significatif négatif observé avant l'initiation du traitement (II.1.2.2, Tableau 1). Notre équation finale est applicable aux enfants de 2 ans à 18 ans traités par chimiothérapie néphrotoxique. Dans une perspective d'application clinique, l'équation développée pourrait être évaluée sur une population pédiatrique plus grande et atteinte de différentes affections rénales.

Nos travaux ont également confirmé l'intérêt de la PcysC comme marqueur de la néphrotoxicité glomérulaire dans le suivi en oncopédiatrie. Ce résultat est par exemple illustré par la Figure 1 de la validation prospective (II.1.2.2, Fig.1) où les diminutions de clairances glomérulaires (lignes entre 2 occasions) concordent entre le DFG mesuré et celui estimé par l'équation CysPed. La prise en compte de la PcysC associée à la SCR (formule Schwartz-PcysC et dans notre équation finale) permettait une meilleure estimation dans le suivi du DFG au cours de la chimiothérapie par rapport à la formule de Schwartz-SCR.

La comparaison entre la SCR et la PcysC a débuté en 2002. Dans une méta-analyse, Dharnidharda et al. (92) ont montré une meilleure corrélation moyenne ($r^2=0,816$, $n=54$

études) et une meilleure AUC-ROC ($r^2=0,926$, $n=14$ études) pour la PcysC dans l'évaluation de la fonction rénale. Ces résultats ont été confortés par une autre méta-analyse, plus récente, confirmant une détection plus précise des lésions rénales par la PcysC (93). En revanche, Bacchetta et al. (74) ont montré que les formules univariées de Larsson (94) et Le Bricon (95), à base uniquement de PcysC, étaient équivalentes à la formule de Schwartz « bedside ». Dans leur population, ils ont également montré que l'association SCR et PcysC n'apportait pas d'amélioration dans l'estimation du DFG. Cependant, de nombreuses autres formules ont recommandé cette association (83–85,87). Dans les travaux de Bouvet et al. (85), la PcysC avait même un impact sur l'estimation du DFG plus fort que celui de la SCR. Cependant, leur formule prenait en compte également l'effet de l'âge, ce qui a pu minimiser l'effet de la SCR. Dans nos 2 populations (article et validation prospective), la formule Schwartz-SCR surestimait le DFG. Cette surestimation a également été soulignée dans d'autres études (73,74) lorsque la SCR était utilisée seule. Enfin, lors de la construction du modèle, l'analyse de covariables avec l'étape de *backward elimination* a permis de montrer que la SCR et la PcysC n'étaient pas redondantes entre elles. L'impact de la PcysC sur l'estimation du DFG était ainsi significatif, mais moindre que celui de la SCR.

Actuellement, la formule de Schwartz « bedside » basée uniquement sur la créatininémie est la référence dans l'estimation du DFG en pédiatrie. L'utilisation de formule à base de cystatine C (Schwartz 2012) est recommandée en alternative lorsque la créatininémie est imprécise (ex : enfants ayant des masses musculaires faibles). Au vu des changements morphologiques pendant l'enfance et de ses caractéristiques, la PcysC a un grand intérêt dans l'estimation de la fonction glomérulaire. Nos travaux sont en accord avec les résultats de la méta-analyse de

Nakhjavan-Shahraki et al. (96) incluant 1948 enfants (n = 24 études) montrant une meilleure précision d'évaluation de la fonction rénale par la PcysC par rapport à la cystatine C urinaire (UcysC). Par leurs travaux, ils ont également montré que les concentrations en PcysC augmentaient plus précocément que celles de la UcysC et de la SCR lors d'insuffisance rénale aiguë. Cependant, il existe des limites dans l'utilisation de la PcysC : sa variation due à la prise de corticoïdes et aux dysthyroïdies, le manque de consensus sur la méthode de dosage (PENIA ou PETIA), son prix plus onéreux et sa disponibilité plus restreinte par rapport à la créatinine (97). L'étude de Grubb et al. (98) en 2010 a été la première étude à publier un matériel de référence (ERM-DA471/IFCC) pour le dosage de la PcysC en PENIA ou PETIA.

En parallèle, notre étude a montré que la UcysC seule ou normalisée par la créatinine urinaire ne présentait pas de réelle valeur diagnostic de la toxicité tubulaire. Cependant, une tendance non significative ($p=0.05$) a été observée 2 ans après traitement avec des concentrations de UcysC augmentées lors de toxicité tubulaire. Herget-Rosenthal et al. (99) ont montré chez 73 patients l'intérêt diagnostic de la UcysC lors d'atteintes rénales (AUC-ROC = 0.92, sensibilité (IC95%) = 92% (83-96), spécificité (IC95%) = 83% (73-90)). Des études supplémentaires évaluant la UcysC dans le diagnostic et le suivi de la toxicité tubulaire chez un nombre plus important de patients seraient nécessaires.

Pour finir, d'autres biomarqueurs sont intéressants dans l'estimation du DFG, comme la β -Trace protéine. Par exemple, Witzel et al. (100) ont publié en 2015, une formule d'estimation du DFG combinant la SCR, la taille et la β -Trace protéine, montrant une meilleure estimation du DFG que la formule de Schwartz « bedside ». Cependant, la place de ces biomarqueurs dans la prise en charge en pédiatrie reste à définir car ils ont des caractéristiques très similaires à la PcysC.

II.2 Apport de la PK-POP dans la médecine théranostique : exemple de la Lutathérapie

L'objectif de ces travaux est d'évaluer l'apport d'un modèle PK-POP dans la prise en charge des patients traités par ^{177}Lu -Dotatate. Un premier modèle a été établi pour comparer l'effet des solutions d'acides aminés co-administrées en pratique clinique sur l'élimination du ^{177}Lu -Dotatate. Par la suite, des relations PK/PD ont été étudiées pour explorer l'exposition au traitement en fonction des réponses cliniques. Enfin, en alternative à la dosimétrie actuellement utilisée, un modèle combinant des données plasmatiques et d'imageries a été réalisé pour calculer des doses absorbées au niveau de la moelle osseuse.

II.2.1 ^{177}Lu -Dotatate – Lutatherapie

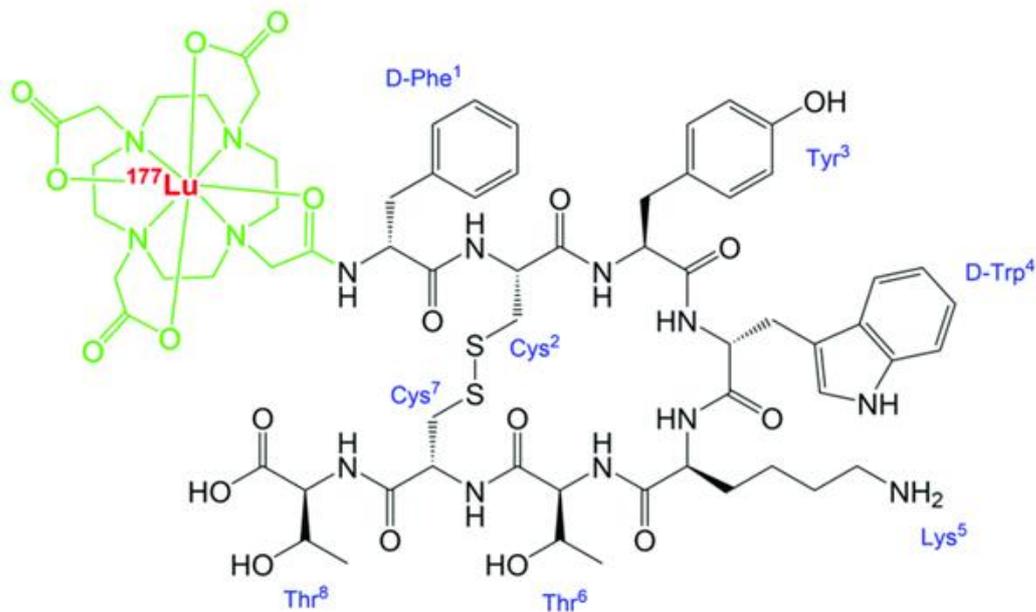
Le Lutathera[®] (^{177}Lu -Dotatate) est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (grade 1 ou grade 2) surexprimant des récepteurs à la somatostatine (SSTR). Il intervient en 2^{ème} intention après les analogues à la somatostatine non radiomarqués (Lanréotide autogel, Octréotide LAR) ou des thérapies ciblées (Evérolimus, Sunitinib) (101,102).

II.2.1.1 Concept de radiothérapie interne vectorisée

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) consiste en l'administration systémique d'un médicament radiopharmaceutique de forte activité entraînant une irradiation spécifique

et ciblée de la tumeur. Les radioisotopes sont chélatés et vectorisés à des molécules permettant l'action localisée. Dans la Lutathérapie, le MRP est le ^{177}Lu -Dotatate (103).

Il est composé de trois éléments avec pour formule $\text{C}_{65}\text{H}_{87}\text{LuN}_{14}\text{O}_{19}\text{S}_2$ (104) :



^{177}Lu Lutétium (^{177}Lu) + Chélateur (DOTA) + analogue synthétique à la somatostatine ([Tyr³]-octréotate)

Figure 6 : Structure chimique du ^{177}Lu -Dotatate (Henrich et al. 2019)

- Le radioélément : ^{177}Lu Lutétium (^{177}Lu)

Le ^{177}Lu se désintègre par trois niveaux d'excitations en ^{177}Hf stable (^{177}Hf) par émissions β^- , la plus abondante (78,6%) présentant une énergie maximale de 0,497 MeV. Il y a également l'émission de 4 rayonnements γ dont les 2 principaux permettent l'imagerie fonctionnelle par scintigraphie post-thérapeutique. Le Tableau 3 résume les émissions émises par le ^{177}Lu . Il est faiblement pénétrant (par rapport aux rayonnements utilisés en diagnostic) avec un parcours maximum des électrons de 2,2 mm et un parcours moyen de 0,67 mm. La période physique du ^{177}Lu est de 6,647 jours (102,105).

Données sur les principaux rayonnements émis par le lutétium (^{177}Lu)		
Type de rayonnement	Énergie (keV)*	Abondance (%)
Bêta (β^-)	47,66	11,61
Bêta (β^-)	111,69	9,0
Bêta (β^-)	149,35	79,4
Gamma	112,9498	6,17
Gamma	208,3662	10,36

* les énergies moyennes sont mentionnées pour les particules bêta

Tableau 3 : Désintégration du ^{177}Lu (RCP Lutathera®)

- Le chélateur : acide tétra-aza-cyclo-dodécane-tétra-acétique (DOTA)

Le DOTA est un chélateur cyclique bifonctionnel permettant de faire le lien entre le radionucléide et le vecteur.

- Le vecteur : analogue à la somatostatine ([Tyr³]-octréotate)

La partie [Tyr³]-octréotate est un analogue à la somatostatine (SSA) ayant une grande affinité pour le sous-type SSTR₂ des récepteurs à la somatostatine. Il permet de cibler spécifiquement les TNE-GEP SSTR positifs. Le vecteur étant un peptide, cette RIV fait partie des *peptide receptor radionuclide therapy* (PRRT).

II.2.1.2 Concept de médecine théranostique

L'approche théranostique consiste en l'utilisation d'une même cible moléculaire radiomarquée à des fins diagnostiques et thérapeutiques (106,107). Dans la Lutathérapie, la cible moléculaire est un analogue à la somatostatine.

Grâce à l'imagerie fonctionnelle, le ciblage spécifique du tissu tumoral se fait *via* un SSA associé soit à un isotope émetteur γ (^{111}In ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dans le cas de la SPECT/CT), soit à un émetteur β^+ (^{68}Ga ou ^{18}F pour le PET/CT). En pré-thérapeutique, le plus utilisé en Europe est le ^{68}Ga -DotaToc (^{68}Ga Galium-Dota-Tyr-Octroétide, ^{68}Ga -édotrétotide, Somakit®) composé d'un radionucléide le ^{68}Ga associé à un SSA : l'édotrétotide (108). L'émission β^+ du ^{68}Ga va rencontrer un électron, entraînant une annihilation avec émissions de deux rayonnements γ détectables par PET/CT.

Lors du diagnostic, l'avidité *in vivo* d'un SSA pour ses récepteurs surexprimés dans les TNE-GEP permettra l'éligibilité du patient à recevoir du ^{177}Lu -Dotatate. Ce concept de théranostique permet une pré-sélection des patients présentant des tumeurs dites à SSTR positif afin d'optimiser leur réponse au traitement (Figure 7). Selon les recommandations (109), la positivité de la cible est définie comme une intensité d'absorption par les sites d'intérêts dépassant l'intensité de fixation par les SSTR exprimés au niveau du foie. Cette approche a permis une amélioration de la prise en charge personnalisée des patients durant les dernières décennies (106,107).

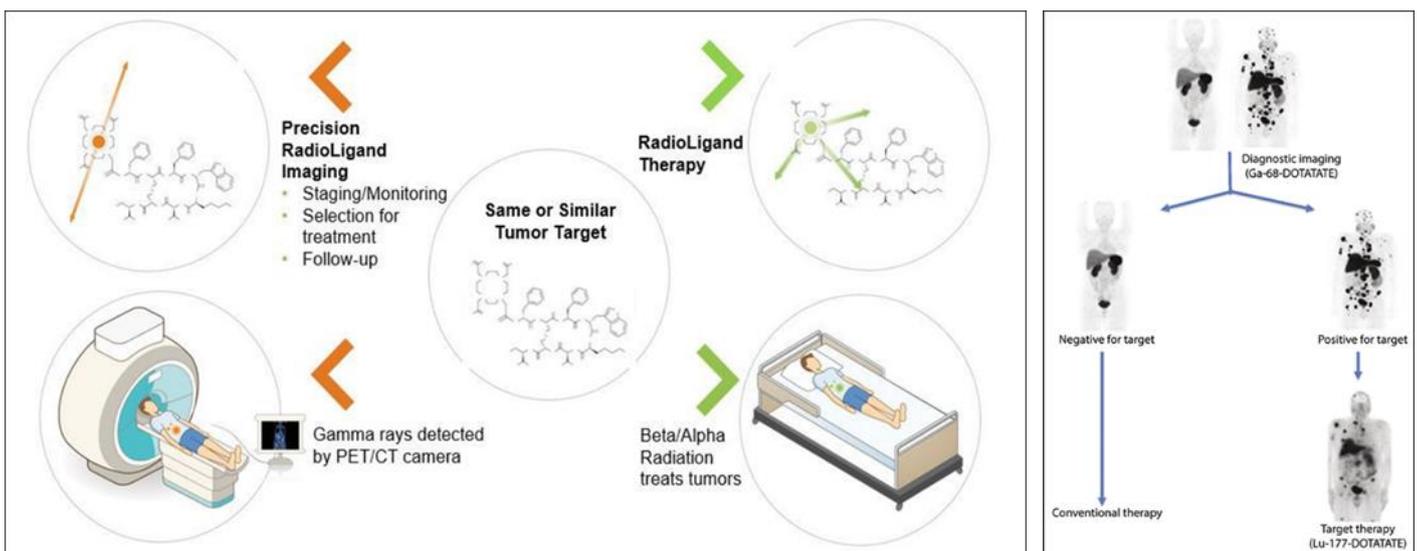


Figure 7 : Sélection des patients à la Lutatherapie par les récepteurs à la somatostatine

II.2.1.3 Développement clinique

Depuis les années 90 et le diagnostic par ciblage indirect radiomarqué dans les TNE, différentes combinaisons de radioélément/chélateur/vecteur ont été testées jusqu'à obtenir le ^{177}Lu -Dotatate. Le premier SSA était l'octréotide, qui fut rapidement remplacé par le [Tyr³]-octréotide puis le [Tyr³]-octréotate permettant d'augmenter la fixation aux SSTR et donc d'améliorer le ciblage et la pénétration dans les cellules tumorales (110). L'ajout du vecteur DTPA a permis le radiomarquage par des métaux mais fut remplacé par le DOTA qui présente une meilleure stabilité *in vivo*. Enfin, parmi les radioéléments testés, le ^{177}Lu présente l'avantage d'émettre des particules β - et γ , et d'avoir une longue demi-vie (111).

L'étude ERASMUS de phase I/II (112) est une étude monocentrique menée au *Erasmus medical center* de Rotterdam visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du ^{177}Lu -Dotatate dans les tumeurs neuroendocrines bronchiques et gastroentéropancréatiques. L'étude a inclus 1214 patients entre 2000 et 2015. Leurs résultats étaient encourageants et ont montré une survie sans progression (PFS) de 29 mois. Cette PFS était supérieure à celles observées dans les études RADIANT-3 (113) et RADIANT-4 (114) qui étaient de 11 mois pour l'évérolimus. La majorité des effets indésirables étaient réversibles à court terme, et seulement 2 % des patients ont présenté des effets indésirables graves à long terme.

L'étude NETTER-1 (115) est une étude de phase III internationale multicentrique randomisée comparative chez des patients atteints de TNE de l'intestin moyen métastatiques inopérables en progression à SSTR positifs. Elle compare 116 patients ayant reçu 4 cycles de ^{177}Lu -Dotatate à 7,4 GBq à intervalle de 8 semaines et de l'octréotide-LAR 30mg toutes les 4 semaines à 113 patients ayant reçu de l'octréotide-

LAR 60mg toutes les 4 semaines. Le ^{177}Lu -Dotatate diminue de 79% le risque de progression de la maladie ou de décès par rapport au groupe contrôle (Figure 8). Les effets indésirables sont réversibles et représentent moins de 10% des patients du groupe ^{177}Lu -Dotatate.

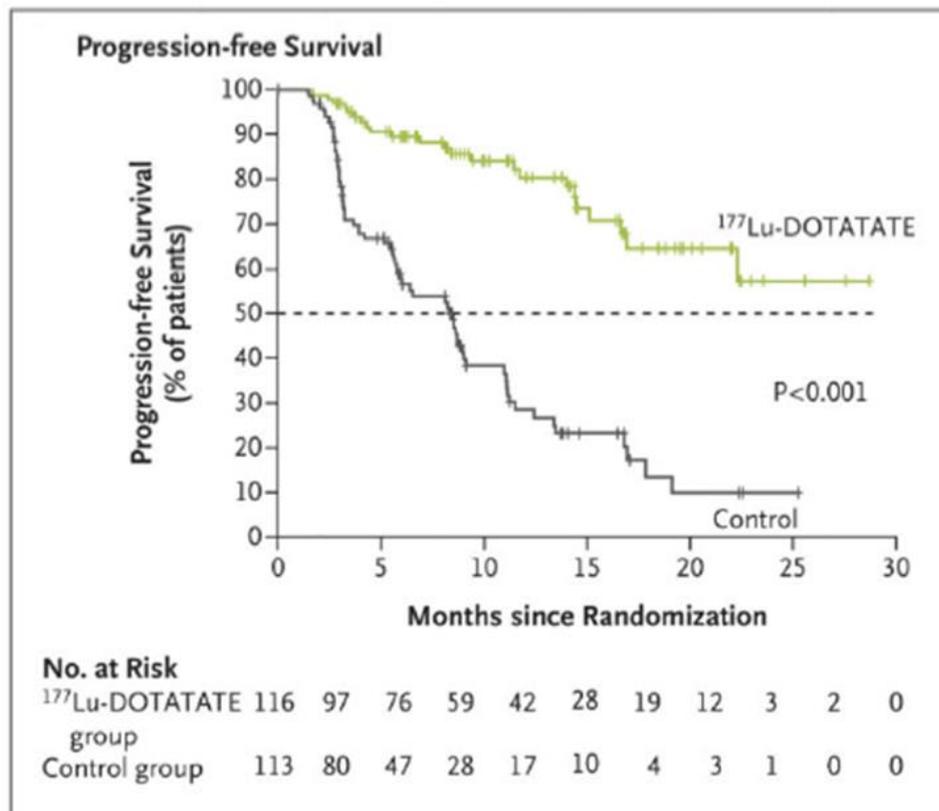


Figure 8 : Survie sans progression des patients sous ^{177}Lu -Dotatate (Etude Netter-1)

Les résultats définitifs concernant la survie globale (OS) de l'étude de phase III NETTER-1 ont été communiqués en juin 2021 au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* et ont permis de conclure à une amélioration non significative de l'OS médiane (48 mois *versus* 36 mois) sous ^{177}Lu -Dotatate par rapport à l'octréotide LAR 60 mg (116). L'étude NETTER-2, actuellement en cours a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du ^{177}Lu -Dotatate dans les TNE-GEP de grade 2 et de grade 3 (NCT03972488).

Le Lutathera[®] est commercialisé par *Advanced Accelerators Applications Novartis compagny*. Il a été enregistré par la *US Food and Drug Administrations* aux Etats-Unis en Janvier 2018. Il a reçu l'autorisation de mise sur le marché le 26 septembre 2017 en Europe dans le cadre du traitement des TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (grade 1 ou 2) surexprimant des récepteurs à la somatostatine chez les adultes (101–103). La commission de transparence a également évalué un service médical rendu important dans cette indication et une amélioration du service médical rendu modéré de grade 3 par rapport à l'octréotide LAR 60mg (117).

II.2.1.4 Pharmacologie du ¹⁷⁷Lu-Dotatate

II.2.1.4.1 Administration

L'administration du Lutathera[®] se fait par des professionnels de médecine nucléaire. Il est administré par voie IV lente de 30 minutes. La posologie recommandée est une dose cumulée de 29,6 GBq répartie en 4 cycles de 7,4 GBq à intervalle de 8 semaines (102,115). La posologie peut être ajustée en fonction de la survenue d'effets indésirables par une augmentation de l'intervalle de perfusion et/ou une diminution de l'activité administrée. Le Lutathera[®] est un MRP prêt à l'emploi, à usage unique qui est perfusé directement de son flacon d'origine. La perfusion se fait par méthode de gravité. Une solution de NaCl 0,9% est connectée au flacon de ¹⁷⁷Lu-Dotatate *via* une aiguille courte, permettant une dilution et une surpression dans le flacon. Cette surpression va faciliter l'écoulement et l'administration du ¹⁷⁷Lu-Dotatate *via* une aiguille longue reliée par un cathéter intraveineux au patient.

Afin d'éviter la néphrotoxicité induite par le ^{177}Lu -Dotatate, une solution d'acides aminés doit être débutée 30 minutes avant le début de la perfusion par voie IV controlatérale. Cette dernière entraînant des nausées et vomissements, une prophylaxie antiémétique devra également débiter 30 minutes avant le début de la perfusion d'acides aminés (102,118).

II.2.1.4.2 Pharmacocinétique

L'administration IV permet au ^{177}Lu -Dotatate d'être totalement et immédiatement disponible dans le compartiment sanguin. Les données de distribution montrent une fixation rapide au niveau des lésions tumorales, du rein, du foie et de la rate (dans les quatre heures après le début de l'administration). Une fixation de 50% aux protéines plasmatiques a également été mise en évidence. Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont montré une absence de métabolisme et une élimination se faisant principalement sous forme inchangée dans les urines (102). Grâce à son faible poids moléculaire (< 25 kDa) il est entièrement filtré au niveau du glomérule pour être ensuite partiellement réabsorbé au niveau du tubule proximal. Les essais cliniques ERASMUS phase I/II (112) et NETTER-1 phase III (115) ont montré une élimination du ^{177}Lu -Dotatate d'environ 60% en 24h et de 65% en 48h dans les urines.

II.2.1.4.3 Radiobiologie sur la tumeur : efficacité

Le ^{177}Lu -Dotatate utilise le concept de *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*. Par sa partie agoniste à la somatostatine ([Tyr³]-octréotate), il va se fixer spécifiquement sur les SSTR des TNE-GEP, puis être internalisé par endocytose dans la cellule tumorale (Figure 9). L'émission de rayonnements β^- par le radionucléide entraîne des cassures simple/double brins de l'ADN engendrant la mort cellulaire (103).

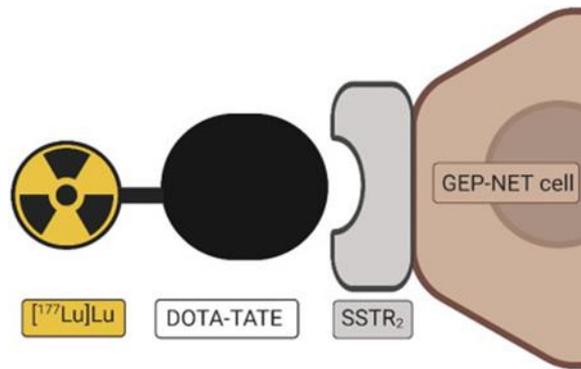


Figure 9 : Mécanisme d'action du ¹⁷⁷Lu-Dotatate (Geenen et al., 2021)

De plus, en raison de la pénétration tissulaire des rayonnements β^- , un effet *cross fire* pourra être observé (7). Il consiste en une irradiation indirecte par le rayonnement ou ses électrons secondaires sur des cellules environnantes de la cellule cible (103,119). Un autre effet, l'effet *bystander* peut également intervenir. Dans ce cas, l'effet est causé par des messages de stress cellulaire envoyés par les cellules initialement irradiées. Ainsi, certaines cellules non irradiées pourront également présenter des dommages biologiques (120). Ces effets permettent de compenser en partie l'hétérogénéité cellulaire observée dans les TNE-GEP mais sont minoritaires par rapport au mécanisme de PRRT.

II.2.1.4.4 Radiobiologie sur les tissus sains : toxicité dose limitante

Le traitement par Lutathera[®] est généralement bien toléré. Cependant, l'administration systémique du ¹⁷⁷Lu-Dotatate entraîne une irradiation d'organes radiosensibles.

La toxicité hématologique est la conséquence d'une irradiation de l'ensemble de la moelle osseuse par le ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Elle concerne l'ensemble des lignées cellulaires

hématopoïétiques. Il a également été montré un mécanisme d'action de ciblage spécifique sur des cellules progénitrices différenciées dans certaines voies lié, par exemple, à l'expression de récepteurs SSTR sur des leucocytes activés (lymphocytes et monocytes) (105). A court terme, l'hématotoxicité est transitoire et réversible. L'étude de phase III NETTER-1 (115) a montré pour l'ensemble des grades (CTCAE v.3.0) une survenue de thrombocytopénies et lymphopénies chez, respectivement, 25% et 18% des patients. Parmi eux, 2% et 9% ont eu, respectivement, des thrombocytopénies et des lymphopénies de grade 3/4. D'autres études ont montré des pourcentages de survenues d'hématotoxicité de grade 3/4 légèrement supérieures aux alentours de 10 à 15% (121–123). L'étude de Sabet et al. (123) a montré une majoration de l'hématotoxicité au fur et à mesure des cycles de ¹⁷⁷Lu-Dotatate, avec un retour aux valeurs pré-thérapeutiques sur une période moyenne [min - max] de 14 mois [3 - 24 mois] après l'arrêt du traitement. La corrélation entre la dose absorbée au niveau de la moelle osseuse ou de la rate avec l'hématotoxicité reste discutée, mais certains facteurs de risques ont pu être mis en évidence comme un âge supérieur à 70 ans, une atteinte de la fonction rénale, une masse tumorale importante, des métastases osseuses ou une atteinte au préalable de la numération de la formule sanguine. De plus, il a été montré que les femmes avaient un risque supérieur de développer des thrombopénies sévères (124). Des hématotoxicités irréversibles à long terme peuvent également survenir comme un syndrome myélodysplasique (MDS) et des leucémies aiguës (LA). Ces complications tardives sont observées chez 1 à 2% des patients. Elles sont favorisées par les facteurs de risques d'hématotoxicité cités précédemment, ainsi que par l'exposition au préalable à des chimiothérapies par agents alkylants ou des radiothérapies (115,125).

La néphrotoxicité est due à une réabsorption non-spécifique du ^{177}Lu -Dotatate par les cellules tubulaires proximales (Figure 10) (126). Une atteinte rénale aigue se manifeste dans les 6 mois à 1 an après l'administration de la RIV par une symptomatologie typique (protéinurie, anémie, hypertension). Des néphropathies chroniques peuvent survenir plusieurs années après le traitement entrainant des dommages vasculaires et une perte du parenchyme rénal. Cette néphrotoxicité est actuellement rare, grâce à l'existence de plusieurs méthodes néphroprotectrices. En clinique, la plus utilisée est la co-administration d'acides aminés.

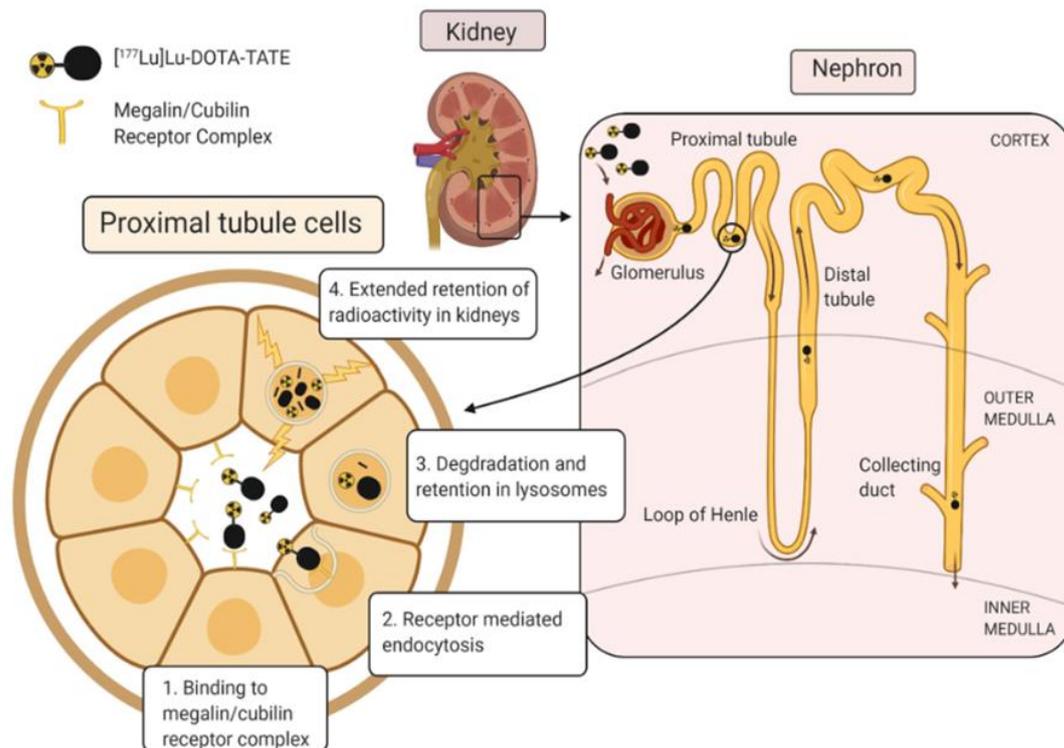


Figure 10 : Mécanisme de néphrotoxicité du ^{177}Lu -Dotatate (Geenen et al., 2021)

II.2.1.5 Co-administration d'acides aminés

II.2.1.5.1 Rôle et mécanisme d'action

La réabsorption du ^{177}Lu -Dotatate au niveau du tubule proximal se fait majoritairement par endocytose, grâce au transporteur mégaline/cubiline (M/C). La partie [Tyr³]-octréotate chargée positivement va venir interagir avec la charge négative du complexe M/C, favorisant ainsi l'endocytose et l'internalisation dans la cellule du ^{177}Lu -Dotatate. Les acides aminés (AA) chargés positivement vont entraîner une inhibition compétitive de cette réabsorption rénale. Ils ont pour but de saturer le transporteur M/C afin de limiter l'endocytose et ainsi de diminuer l'accumulation rénale du ^{177}Lu -Dotatate, responsable de la néphrotoxicité. Il a été montré une diminution de la dose absorbée variant de 9 à 53% (126) au niveau du rein lors de la co-administration en AA.

II.2.1.5.2 Composition et administration

Jusqu'en 2017, en France, une solution composée de 20 AA (Primène[®]) était utilisée en co-administration du ^{177}Lu -Dotatate. Le Primène[®] était dilué dans 2L de NaCl 0,9% avant d'être administré pendant environ 8h (débit de perfusion 250mL/h). Cependant dû à son importante osmolarité et à son grand volume administré, il entraînait pour la majorité des patients des nausées et des vomissements de grade supérieur ou égal à 2, nécessitant une prophylaxie antiémétique importante et une adaptation du débit de perfusion.

Depuis 2017, une nouvelle solution d'AA (Lysakare[®]) composé uniquement de 25g d'Arginine et de 25g de Lysine diluée dans 1L de NaCl 0,9% (débit de perfusion 250mL/h) est proposée au patient. Elle présente une meilleure tolérance (10 % d'effets

indésirables *versus* 63 % d'effets indésirables pour Primène®) (127,128) et une prémédication antiémétique uniquement à base d'antagoniste 5-HT3. Le Lysakare® est soit préparé selon les bonnes pratiques de préparation hospitalière, soit est directement disponible dans une solution commerciale. La co-administration IV controlatérale en AA (Primène® ou Lysakare®) débute 30 minutes avant le début de la perfusion en ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Le Tableau 4 ci-dessous permet de comparer la composition et l'administration de ces deux solutions d'acides aminés (129,130):

		PRIMENE®	LYSAKARE®
Composition pour 1L de solution IV	Nature et quantité d'AA	L-Isoleucine 6,70 g L-Leucine 10,00 g L-Valine 7,60 g L-Lysine 11,00 g L-Méthionine 2,40 g L-Phénylalanine 4,20 g L-Thréonine 3,70 g L-Tryptophane 2,00 g L-Arginine 8,40 g L-Histidine 3,80 g L-Alanine 8,00 g L-Acide aspartique 6,00 g L-Cystéine 1,89 g L-Acide glutamique 10,00 g Glycine 4,00 g L-Proline 3,00 g L-Sérine 4,00 g L-Tyrosine 0,45 g Chlorhydrate de L-Ornithine 3,18 g L-Taurine 0,60 g	Chlorhydrate de L-Arginine 25g Chlorhydrate de L-Lysine 25g
	Quantité totale d'AA	100g/L	50g/L
	pH	5,5	5,1 – 6,1
	Osmolarité	780 mOsm/L	420 – 480 mOsm/L
Volume co-administré avec ¹⁷⁷ Lu-Dotatate		2L	1L
Excipients		Acide L-malique Eau ppi	Eau ppi

Eau ppi = eau pour préparation injectable ; AA = acides aminés ; IV = voie intraveineuse

Tableau 4 : Composition des solutions d'acides aminés : Primène® et Lysakare®

II.2.1.6 Dosimétrie à la moelle osseuse

Selon les recommandations (101), le suivi des patients ayant reçu du ^{177}Lu -Dotatate inclut un bilan clinique, un bilan des paramètres biochimiques spécifiques (Chromogranine A, 5-hydroxy indole acide acétique) et biologiques conventionnels (numérotation formule sanguine, fonction rénale et hépatique). La dosimétrie des organes radiosensibles n'est pas systématiquement réalisée en pratique clinique (105). Elle a pour but d'obtenir une représentation *in vivo* du radiotraceur, de déterminer le dépôt d'énergie dû à cette source radioactive dans l'organisme et d'évaluer la relation dose/effet. Les effets pharmacodynamiques (efficacité, toxicité) sont en relation avec la dose absorbée exprimée en gray qui est la quantité d'énergie (joules) libérée pour une masse définie (kg). L'hématotoxicité étant l'effet indésirable le plus fréquent, la suite de ces travaux concernera l'imagerie quantitative réalisée au niveau de la moelle osseuse.

La dosimétrie au niveau de la moelle osseuse est réalisée à partir de scintigraphies (planaire 2D, SPECT/CT 3D) ou de prélèvements sanguins. En imagerie, à partir de 2 à 4 temps de prélèvements, un nombre de coups par acquisition est obtenu puis ramené à un volume d'intérêt. Ce VOI est défini par le manipulateur afin d'obtenir une concentration dans un organe ou une partie de celui-ci. Pour la moelle osseuse, les vertèbres étant de petites structures difficiles à délimiter, une moyenne des coups sur 3 vertèbres adjacentes est communément réalisée. A partir d'une courbe temps-concentrations, une intégration (généralement par un modèle bi-exponentiel) est réalisée afin d'obtenir des aires sous la courbe (AUC).

Plusieurs logiciels et outils dosimétriques sont commercialisés (QDose[®], PlanetDose[®], MIM Sureplan MRT[®], HDM[®], Olinda/EXM[®], IDAC-Dose[®]). Ils incluent différents

protocoles d'acquisitions et de traitements des images (131). La méthode la plus utilisée et celle recommandée par l'EANM reposant sur le formalisme MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) *Comittee* (105). Le formalisme MIRD se base sur une représentation simplifiée du corps humain basée sur des fantômes mathématiques anthropomorphes standards. Elle permet d'estimer la dose absorbée suite à l'émission de rayonnements issus d'un organe source (r_s) sur un organe cible (r_T). En effet, elle est considérée comme la somme des *self absorbed dose* (quand l'organe source correspond à l'organe cible) et des *cross absorbed dose* (quand l'organe source est différent de l'organe cible) de l'ensemble de l'organisme.

$$D(r_T, \tau) = \int_0^{\tau} D(r_T, t) dt = \sum_{r_s} \bar{A}(r_s, \tau) * S(r_T \leftarrow r_s)$$

Avec $D(r_T, \tau)$ la dose absorbée sur une période τ , $D(r_T, t) dt$ la dose absorbée à un instant t sur une cible r_T , $\bar{A}(r_s, \tau)$ représentant l'activité issue d'une source radioactive r_s sur une période τ , et $S(r_T \leftarrow r_s)$ le facteur S représentant le débit moyen absorbé délivré à r_T par unité d'activité dans r_s .

Appliqué à la moelle osseuse, le formalisme MIRD correspond à :

$$D_{BM} = \bar{A}_{BM} * S(BM \leftarrow BM) + \bar{A}_{bone} * S(BM \leftarrow bone) + \sum_h \bar{A}_h * S(BM \leftarrow h) + \bar{A}_{RoB} * S(BM \leftarrow RoB)$$

avec D_{BM} la dose absorbée moyenne à la moelle osseuse, \bar{A}_{BM} l'activité à la moelle osseuse, \bar{A}_{bone} l'activité dans l'os, \bar{A}_h l'activité des organes ayant reçu une importante exposition, \bar{A}_{RoB} l'activité sur le reste du corps, $S(BM \leftarrow BM)$ facteur S de la *self absorbed dose* à la moelle osseuse, $S(BM \leftarrow bone)$ facteur S de la *cross absorbed dose* de l'os à la moelle osseuse, $S(BM \leftarrow h)$ facteur S de la *cross absorbed dose* des

organes ayant une grande activité sur la moelle osseuse, et $S(BM \leftarrow RoB)$ facteur S de la *cross absorbed dose* du reste du corps sur la moelle osseuse.

Selon les recommandations (105), la captation des RIV par les cellules de la moelle osseuse est aspécifique. La distribution dans la moelle osseuse est considérée comme homogène et correspond uniquement à une *self absorbed dose*. Par approximation on obtient donc :

$$D(BM \leftarrow BM) = A_{BM} * m_{BMref} * S(BM \leftarrow BM)$$

$$\text{Si prélèvements sanguins : } A_{BM} = A_{BL} * RMBLR$$

avec $D(BM \leftarrow BM)$ représentant la *self absorbed dose* à la moelle osseuse, A_{BM} est l'activité cumulée à la moelle osseuse, m_{BMref} est la masse de la moelle osseuse (Homme = 1170 g, Femme = 900g), $S(BM \leftarrow BM)$ est le facteur S pour la *self absorbed dose* à la moelle osseuse, A_{BL} est l'activité cumulée dans le sang et $RMBLR = 1$ (ratio de l'activité de moelle osseuse sur l'activité sanguine).

Le facteur S est le débit de dose moyen absorbé à un instant t délivré à un organe cible par unité d'activité injectée. Il est spécifique de chaque radioélément, de l'organe source et de l'organe cible. Il est calculé directement par des programmes (ex : Olinda[®] ou IDAC-Dose[®]) en fonction du sexe et de l'âge en $mGy.MBq^{-1}.h^{-1}$.

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{1}{m_{r_T}} * \sum_i E_i * Y_i * \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i)$$

avec m_{r_T} la masse de la région cible, E_i le facteur spécifique du radionucléide, Y_i l'énergie moyenne émise par une transition nucléaire donnée et le rendement correspondant et $\phi(r_T \leftarrow r_S, E_i)$ la fraction absorbée émise par r_T .

II.2.2 Etats des lieux du MIDD en théranostique

Bien que les radiotraceurs répondent à la législation du médicament, très peu d'études de pharmacométrie (ou MIDD) sont développées sur les MRP.

Siebinga et al. (132) ont publié une revue en novembre 2022 résumant les applications PK-POP et PBPK (*physiologically based pharmacokinetic*) en théranostique. Sept articles ont été recensés utilisant l'approche PK-POP sur les radiotraceurs. La majorité de ces travaux concerne l'iode radiomarqué (^{123}I ou ^{131}I). Le premier datant de 2005 (133), avait pour but de décrire la pharmacocinétique et d'évaluer l'influence des covariables sur cette dernière. Par la suite, Taprogge et al. (134) ont développé le premier model PK-POP incluant des données plasmatiques et d'imagerie dans un modèle multi-compartmental.

Concernant le ^{177}Lu -Dotatate, Devasia et al. (135) ont montré, à partir des données de scintigraphies rénales chez 10 patients, que la méthodologie NLMEM permettait de diminuer le nombre d'images nécessaires pour calculer la dose absorbée rénale. De plus, une étude récente publiée en mai 2023 (136) s'est basée uniquement sur des données d'imageries SPECT/CT issues de la moelle osseuse et de l'aorte pour remplacer les prélèvements plasmatiques (d'habitude non réalisés en pratique clinique). Les auteurs ont obtenu des paramètres PK du même ordre de grandeur que ceux recueillis sur prélèvements sanguins par l'EPAR (137), validant ainsi l'utilisation seule de concentrations tissulaires en PK-POP. De plus, ils ont montré une corrélation positive entre le poids et le volume sanguin expliquant en partie la variabilité interindividuelle de ce dernier.

Outre l'approche PK-POP, la méthodologie de PBPK semble plus utilisée actuellement pour la modélisation des radiotraceurs. Selon Siebinga et al., 17 articles ont été

recensés depuis 2009 (132), dont une grande partie dans la prise en charge des TNE-GEP. La PBPK se base sur la physiologie et les caractéristiques physico-chimiques des médicaments pour faire des prédictions grâce à des modèles multi-compartiments complexes. Cette méthodologie a notamment déjà permis d'évaluer la combinaison optimale pour le radiomarquage entre la quantité de peptides et le radioélément, de réduire le nombre d'imageries post-thérapeutiques, ou encore de décrire et prédire la distribution des radiotraceurs.

II.2.3 Travaux de thèse : étude PrePaLuNet

II.2.3.1 Comparaison de deux solutions d'acides aminés

Selon les recommandations du Lutathera® (102,137), la préparation de solution d'acides aminés composée uniquement de Lysine 25g et d'Arginine 25g dilués dans 1L de NaCl est à privilégier, mais des solutions commerciales contenant entre autres, 18 à 25 g de Lysine et 18 à 25 g d'Arginine avec une osmolarité < 1200 mOsmol/kg peuvent être utilisées en alternative. Cependant, peu d'études ont évalué l'effet de la composition des solutions d'acides aminés au niveau rénal et leur interaction avec le ¹⁷⁷Lu-Dotatate. De plus, les études publiées sont difficilement comparables. En effet, elles sont souvent *in vitro* ou précliniques et utilisent des PRRT de composition différente (en radioélément, chélateur ou en analogue à la somatostatine) au ¹⁷⁷Lu-DOTA-[Tyr3]-octréotate. A notre connaissance et malgré leur utilisation en clinique, aucune étude chez l'Homme n'a comparé l'effet des différentes solutions d'acides aminés, notamment entre Primène® et le Lysakare® sur la pharmacocinétique du ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Par exemple, l'étude NETTER-1 (115) qui a permis l'obtention de la mise sur le marché du Lutathera® a été réalisée avec une co-administration en Aminosyn® II

10% (21g Lysine et 20,4g Arginine dilués dans 2L de NaCl) et de Vamin-18[®] (18g de Lysine et 22,6g d'Arginine dilués dans 2L de NaCl).

L'objectif de ce premier travail est donc de comparer l'effet de ces solutions d'acides aminés sur la pharmacocinétique du ¹⁷⁷Lu-Dotatate ainsi que leur variabilité interindividuelle et intraindividuelle en utilisant la méthodologie de PK-POP. Ces résultats sont présentés sous la forme d'un article publié en 2022 dans *Current Radiopharmaceuticals*.

Supplementary material : La Table S1 mentionnée dans l'article est reprise page 94. Les figures S1, S2 et S3 sont présentent à la suite de l'article de la page 110 à la page 112.

Résultats supplémentaires :

L'obtention du modèle PK-POP nous a permis de simuler les trois conditions suivantes : une absence de co-administration en acides aminés, une co-administration de Primène[®] et une co-administration de Lysakare[®] chez chacun des 100 patients virtuels, alors que nous ne disposions, pour chaque patient de l'étude, que de données en présence d'une des deux solutions en acides aminés. Ainsi, nous avons pu comparer les concentrations plasmatiques de ¹⁷⁷Lu-Dotatate en présence et en absence d'acides aminés. De plus, nous avons comparé l'implication du Primène[®] et du Lysakare[®] dans la survenue des toxicités dose limitante : l'hématotoxicité et la néphrotoxicité. Enfin, à partir des AUC plasmatiques obtenues par l'analyse NONMEM[®], nous avons évalué les corrélations entre l'exposition plasmatique et les réponses cliniques (efficacité et toxicité).

RESEARCH ARTICLE

Comparison of Two Types of Amino Acid Solutions on ^{177}Lu -Dotatate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

Marie Lambert¹, Lawrence Dierickx², Séverine Brillouet³, Frédéric Courbon² and Etienne Chatelut^{1*}

¹Department of Pharmacologie, Institut Claudius-Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole; CRCT, Cancer Research Center of Toulouse, Inserm U1037, Université Paul Sabatier, 1 avenue Irène Joliot-Curie F-31059 Toulouse, France; ²Department of Medical Imaging, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole, Toulouse, France; ³Department of Radiopharmacy, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole, Toulouse, France

Abstract: Background: ^{177}Lu -Dotatate is used in the treatment of somatostatin-receptor-positive inoperable progressive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. A co-infusion of amino acids (AAs) is administered to prevent renal toxicity.

Objective: This study aimed to quantify the impact of two types of AA cocktails on the pharmacokinetics and toxicity of ^{177}Lu -Dotatate.

Methods: Four injections of 7400 MBq ^{177}Lu -Dotatate were given per patient with administration of either Primene[®] 10% (containing a cocktail of 20 AAs with 22g of Lysine and 16.8 g of Arginine) or Lysakare[®] (containing 25 g of Lysine and 25 g of Arginine). Nine blood samples were collected at each cycle. Radioactivity-time data were analyzed according to a population-based model using NONMEM (version 7.4.1). Renal and hematological toxicity was evaluated after each cycle.

Results: 1,678 ^{177}Lu -Dotatate plasma concentrations *versus* time were analyzed from 83 consecutive patients with Primene[®] (n= 45 pts) or Lysakare[®] (n= 36 pts). Population pharmacokinetic analysis showed that Primene[®] significantly increased the elimination rate constant of ^{177}Lu -Dotatate as opposed to Lysakare[®]. Primene[®] also significantly lowered Lutathera[®] plasma exposure (AUC) by 34%, whereas Lysakare[®] increased AUC by 7%. There was no renal toxicity in either case. Lymphopenia significantly correlated with AUC ($p=0.021$) with a trend towards higher toxicity with Lysakare[®].

Conclusion: Unlike Primene[®], Lysakare[®] does not increase ^{177}Lu -Dotatate elimination. This difference is associated with a significant impact on AUC. The latter parameter has a high interpatient variability but a low inpatient variability, which could have important clinical implications for treatment tailoring.

ARTICLE HISTORY

Received: August 05, 2021
Revised: October 13, 2021
Accepted: November 15, 2021

DOI:
10.2174/1874471015666211228123525

Keywords: Somatostatin analogs, population pharmacokinetics, pharmacokinetics/pharmacodynamics relationship, ^{177}Lu -Dotatate, therapeutic compound, neuroendocrine tumor.

1. INTRODUCTION

Lutetium-177 (^{177}Lu)-Dotatate (Lutathera[®]) is a radio-labeled peptide somatostatin receptors agonist used to treat unresectable or metastatic somatostatin-receptor-positive gas-

troenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NETs). The drug has become a major therapeutic modality for this type of cancer [1-3]. Its two dose-limiting toxicities are hematopoietic and renal. In the kidney, ^{177}Lu -Dotatate is reabsorbed at the proximal tubule of the nephron, resulting in an excessive radiation dosing in the cortex, leading to a decrease in the glomerular filtration rate and even renal failure [4]. This reabsorption process is due to the affinity of ^{177}Lu -Dotatate for the tubular megalin/cubilin system that transports amino acids (AAs). It has been demonstrated in rat

*Address correspondence to this author at the Department of Pharmacologie, Institut Claudius-Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole; CRCT, Cancer Research Center of Toulouse, Inserm U1037, Université Paul Sabatier, 1 avenue Irène Joliot-Curie F-31059 Toulouse, France; Tel: +0531155250; E-mail: chatelut.etienne@iuct-oncopole.fr

studies that co-administration of AAs during radio-labelled peptide therapy results in reduced kidney uptake due to blocked saturation of the megalin/cubulin system [4, 5]. In humans, this renal protective effect seems primarily attributable to the AA L-Lysine and L-Arginine [6-8]. Until recently in France, however, the only approved AA solution for co-administration in daily practice was a cocktail of 20 AAs containing L Lysine and L Arginine (2L of Primene 10%®, a cocktail of 20 AAs). We have previously reported the impact of Primene® on ¹⁷⁷Lu-Dotatate pharmacokinetics, showing that the AA cocktail increases the ¹⁷⁷Lu-Dotatate elimination constant rate by 1.5 on average [9]. This study also highlighted a large interindividual variability on this effect. Moreover, cocktail administration results in grade 3/4 nausea for the majority of patients. This poor digestive tolerance led to the approval of the Lysakare® AA solution, containing only chlorhydrate L-Lysine and chlorhydrate L-Arginine and having a far better tolerance profile. To our knowledge, no study has been performed to evaluate the clinical pharmacological impact of this switch in AA solutions.

The objective of the current study was thus to compare the effect of Lysakare® and Primene® on ¹⁷⁷Lu-Dotatate pharmacokinetics, to determine the inter- and intra-individual variability of ¹⁷⁷Lu-Dotatate exposure based on a population pharmacokinetic analysis, and to evaluate the potential impact on ¹⁷⁷Lu-Dotatate toxicity. The benefit of the population approach is to allow for simultaneous analysis of all data to quantify the impact of several covariates: the nature of the AA infusion, Lysakare® versus Primene® on ¹⁷⁷Lu-Dotatate plasma exposure (AUC), and particularly the elimination constant of ¹⁷⁷Lu-Dotatate.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Patients and Treatment

Data were derived from consecutive GEP NET patients starting treatment with ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the University Cancer Institute of Toulouse between May 2015 and December 2020. Primene® solution was used from May 2015 to November 2017, Lysakare® became available in December 2017. Patient characteristics were as follows: age ≥ 18 years, presence of histologically confirmed, progressive metastatic or unresectable GEP NET. If a patient had been treated with somatostatin analogues, this treatment was stopped at least six weeks prior to the metabolic irradiation. Following the IAEA, EANM, and SNMMI guidelines, post-treatment scans and blood samples were performed (details below) during the four cycles of ¹⁷⁷Lu-Dotatate treatment in order to assess absorption of organ-specific radiation doses as well as the risk of delayed organ toxicity, particularly to kidneys and bone marrow in the eventuality of retreatment or unexpected toxicity. At each of the four cycles, patients received ¹⁷⁷Lu-Dotatate (Lutathera®) at the recommended activity of 7.4 GBq for a 30-min intravenous (IV) infusion [10]. The interval scheduled between each cycle was eight weeks. A concomitant IV infusion of Primene® (22.0 g of Lysine and 16.8 g of Arginine and 18 other AAs in a 2 L solution, at 500

mL/h) or of Lysakare® (25.0 g of Lysine and 25.0 g of Arginine in a 1L solution at 250mL/h) was administered, respectively, 1 h and 30 min prior to ¹⁷⁷Lu-Dotatate IV. The Primene® co-perfusion required maximal anti-emetic treatment (aprepitant, granisetron, and corticosteroids), continuous patient monitoring during administration, and in most cases, perfusion rate adjustment. For the Lysakare® perfusion, only granisetron was administered 5 min before the AA perfusion. The beginning and end times of the AA infusion were noted. Biological parameters, *i.e.*, creatinine clearance (CL_{CR}, calculated using the Cockcroft-Gault equation), platelets, and lymphocytes- were determined at baseline, at the inter-cycle visit (15 days after ¹⁷⁷Lu-Dotatate treatment), and just before the following cycle. Each patient provided written consent to participate in the study according to the ethical standards established by the Declaration of Helsinki, and the study was approved by our institute (no 2212946V0).

2.2. Blood Sampling and Assay

Nine blood samples (5 mL) were collected through an intravenous catheter at each cycle: at the end of ¹⁷⁷Lu-Dotatate infusion and 1, 2, 4, 8, 16, 24, 72, and 144 h post-dose. Blood samples were centrifuged at 1000 x g for 10 min at ambient temperature. Radioactivity was measured in 0.5 mL aliquots of plasma using a WIZARD 2 2480-0010 Gamma Counter (PerkinElmer, MS, USA). A calibration curve was prepared by serial dilutions (1:10, 1:100, 1:1000, and 1:2000) from the same vial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate that was infused to the patient. The radioactivity-time data expressed in MBq/L were corrected for radioactive decay between the time of ¹⁷⁷Lu-Dotatate administration and the time of sample measurement according to the following equation: $C(t)_{corr} = C(t)_{measured} \times \exp(-\ln 2 / t_{1/2,^{177}\text{Lu}} \times (T_0 - T))$ where $C(t)_{corr}$ is ¹⁷⁷Lu-Dotatate concentration at time t corrected for radioactive decay, $C(t)_{measured}$ is the ¹⁷⁷Lu-Dotatate concentration measured at time T , $t_{1/2,^{177}\text{Lu}}$ is the $t_{1/2}$ of ¹⁷⁷Lu disintegration to Hafnium 177 (¹⁷⁷Hf) by emission of β -rays (6.7 days), and T_0 is the time of ¹⁷⁷Lu-Dotatate injection [11].

2.3. Pharmacokinetic Analysis

¹⁷⁷Lu-Dotatate radioactivity-time data were analyzed by non-linear mixed-effects modeling (also called “population approach”) with NONMEM version 7.4.1 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) using Pirana® software (version 2.9.9) as an interface. The analyses were performed using the First-Order Conditional Estimation with the Interaction (FOCE-I) option.

2.3.1. Base and Covariate Model Development

The population model previously established [9] utilising data from all cycles served as the starting point for the pharmacokinetic (PK) study, which is a three-compartment model with an AA effect whose parameters are: first-order elimination rate constant (k_{10}) with an effect on k_{10} (Θ_{AA}) included as a categorical covariate (*i.e.*, AA = 1 during con-

comitant AA infusion or AA = 0 thereafter), the volume of distribution of the central compartment (V_1), transfer rate constant from central to second (k_{12}) or third compartment (k_{13}), transfer rate constant from second or third to the central compartment (k_{21} or k_{31} , respectively) and covariance between k_{10} and V_1 . Alternative models have also been tested: the two-compartment model with or without the AA covariate and the three-compartment model deleting the AA covariate. The structural model selection was based on objective function value (OFV = -2 log likelihood), confidence intervals (CI 95%) of the estimated parameters obtained by NONMEM, residual error estimates, shrinkage values, visual evaluation of goodness-of-fit plots, and model stability. Furthermore, the inter-cycle variability of PK parameters quantifying random inpatient variability between cycles was evaluated using the inter-occasion variability (IOV) model on k_{10} and Θ_{AA} . The effect of the following covariates on the elimination rate constant (k_{10}) were tested: "type of AA" (TAA with TAA = 0 if Lysakare[®] and = 1 if Primene[®]), sex, age, body weight (BW), body surface area (BSA), serum creatinine (Scr) and creatinine clearance (CL_{CR} calculated using either the Cockcroft-Gault or CKD-EPI equation). Sex, age, BW, and BSA covariates were tested on the central distribution volume (V_1). The covariates were modelled according to $\Theta_i = \Theta_{pop} \times (\Theta_{cov})^{cov_i}$ for categorical covariates (e.g., sex) and according to either linear function [$\Theta_i = \Theta_{pop} \cdot (1 + \Theta_{pop}(cov_i - cov_{median}))$] or power function [$\Theta_i = \Theta_{pop} (cov_i / cov_{median})^{\Theta_{cov}}$] for continuous covariates (e.g., CL_{CR}), where Θ_i is the individual PK parameter predicted by the model, Θ_{pop} is the population means of the PK parameter, Θ_{cov} represents the effect of the covariate on the PK parameter, cov_i is the individual value of the covariate, and cov_{median} is the median value of the covariate in the population. In the forward analysis, a covariate was considered significantly correlated with the PK parameter if its inclusion in the model resulted in a decrease in OFV of at least 3.84 ($p < 0.05$, χ^2 test). Additionally, a change in interindividual variability (IIV) of the corresponding PK parameter after the inclusion of a covariate was considered. Following this, an intermediate model including all significant covariates was obtained, and a stepwise backward elimination procedure was carried out. A covariate remained in the final model if its removal resulted in an increase of OFV of at least 6.63 ($p < 0.01$). For all analyses, IIV and inpatient variability (IOV for "interoccasion" = intercycle) were modeled using an exponential model. The proportional model was used to estimate residual variability.

2.3.2. Model Evaluation

In the process of model development, goodness-of-fit plots were generated to evaluate how the base model fits the data. Generated plots were: observed (OBS) vs. population (PRED) and individual (IPRED) predicted concentrations, conditional weighted residuals (CWRES) vs. PRED and TIME, and normalized prediction distribution errors (NPDE) vs. PRED and TIME. A non-parametric bootstrap analysis with resampling (n=500) was performed. A prediction--

corrected visual predictive check (pcVPC) was performed for the final model using 1,000 simulations of the original data set described by Bergstrand *et al.* [12]. The 95% prediction intervals for the 5th, 50th, and 95th percentiles of the simulated concentrations were generated and plotted with the 5th, 50th, and 95th percentiles of the observed concentrations. The evaluation of the final model was performed using Perl Speaks NONMEM version 5.0.0 and with R (version 4.0.3) coupled with RStudio (version 1.3.1093).

2.4. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis

Area-under-the-curve of ¹⁷⁷Lu-Dotatate plasma concentrations *versus* time from 0 to infinity (AUC) was calculated for each patient with NONMEM by integrating the amounts of the drug in a dummy compartment (using the ADVAN6 subroutine) $\int 0tCt \times dt$. Renal toxicity was evaluated by the percentage of change in Scr and CL_{CR} between baseline and before the following cycle. Hematologic toxicity was evaluated as the percentage of change in biological variables (platelets and lymphocytes) between baseline and the inter-cycle visit (Day 15). The Wilcoxon-Mann-Whitney test was used to determine significant changes in biological variables between Lysakare[®] and Primene[®]. Linear regression was used to examine the relationship between hematologic and ¹⁷⁷Lu-Dotatate AUC. Logarithmic transformation was performed for the variables that were not normally distributed. Statistical analysis was performed with R (version 4.0.3) coupled with RStudio (version 1.3.1093).

3. RESULTS

3.1. Patients and Observed ¹⁷⁷Lu-Dotatate Plasma Concentrations

The main demographic and baseline biological characteristics of the 83 patients are shown in Table 1. Forty-five received Primene[®] (cycle 1 of 42 patients corresponded to those of our previous study [9]), 36 received Lysakare[®]. The two remaining patients received Primene[®] for their first four cycles and Lysakare[®] for the following cycle. The median amount of ¹⁷⁷Lu-Dotatate administered was 7279 MBq, ranging from 3237 to 7989, due to either existing dose modifying criterion [10] or dose modifications during treatment because of previous significant toxicity. Before ¹⁷⁷Lu-Dotatate IV infusion, the AA administration began on average 2.30 hours (range: 0.5-6.25) for Primene and 0.84 hours (0.52-1.25) for Lysakare. It continued for a median time of 5.67 h (0.38 - 12.5) for Primene[®] and 3.40 h (2.33 - 4.72) for Lysakare[®] in co-infusion with ¹⁷⁷Lu-Dotatate. The median time of ¹⁷⁷Lu-Dotatate infusion was 0.67 h (range 0.22 - 1.00). A total of 1,782 blood samples were collected over 0.3 - 175 h following IV ¹⁷⁷Lu-Dotatate administration. This corresponds to a median number of three (range 1 - 5) cycles per patient and a median of seven (range 3 - 9) observations per patient and per cycle. Thirty-two plasma concentrations corresponding to blood samples obtained from the same arm used for ¹⁷⁷Lu-Dotatate administration were excluded from

the analysis. Comparison of ¹⁷⁷Lu-Dotatate plasma concentrations normalized to the dose corresponding to the two patient subgroups indicates overall higher concentrations in patients treated by Lysakare® (Fig. 1).

3.2. Pharmacokinetic Model and Covariate Analysis

The three-compartment model with an AA (ΘAA) effect on the first-order elimination rate constant (k_{10}) described the data better than any alternative model. The IIV was included on k_{10} , V_1 , k_{12} , and k_{31} . Fixing IIV for k_{21} and k_{13} at zero improved model stability. Inclusion of the AA type effect (with its specific interindividual variability) on ΘAA significantly improved (OFV decrease of 26.5 $p < 0.001$) adjustment: $\Theta_{AA, Primene} = 1.86$ (IIV of 92.1%) versus $\Theta_{AA, Lysakare} = 0.597$ (IIV of 63.2%), respectively, with Primene® or Lysakare® administration. This showed that Primene® increased ¹⁷⁷Lu-Dotatate k_{10} , whereas Lysakare® decreased on average, with a larger IIV for Primene®. Intercycle variability (corresponding to inpatient variability) on k_{10} was 21.9%. Intercycle variability on the effect of each AA, respectively, was 34.4% for Primene® and 49.1% for

Lysakare®. The parameters of the final model with respective precision estimation (expressed as relative standard error, %RSE) are summarized in Table 2. Concerning renal function, statistical analysis confirmed a significant correlation between Scr and CL_{CR} (the latter, to a lesser extent) and k_{10} .

Table 1. Patients' characteristics (n = 83).

Characteristics	Median (Range) oun
Sex	
Male	50
Female	33
Age (years)	71 (26-83)
Body Weight (kg)	65 (39-108)
Body Surface Area (m ²)	1.8 (1.4-2.2)
Serum creatinine (μmol/L)	87.5 (40-474)
Creatinine clearance [†] (mL/min)	65 (11-148)
Amino-acids	
Primene 10%®	45
Lysakare®	36
Primene 10%® then Lysakare®	2

[†]calculated using the Cockcroft-Gault equation.

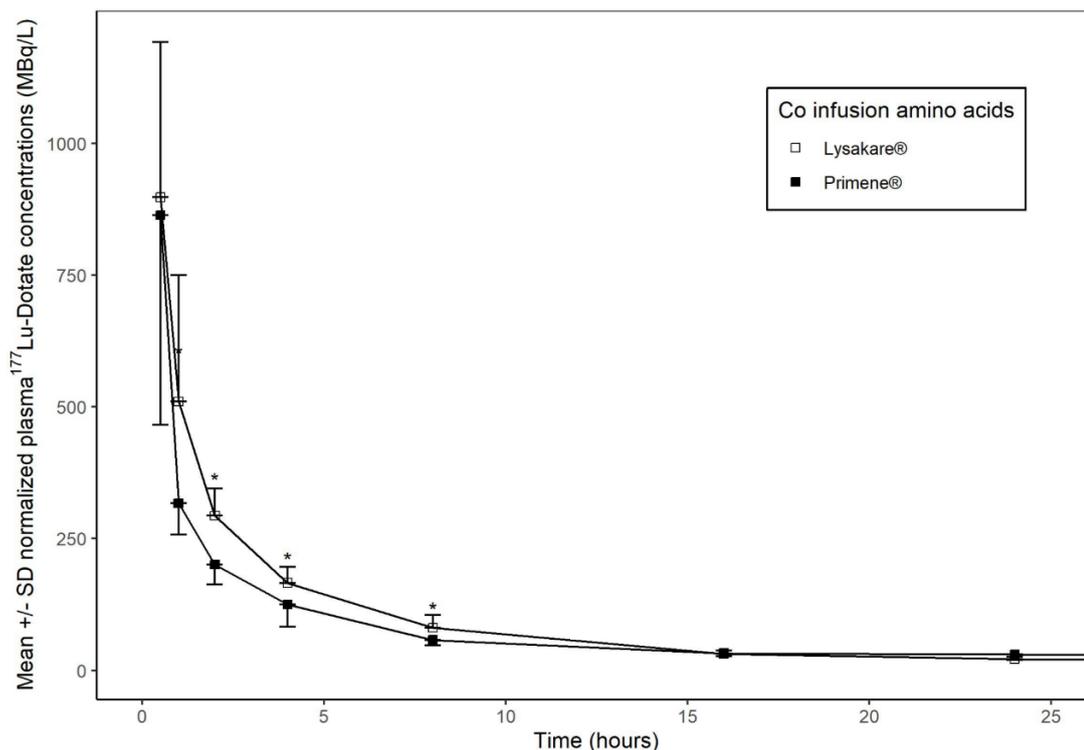


Fig. (1). Mean ± SD normalized plasma ¹⁷⁷Lu-Dotatate concentrations corresponding to patients receiving Primene® (45) versus Lysakare® (36). * $p < 0.05$.

Table 2. Pharmacokinetic parameter estimates of the final model and mean (CI 95%) of 500 non-parametric bootstrap analyses were obtained using the final model.

Parameters	Units	Final Model (%RSE) (Shrinkage)	Bootstrap (95% CI)
K ₁₀	h ⁻¹	0.265 (13.9)	0.266 (0.212 - 0.317)
V ₁	L	5.97 (13.9)	6.02 (5.08 - 7.10)
K ₁₂	h ⁻¹	0.539 (32.1)	0.534 (0.399 - 0.673)
K ₂₁	h ⁻¹	0.624 (17.0)	0.621 (0.499 - 0.740)
K ₁₃	h ⁻¹	0.278 (10.6)	0.279 (0.221 - 0.332)
K ₃₁	h ⁻¹	0.026 (3.3)	0.026 (0.024 - 0.029)
¹ Θ _{AA LYSAKARE} [®]	-	0.597 (21.4)	0.611 (0.365 - 0.912)
¹ Θ _{AA PRIMENE} [®]	-	1.86 (45.1)	1.90 (1.16 - 2.99)
Θ _{CREAT}	-	-0.761 (26.3)	-0.689 (-0.976 - -0.192)
IIV K ₁₀	%	58.6 (13.7) [7.7]	58.4 (42.2 - 72.5)
IIV V ₁	%	48.5 (15.2) [4.2]	50.0 (34.4 - 61.1)
IIV K ₁₂	%	50.9 (57.1) [17.6]	50.8 (29.9 - 67.1)
IIVK ₃₁	%	33.8 (42.0) [19]	34.6 (21.8 - 50.0)
IIV _{PRIMENE} [®]	%	92.1 (15.5) [31.6]	91.0 (54.4 - 120.3)
IIV _{LYSAKARE} [®]	%	63.2 (23.6) [53.7]	62.5 (28.8 - 94.2)
IOV on K ₁₀	%	21.9 (25.7)	22.6 (12.4 - 34.6)
IOV on effect of Primene [®]	%	34.4 (21.9)	36.7 (20.3 - 55.2)
IOV on effect of Lysakare [®]	%	49.1 (24.3)	51.6 (23.6 - 78.9)
Covariance between K ₁₀ et V ₁	%	-52.1(16.3)	-52.4 (-23.15 - -93.3)
Proportional residual error	%	19.0 (12.3) [14.9]	18.8 (16.7 - 20.8)

K₁₀ Elimination rate constant, V₁ volume of distribution of central compartment, K₁₂ transfer rate constant from first to second compartment, K₂₁ transfer rate constant from second to first compartment, K₁₃ transfer rate constant from first to third compartment K₃₁, transfer rate constant from third to first compartment, Θ_{AA} effect of amino acids on K₁₀, Θ_{CREAT} impact of serum creatinine on K₁₀, IIV interindividual variability, IOV inter-occasion variability, CI confidence interval, %RSE relative standard error. ¹AA = 1 or = 0 during or after the end of AAs infusion, respectively.

Goodness-of-fit plots show that the population and individual predicted concentrations concurred with observed data (Supplementary material, Fig. S1). Mean values and confidence intervals of the parameters obtained by 500 non-parametric bootstrap analyses with resampling were consistent with those obtained using the original data set (Table 2).

A pcVPC performed with 1,000 simulations based on the original data set is shown in (Supplementary material, Fig. S2). In general, the model was sufficient to describe ¹⁷⁷Lu-Dotatate PK. The median, 5th, and 95th percentiles of the observed concentrations were consistent with the simulated data.

3.3. Determination of Individual Pharmacokinetic Parameters

The individual k₁₀ values changed during concomitant AA infusion by a factor ranging from 0.37 to 31.4 for the 45 patients receiving Primene[®] vs. 0.22 to 2.90 for the 36 pa-

tients receiving Lysakare[®]. The impact of the AA infusion was calculated by comparing the observed AUC to the value that would have been obtained if the AA infusion had not been administered (obtained with NONMEM, as described in Section 2.4, by simulating a second administration of ¹⁷⁷Lu-Dotatate on a separate occasion without concomitant AA infusion). Primene[®] significantly lowered AUC by 34% (*p*<0.0037), whereas Lysakare[®] increased AUC by 7% (NS). Radioactivity-time profiles of all data (Fig. 1) showed higher plasma ¹⁷⁷Lu-Dotatate concentrations on average in patients receiving Lysakare[®] compared with those receiving Primene[®] despite an overlap between the two subgroups. Individual radioactivity-time profiles for the two patients receiving Primene[®] for four cycles and Lysakare[®] for the last cycle are shown in (Supplementary material, Fig. S3).

Table 3 compares, respectively, the mean AUC normalized for drug administration (AUC_n) and shows a higher exposure of ¹⁷⁷Lu-Dotatate with co-infusion of Lysakare[®].

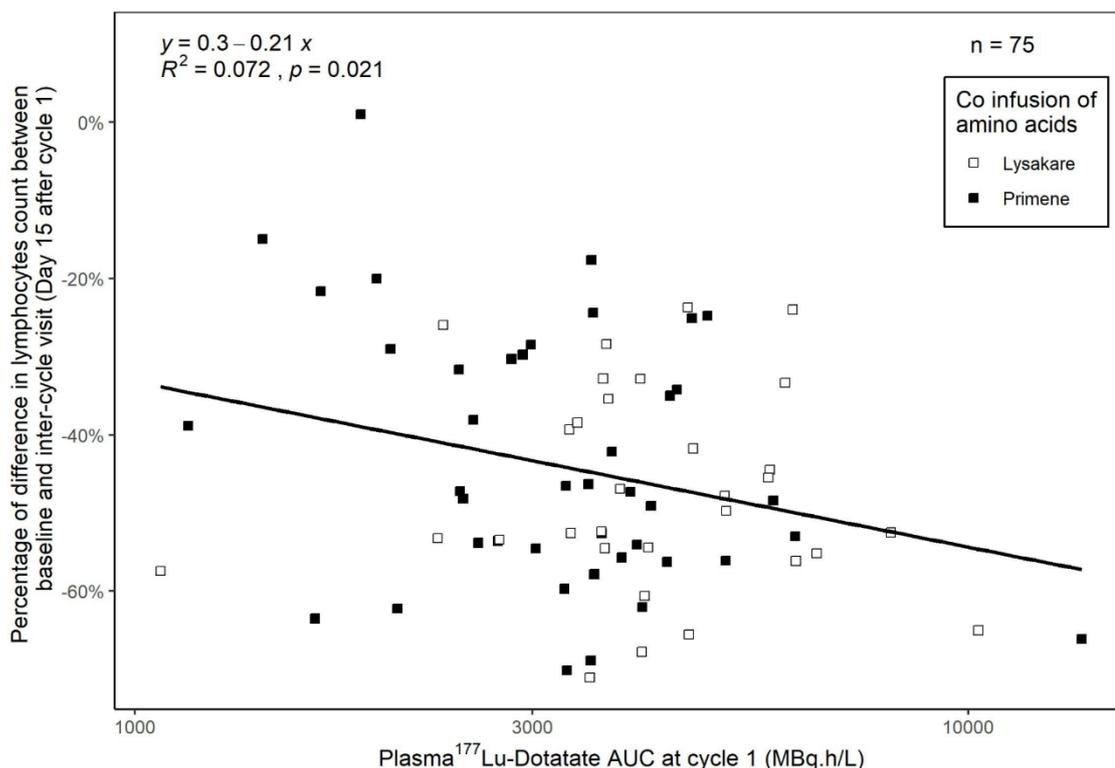
Table 3. Comparison of mean inter-individual variability of normalized AUC_{0-24h} between Primene® and Lysakare®.

-	Mean AUCn MBq.h.L ⁻¹ (CV%) (n)			
	Cycle 1	Cycle 2*	Cycle 3	Cycle 4
Primene®	4101 (58.9) (44)	3828 (55.5) (40)	3819 (49.2) (27)	4161 (45.3) (26)
Lysakare®	4501 (38.4) (31)	4768 (45.6) (27)	4312 (35.8) (21)	4141 (34.1) (16)

*significant difference (Wilcoxon test bilateral).

AUCn = (AUC/Dose)*7400.

CV=(SD/mean)*100.

**Fig. (2).** Linear regression plots showing an association between $AUC_{Cycle 1}$ of ^{177}Lu -Dotatate and percentage decrease in lymphocyte count between baseline and inter-cycle visit at Day 15.

3.4. Relationship between Pharmacokinetics and Toxicity

The percentage of change in CL_{CR} between baseline and prior to all following cycles showed no renal toxicity. Hematotoxicity was limited solely to the lymphocyte hematopoietic cell line. The mean percentage decrease of lymphocyte count after cycle 1 was 45.6% (range: 0 - 71%) from baseline to inter-cycle visit (Day 15). This individual decrease in lymphocyte count correlated with ^{177}Lu -Dotatate $AUC_{Cycle 1}$ ($p=0.021$, $n=75$, Fig. 2). Lysakare tended to cause a greater reduction in lymphocytes than Primene, but the difference was not significant.

4. DISCUSSION

The present study represents a PK analysis comparing the effect of Lysakare® and Primene® on patient exposure to ^{177}Lu -Dotatate. We based the study on our previously published population analysis model [9], validating it in a larger population. It was thus possible to quantify the mean effect of two AA solutions on ^{177}Lu -Dotatate exposure, its rate of elimination, and the inter- and inpatient PK variability. We showed that AUC depends on the type of AA cocktails used. This is an important result as different teams use different AA solutions, of which the impact remains to be established.

¹⁷⁷Lu-Dotatate plasma concentrations were significantly higher in patients treated by Lysakare[®] between 1h and 8h after beginning ¹⁷⁷Lu-Dotatate infusion, although the large interindividual variation (IIV) was associated with overlapping individual concentrations (Fig. 1). This observation was also apparent in the two patients successively receiving both solutions (Supplementary material, Fig. S3). It was also possible to quantify the mean effect of each of the two AA solutions on the elimination rate of ¹⁷⁷Lu-Dotatate (k_{10}): k_{10} increased by 1.73 for Primene[®] but decreased by 1.67 for Lysakare[®]. Consistent with our previous results, evaluating the impact of AA solutions on ¹⁷⁷Lu-Dotatate plasma concentrations showed Primene[®] to significantly decrease total AUC by 34% ($p < 0.0037$), while Lysakare[®] increased it by a non-significant 7%. However, it should be emphasized that all of these values correspond to the averaged changes. A large IIV was observed on the Θ AA term corresponding to the impact of AA solutions on k_{10} , particularly for Primene[®] (92.1% IIV vs. 63.2% for Lysakare[®]). For both AA solutions, IOV on the Θ AA term was more limited. The paradoxical effect (*i.e.*, decreased of ¹⁷⁷Lu-Dotatate elimination rate during AA infusion) observed in patients receiving Lysakare[®] may be explained by the fact that AAs, and particularly Lysine and Arginine, may interact with ¹⁷⁷Lu-Dotatate at some other level than the tubular reabsorption process [13]. The difference between effect of Primene[®] and Lysakare[®] may be explained by their composition and their chemical characteristics which are summarized in (supplementary material, Table S1). It should also be emphasized that the osmolarity of the two AA cocktails differs: 780 mOsm/L for Primene[®] vs. 420-480 mOsm/L for Lysakare[®]. Overall, the reabsorption process by human proximal tubular cells is not yet fully elucidated in terms of both the transporters involved and their contribution to ¹⁷⁷Lu-Dotatate pharmacokinetics [13],[14]. It has been reported that the change in amino acid sequence involves a change in charge distribution and the structure that can affect renal uptake [14, 15].

The remaining key question is thus whether the differing effect of AA solutions on ¹⁷⁷Lu-Dotatate pharmacokinetics has an impact on clinical endpoints. This requires a sufficient follow-up of each patient with appropriate criteria for interpretation of efficacy and toxicity and a larger number of patients. The only significant toxicity observed in our group of patients was lymphopenia on Day 15 following ¹⁷⁷Lu-Dotatate administration. Lymphocyte count decrease between Day 0 and Day 15 significantly correlated with individual plasma ¹⁷⁷Lu-Dotatate exposure up to Day 15. A trend was observed of more severe lymphopenia in patients receiving Lysakare[®], the difference between the two subgroups was not significant for any cycle. This could explain the large IIV of the AA effect associated with a large IIV of the ¹⁷⁷Lu-Dotatate elimination rate, thereby showing our study incapable of detecting a significant difference between the two AA solutions. Among the possible explanations for the large IIV of ¹⁷⁷Lu-Dotatate plasma concentrations, our analysis

confirms the impact of renal function: the higher the creatinemia, the lower the elimination rate of ¹⁷⁷Lu-Dotatate.

While we acknowledge that the change in the number of circulating lymphocytes is not an accepted dose-modifying toxicity criteria [1], our analysis does show that lymphopenia is related to patient exposure to ¹⁷⁷Lu-dotatate [1]. Further, studies with a larger number of patients are necessary to further explore the PK/PD relation between AUC and subacute or delayed hematological toxicity. We believe that our approach could pave the way for a more personalized treatment scheme by providing a predictive factor possibly improving image-based dosimetry, which thus far is not part of standard clinical practice [16]. This situation is indeed very paradoxical since ¹⁷⁷Lu-Dotatate pharmacodynamics rely exclusively on ionizing irradiation absorbed dose. Dosimetry computations are usually based on single patient time-activity curve determination with a limited number of time point collections [17].

CONCLUSION

The current study validates our pharmacokinetic population approach model by comparing the mean effect of concurrent amino acid infusions of Lysakare and Primene on ¹⁷⁷Lu-Dotatate exposure and elimination rate in a large population of patients with metastatic neuroendocrine tumours with reasonable precision. Lysakare[®] does not increase ¹⁷⁷Lu-Dotatate elimination, contrary to Primene[®]. We observe significantly higher plasmatic exposure with Lysakare[®] with a lower, but still significant, interpatient variability and a non-significantly different overall low inpatient variability. Based on these findings and the fact that Lysakare[®] is significantly better tolerated by patients, we recommend continuing with Lysakare[®] or a magistral solution while maintaining the Lysakare[®] concentrations and volume. We can also confirm, after one cycle, a significant impact on lymphocyte hematological toxicity as well as a significant correlation with ¹⁷⁷Lu-Dotatate plasma exposure. According to our results, the large pharmacokinetic interindividual variability associated with a lower inpatient variability of this radiolabeled compound justifies the possibility of individually tailoring ¹⁷⁷Lu-Dotatate administration for this indication. More significantly, this type of research might lead to a better understanding of the efficacy and toxicity of this therapeutic modality.

DISCLOSURE

“Part of this article has previously been published in Evaluation of the Interaction of Amino Acid Infusion on ¹⁷⁷Lu-Dotatate Pharmacokinetics in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors, vol 58, no. 2, 2019, page 213-222”.

DECLARATIONS

Each patient provided written consent to the use of the collected data for a retrospective analysis after anonymization according to the ethical standards established by the

Declaration of Helsinki, and the cohort is registered in our institution (no 2212946V0).

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Lawrence O. Dierickx, and Frédéric Courbon were in charge of the treatment and monitoring of patients and were at the conception of the study. Séverine Brillouet was in charge of the radiopharmaceutical part and of the collection of the data. Marie Lambert, and Etienne Chatelut performed the pharmacokinetic analyses. All authors have participated in the writing of the manuscript.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was approved by our institution: Institut Universitaire du Cancer-Toulouse Oncopole (no 2212946V0).

HUMANS AND ANIMAL RIGHTS

No animals were used for studies that are the basis of this research. The participants' study was done in accordance with the Declaration of Helsinki's ethical standards. Post-treatment scans and blood samples were performed following the IAEA, EANM, and SNMMI guidelines to assess absorption of organ-specific radiation doses as well as the risk of delayed organ toxicity, particularly to kidneys and bone marrow in view of retreatment or unexpected toxicity.

CONSENT FOR PUBLICATION

All patients gave their informed consent forms for the scientific use of the post-treatment scans and blood samples within the framework of the dosimetric protocol.

STANDARDS OF REPORTING

This research has been written using STROBE guidelines.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

Raw data of the study are available on request to the corresponding author [EC].

FUNDING

None.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Dr. Gail Taillefer, a native English speaker experienced in scientific publication, for reviewing the manuscript.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

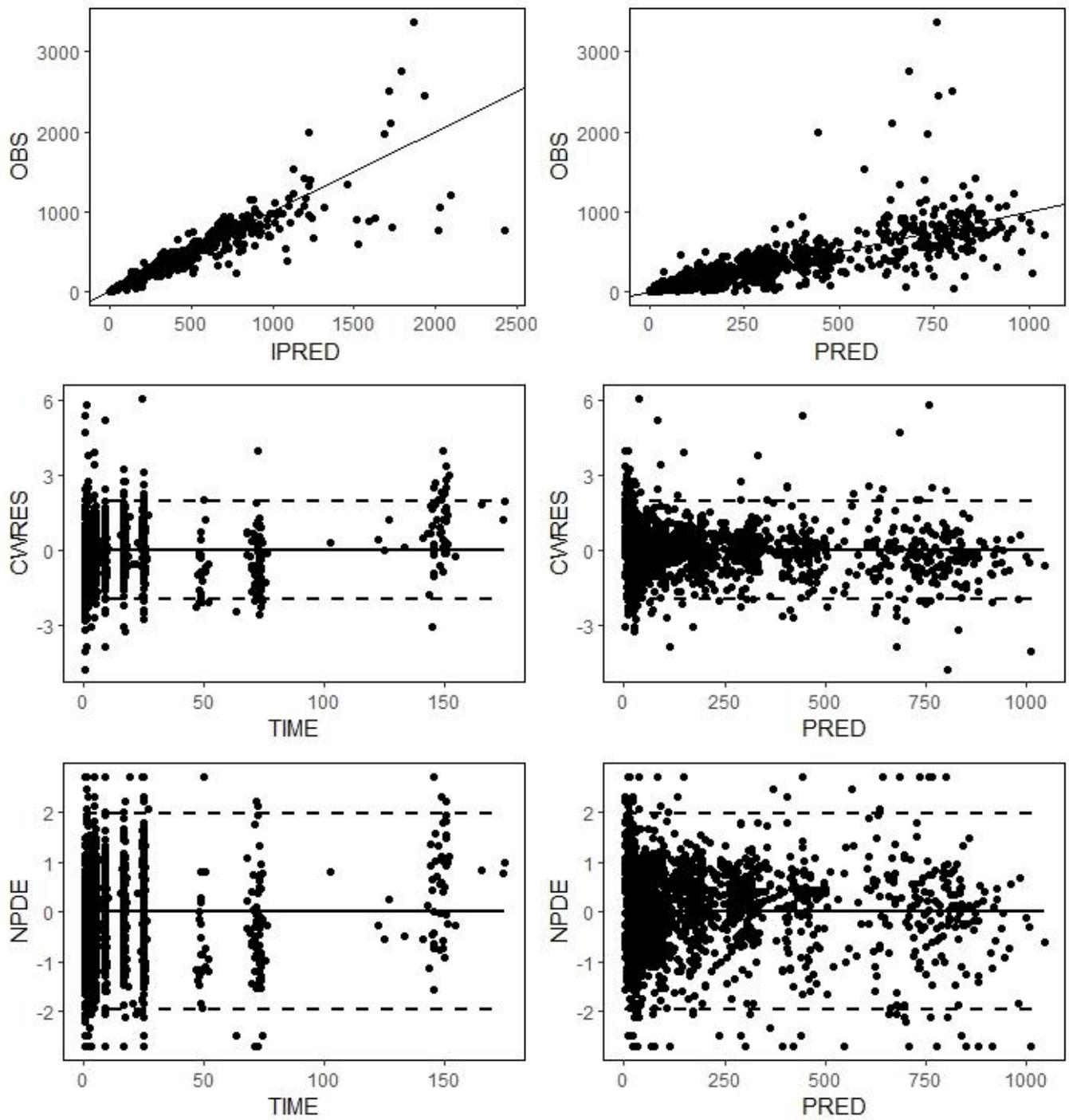
Supplementary material is available on the publisher's website along with the published article.

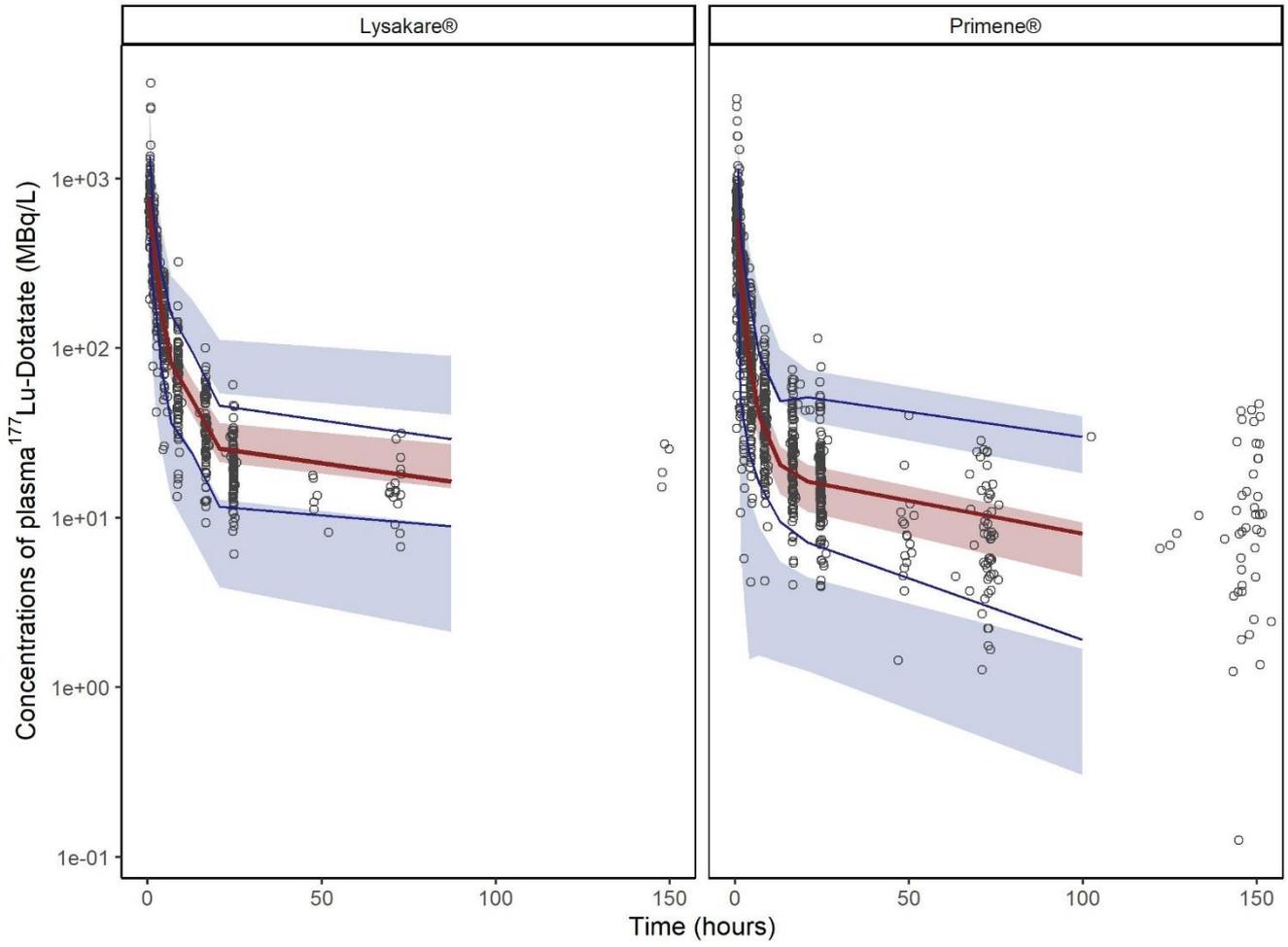
REFERENCES

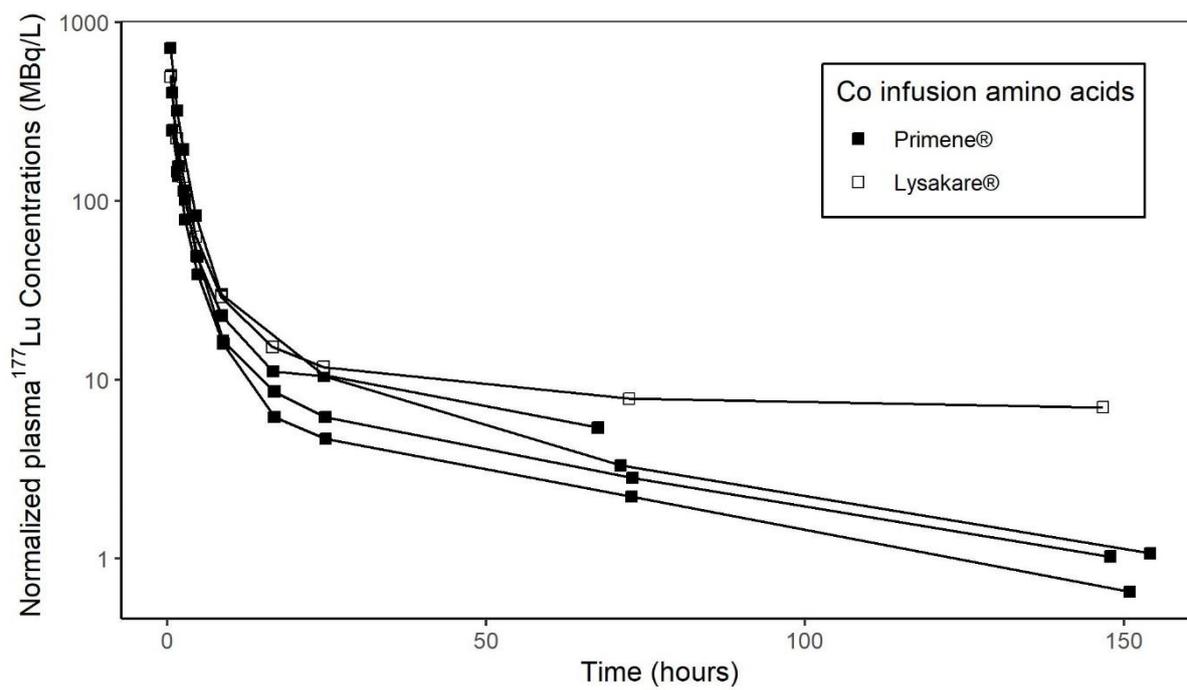
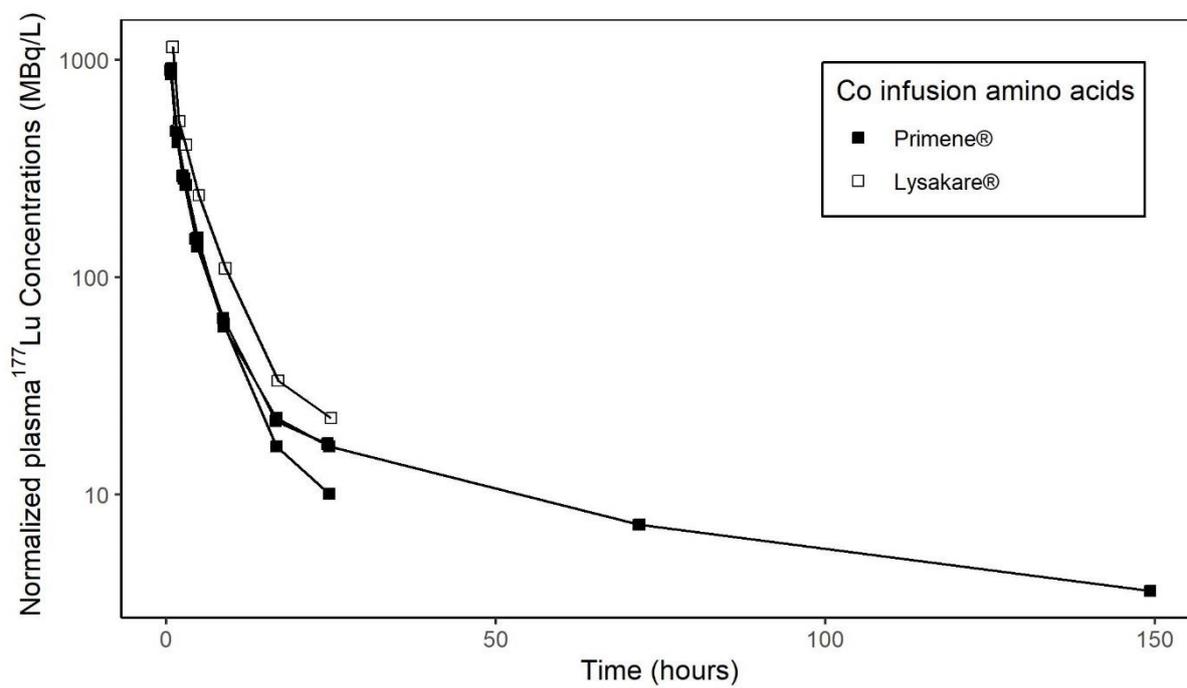
- [1] Strosberg, J.; El-Haddad, G.; Wolin, E.; Hendifar, A.; Yao, J.; Chasen, B.; Mittra, E.; Kunz, P.L.; Kulke, M.H.; Jacene, H.; Bushnell, D.; O'Dorisio, T.M.; Baum, R.P.; Kulkarni, H.R.; Caplin, M.; Lebtahi, R.; Hobday, T.; Delpassand, E.; Van Cutsem, E.; Benson, A.; Srirajakanthan, R.; Pavel, M.; Mora, J.; Berlin, J.; Grande, E.; Reed, N.; Seregni, E.; Öberg, K.; Lopera Sierra, M.; Santoro, P.; Thevenet, T.; Erion, J.L.; Ruzniewski, P.; Kwekkeboom, D.; Krenning, E. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*, **2017**, *376*(2), 125-135. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607427> PMID: 28076709
- [2] Kwekkeboom, D.J.; Bakker, W.H.; Kam, B.L.; Teunissen, J.J.M.; Kooij, P.P.M.; de Herder, W.W.; Feelders, R.A.; van Eijck, C.H.J.; de Jong, M.; Srinivasan, A.; Erion, J.L.; Krenning, E.P. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [¹⁷⁷Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2003**, *30*(3), 417-422. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-002-1050-8> PMID: 12634971
- [3] Bodei, L.; Kidd, M.; Modlin, I.M.; Severi, S.; Drozdov, I.; Nicolini, S.; Kwekkeboom, D.J.; Krenning, E.P.; Baum, R.P.; Paganelli, G. Measurement of circulating transcripts and gene cluster analysis predicts and defines therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2016**, *43*(5), 839-851. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-015-3250-z> PMID: 26596723
- [4] Rolleman, E.J.; Krenning, E.P.; Bernard, B.F.; de Visser, M.; Bijster, M.; Visser, T.J.; Vermeij, M.; Lindemans, J.; de Jong, M. Long-term toxicity of [(177)Lu-DOTA (0),Tyr (3)]octreotate in rats. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2007**, *34*(2), 219-227. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-006-0232-1> PMID: 17021812
- [5] Vejt, E.; Melis, M.; Eek, A.; de Visser, M.; Brom, M.; Oyen, W.J.G.; Gotthardt, M.; de Jong, M.; Boerman, O.C. Renal uptake of different radiolabelled peptides is mediated by megalin: SPECT and biodistribution studies in megalin-deficient mice. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2011**, *38*(4), 623-632. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-010-1685-9> PMID: 21170526
- [6] Jamar, F.; Barone, R.; Mathieu, I.; Walrand, S.; Labar, D.; Carlier, P.; de Camps, J.; Schran, H.; Chen, T.; Smith, M.C.; Bouterfa, H.; Valkema, R.; Krenning, E.P.; Kvoles, L.K.; Pauwels, S. 86Y-DOTA(0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2003**, *30*(4), 510-518. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-003-1117-1> PMID: 12582815
- [7] Hammond, P.J.; Wade, A.F.; Gwilliam, M.E.; Peters, A.M.; Myers, M.J.; Gilbey, S.G.; Bloom, S.R.; Calam, J. Amino acid infusion blocks renal tubular uptake of an indium-labelled somatostatin analogue. *Br. J. Cancer*, **1993**, *67*(6), 1437-1439. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1993.266> PMID: 8099808
- [8] Behr, T.M.; Becker, W.S.; Sharkey, R.M.; Juweid, M.E.; Dunn, R.M.; Bair, H.J.; Wolf, F.G.; Goldenberg, D.M. Reduction of renal uptake of monoclonal antibody fragments by amino acid infusion. *J. Nucl. Med.*, **1996**, *37*(5), 829-833. PMID: 8965154
- [9] Puszkil, A.; Bauriaud-Mallet, M.; Bourgeois, R.; Dierickx, L.; Courbon, F.; Chatelut, E. Evaluation of the interaction of amino acid infusion on ¹⁷⁷Lu-Dotatate Pharmacokinetics in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin. Pharmacokinet.*, **2019**, *58*(2), 213-222. <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-018-0674-1> PMID: 29736841
- [10] Summary of product characteristics: Lutathera. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_en.pdf (Accessed on April 27, 2021).
- [11] Hennrich, U.; Kopka, K. Lutathera®: The first FDA- and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*, **2019**, *12*(3), 114. <http://dx.doi.org/10.3390/ph12030114> PMID: 31362406
- [12] Bergstrand, M.; Hooker, A.C.; Wallin, J.E.; Karlsson, M.O. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J.*, **2011**, *13*(2), 143-151.

- [13] <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-011-9255-z> PMID: 21302010
Rolleman, E.J.; Melis, M.; Valkema, R.; Boerman, O.C.; Krenning, E.P.; de Jong, M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2010**, *37*(5), 1018-1031.
- [14] <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-009-1282-y> PMID: 19915842
Vegt, E.; de Jong, M.; Wetzels, J.F.M.; Masereeuw, R.; Melis, M.; Oyen, W.J.G.; Gotthardt, M.; Boerman, O.C. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: Mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J. Nucl. Med.*, **2010**, *51*(7), 1049-1058.
<http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.110.075101> PMID: 20554737
- [15] Akizawa, H.; Arano, Y.; Mifune, M.; Iwado, A.; Saito, Y.; Mukai, T.; Uehara, T.; Ono, M.; Fujioka, Y.; Ogawa, K.; Kiso, Y.; Saji, H. Effect of molecular charges on renal uptake of ¹¹¹In-DTPA--conjugated peptides. *Nucl. Med. Biol.*, **2001**, *28*(7), 761-768.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0969-8051\(01\)00241-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0969-8051(01)00241-4) PMID: 11578896
- [16] Hicks, R.J. The difference between medicine and magic is that magicians know what they are doing. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2015**, *42*(1), 1-4.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-014-2928-y> PMID: 25319711
- [17] Stabin, M.G. *Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry*; Springer-Verlag: New York, **2008**.
<http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-74579-4>

DISCLAIMER: The above article has been published, as is, ahead-of-print, to provide early visibility but is not the final version. Major publication processes like copyediting, proofing, typesetting and further review are still to be done and may lead to changes in the final published version, if it is eventually published. All legal disclaimers that apply to the final published article also apply to this ahead-of-print version.







II.2.3.1.2 Résultats supplémentaires

- Simulations sans co-administration de solutions d'acides aminés

Les simulations permettent d'utiliser le modèle PK-POP en changeant les conditions de l'étude ou les caractéristiques de la population étudiée. Dans ces travaux, elles ont permis de comparer l'effet de la présence ou de l'absence de la co-administration d'acides aminés sur l'élimination du ^{177}Lu -Dotatate. Elles ont été réalisées dans R (version 4.0.3) avec le package « mrgsolve » (138). En se basant sur le modèle PK-POP de l'article, des concentrations en ^{177}Lu -Dotatate ont été simulées pour 100 patients sans co-administration d'acides aminés, pour 100 patients recevant une co-administration à base de Primène® et pour 100 patients recevant une co-administration à base de Lysakare®. La SCR médiane a été attribuée pour l'ensemble de la population. La Figure 11 représente les 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles des concentrations simulées pour chaque sous-groupe.

Les résultats obtenus confirment l'effet moyen des solutions d'acides aminés estimé par le modèle PK-POP. En effet, par rapport à l'absence de co-administration d'acides aminés, le Primène® diminue les concentrations en ^{177}Lu -Dotatate contrairement au Lysakare® pour lequel les concentrations en ^{177}Lu -Dotatate sont similaires (en moyenne). De plus, la variabilité interindividuelle de l'effet des acides aminés s'ajoute à celle déjà présente sur l'élimination du ^{177}Lu -Dotatate, notamment pour le Primène®. Un « rebond » des concentrations simulées est observé à l'arrêt de la perfusion d'acides aminés. Il s'explique par une diminution de l'élimination du ^{177}Lu -Dotatate due à l'arrêt des acides aminés associée aux transferts issus des compartiments de distribution vers le compartiment central. Il est d'autant plus visible pour les patients ayant un effet important du Primène® (5^{ème} percentile) mais reste plus discret pour le

Lysakare® confirmant son effet moindre sur l'élimination du ^{177}Lu -Dotatate. Cependant, ce « rebond » des concentrations reste cliniquement non significatif.

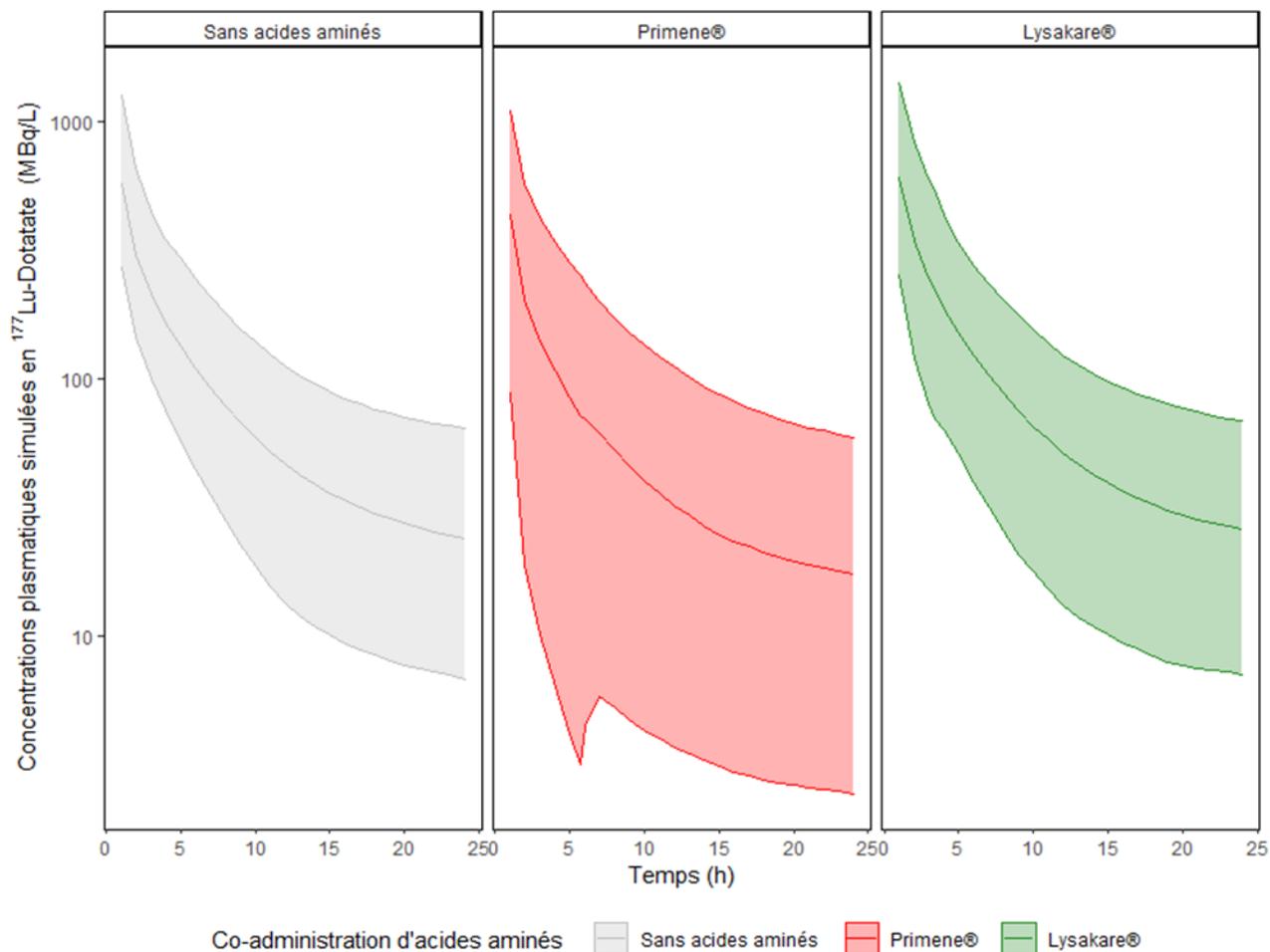


Figure 11 : Simulations de l'effet des solutions en acides aminés sur l'élimination du ^{177}Lu -Dotatate

- Effets de la co-administration de solutions en acides aminés et impact clinique

Afin de déterminer l'impact clinique de l'augmentation moyenne de l'exposition au ^{177}Lu -Dotatate lors d'une co-administration du Lysakare® par rapport au Primène®, les toxicités dose limitante et l'efficacité ont été recueillies et comparées selon le type de solution en acides aminés.

Concernant l'hématotoxicité, les lymphocytes et les plaquettes sont les lignées hématopoïétiques les plus touchées. La Figure 12 représente les pourcentages de différence en plaquettes (A) et en lymphocytes (B) entre la valeur à la visite inter-cycle au 15^{ème} jour de chaque cycle et la valeur à la *baseline*.

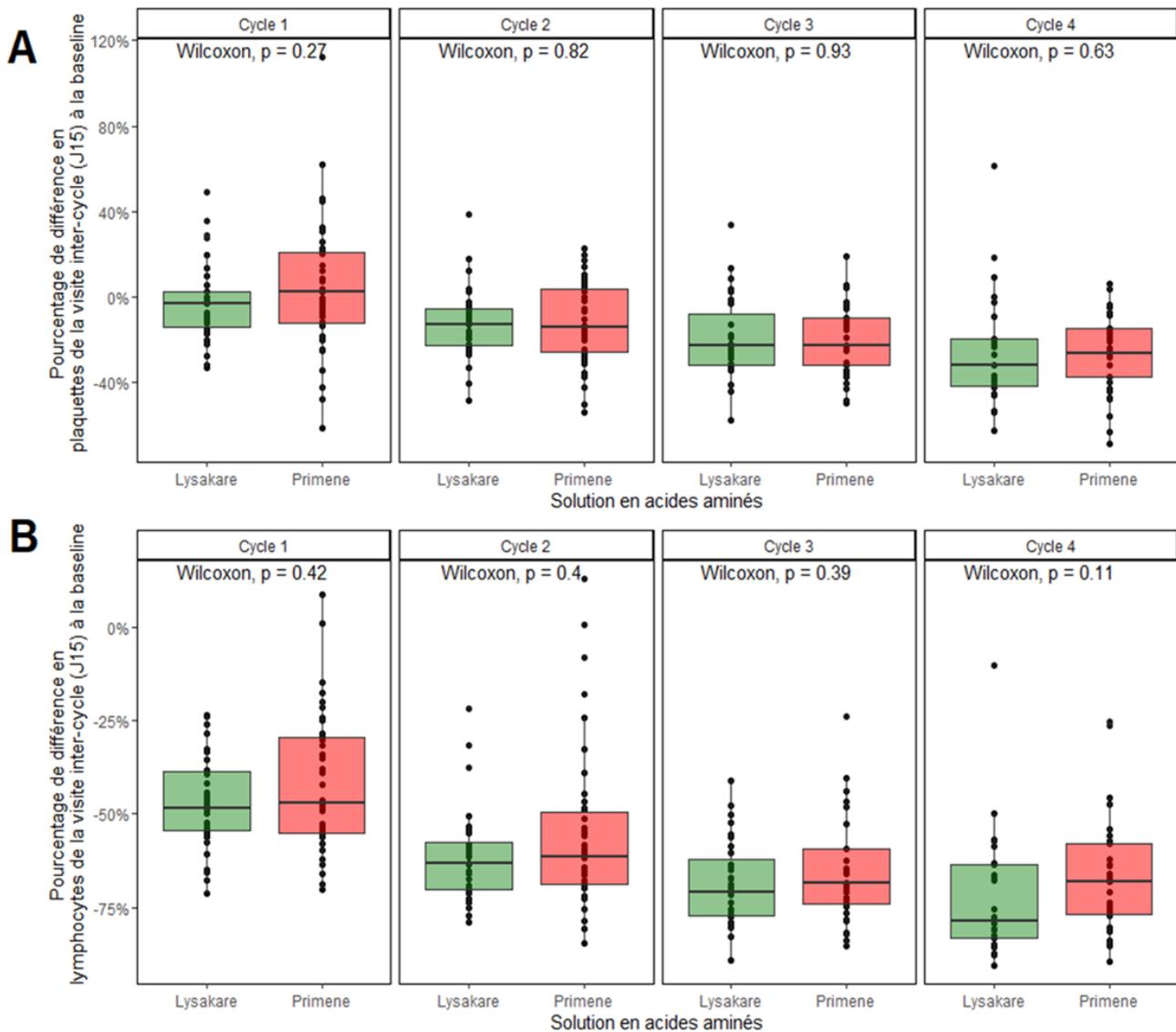


Figure 12 : Hématotoxicité et effet des solutions en acides aminés

Nous observons une aggravation des lymphopénies et des thrombopénies au fur et à mesure des cycles. Les lymphopénies sont en moyenne plus sévères et plus précoces que les thrombocytopénies. Pour les lymphocytes, la valeur médiane du pourcentage

de diminution au 1^{er} cycle est de -47,3 % et s'accroît pour atteindre -73,9% au 4^{ème} cycle. Pour les plaquettes, cette médiane débute à -2,3% au 1^{er} cycle et diminue à -26,9% au cycle 4. Aucune différence significative n'est observée entre l'effet du Primène[®] ou du Lysakare[®] sur la diminution des lignes hématopoïétiques. Cependant, le Lysakare[®] entraîne des lymphopénies plus profondes notamment au cycle 4 (médiane de -79% pour le Lysakare[®] versus -68% pour le Primène[®]). Cette tendance est en accord avec l'augmentation de l'exposition et la diminution de l'élimination du ¹⁷⁷Lu-Dotatate lors d'une co-administration en Lysakare[®]. Les grandes variabilités interindividuelles de l'effet des solutions en acides aminés contribuent à expliquer la différence non-significative observée entre Primène[®] et Lysakare[®].

Concernant la néphrotoxicité, la Figure 13 représente le pourcentage de différence du DFG calculé selon la formule CKD-EPI la veille de chaque cycle par rapport à la *baseline*.

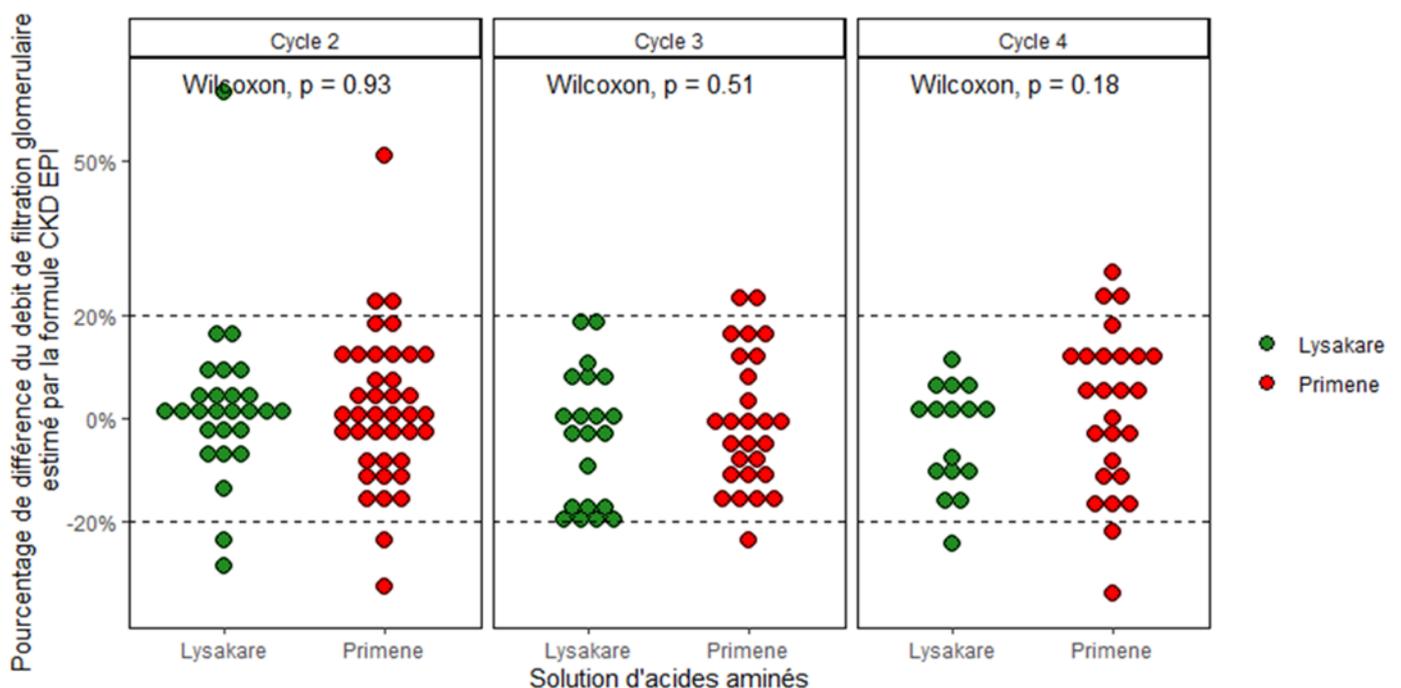


Figure 13 : Néphrotoxicité et effet des solutions en acides aminés

En considérant une diminution inférieure à -20% comme cliniquement significative, la Figure 13 montre l'action néphroprotectrice du Primène® et du Lysakare®. De plus, aucune différence significative n'est observée entre les deux types de solutions en acides aminés. Dans NONMEM®, l'impact de la présence d'une insuffisance rénale (IR = 1 si clairance CKD EPI < 40 mL/min/m²) ou non (IR = 0 si clairance CKD EPI > 40 ml/min/m²) a également été testé comme une covariable catégorielle sur l'effet des acides aminés. Elle n'a pas été retenue dans le modèle, car elle s'est avérée non significative, montrant l'absence d'impact de la fonction rénale sur l'effet des acides aminés.

Enfin, concernant l'efficacité, un test du Khi-deux n'a révélé aucune différence significative de la réponse à 6 mois selon les critères RECIST (version 1.1) entre le Primène® et le Lysakare® (p = 0,19).

- Relation PK/PD du ¹⁷⁷Lu-Dotatate au niveau plasmatique

La présence de relations PK/PD permet d'expliquer l'efficacité et/ou la toxicité grâce aux paramètres pharmacocinétiques. Ici, le paramètre PK utilisé est l'exposition plasmatique jusqu'au 15^{ème} jour après administration de ¹⁷⁷Lu-Dotatate de chaque cycle.

Pour l'efficacité, la réponse à 6 mois a été évaluée selon les critères RECIST (version 1.1). Parmi les 83 patients de l'article, 8 ont présenté une progression tumorale (*progression disease*, PD), 49 une maladie stable *stable disease* (SD), 12 une réponse partielle *partial responses* (PR). Pour 14 patients aucune information n'était disponible (imagerie non réalisée, imagerie en attente ou décès du patient). Aucune relation entre

l'exposition plasmatique et la réponse à 6 mois n'a été mise en évidence. La moyenne des AUC de l'ensemble des cycles avec une dose complète a été calculée (AUC_{moyenne}). En regroupant les patients « répondeurs » (PR + SD) et « non répondeurs » (PD), le Tableau 5 montre une AUC_{moyenne} similaire chez les patients en progression et les patients répondeurs. La comparaison des moyennes observées entre les 2 groupes n'a montré aucune différence significative (Wilcoxon bilatéral, p = 0,34).

	« Non répondeurs »	« Répondeurs »
AUC _{moyenne} (MBq.h/L) ± SD (n)	4335 ± 2070 (7)	4066 ± 2776 (57)

Tableau 5 : Exposition plasmatique au ¹⁷⁷Lu-Dotatate et efficacité

Pour l'hématotoxicité précoce, le pourcentage de différence en lymphocytes et l'exposition au cycle 1 sont significativement corrélés (article, Figure 2). En revanche, pour les autres cycles, les corrélations se sont révélées non significatives. De plus, aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre l'exposition plasmatique et la thrombopénie. Concernant l'hématotoxicité tardive, 3 patients ont eu un syndrome myélodysplasique dans les 6 mois suivant le traitement. Parmi eux, 2 ont eu une AUC particulièrement élevée (23 785 MBq.h.L⁻¹ et 16 717 MBq.h.L⁻¹). Une patiente ayant fait une pancytopenie sévère a également eu des AUCs de 10 396 MBq.h.L⁻¹ et 12 500 MBq.h.L⁻¹ à deux cycles consécutifs. Ces patients avaient respectivement 82, 83 et 71 ans et des clairances de la créatinine de 74, 88 et 55 mL/min/1,73m².

Enfin, nous avons évalué les relations PK/PD pour les toxicités dose limitante. L'ensemble des toxicités ayant nécessité une concession de dose ou un arrêt de traitement par Lutathera[®] ont été considérées dans cette partie. L'AUC_{moyenne} de

l'ensemble des cycles avec une dose complète en ^{177}Lu -Dotatate a été calculée. D'après les résultats du Tableau 6, l'exposition moyenne des patients ayant fait une toxicité est supérieure à celle des patients n'ayant pas eu de toxicité. Cependant, l'importante dispersion des données entraîne une différence non significative entre les 2 groupes (Wilcoxon bilatéral, $p = 0,66$).

	Pas de Toxicité	Toxicité
AUC _{moyenne} (MBq.h/L) \pm SD (n)	3845 \pm 1316 (46)	4511 \pm 2669 (26)

Tableau 6 : Exposition plasmatique au ^{177}Lu -Dotatate et toxicité dose limitante

II.2.3.1.3 Discussion

Nos différents résultats confirment que la clairance et l'exposition au ^{177}Lu -Dotatate dépendent des solutions d'acides aminés co-administrées. Dans l'article, la Figure 1 montre des concentrations observées moyennes significativement supérieures lors d'une co-administration en Lysakare[®] par rapport à une co-administration en Primène[®]. Ce résultat est également retrouvé au niveau des paramètres moyens du modèle PK-POP (article, Table 2) ainsi que dans les expositions moyennes par cycle (article, Table 3).

Une grande variabilité interindividuelle est également retrouvée au niveau pharmacocinétique et clinique. Lors de la modélisation PK-POP (article, Table 2) et des simulations (Figure 11), une importante variabilité interindividuelle est observée au niveau l'élimination du ^{177}Lu -Dotatate ainsi que sur l'effet des acides aminés, notamment pour le Primène[®]. Ces grandes variabilités interindividuelles se traduisent par un intervalle de valeurs extrêmes de l'effet des AA sur K_{10} très large montrant des patients avec un effet paradoxal des acides aminés. Dans notre étude, en considérant un effet inférieur à 0,85, 9% des patients ayant reçu du Primène[®] et 69% des patients

ayant reçu du Lysakare® présentent un effet paradoxal entraînant une diminution de la clairance du ¹⁷⁷Lu-Dotatate d'au moins 15%. Ces grandes variabilités interindividuelles et la présence d'un effet paradoxal soulèvent différentes hypothèses. Tout d'abord, différents mécanismes (autre que la Lysine et l'Arginine sur le complexe transporteur M/C) pourraient être impliqués dans la réabsorption tubulaire du ¹⁷⁷Lu-Dotatate. En effet, Barone et al. (139) ont montré *in vitro* la contribution égale entre le complexe M/C et la pinocytose dans la réabsorption tubulaire. Dans des études précliniques chez le rat, ce mécanisme d'endocytose passive a également été mis en évidence en complément de l'endocytose par le complexe M/C (140,141). Chez 10 patients, Rolleman et al. (142) ont montré que la réabsorption de PRRT serait inhibée de 18% par l'ajout de SSA froid, suggérant l'implication des SSTR, présents également au niveau des tubules proximaux. Enfin, Stahl et al. (143) ont reporté une réduction de 20% de la réabsorption rénale des PRRT par le Probenécide qui est un bloqueur de transporteurs anioniques. Par conséquent, l'hypothèse d'une inhibition compétitive basée uniquement sur les charges positives des AA interagissant avec les charges négatives du complexe M/C n'expliquerait que partiellement (40-50%) la réabsorption tubulaire (142,144,145).

Une autre hypothèse serait l'implication de polymorphisme génétique du gène LRP2 codant pour le transporteur mégaline. Il a été reporté *in vitro*, que des mutations du gène LRP2 pourraient affecter la fonction de ce récepteur au niveau rénal (146,147).

Pour finir, la différence d'effet entre le Primène® et le Lysakare® pourrait s'expliquer par leur différence de composition et de schéma d'administration. Des études ont montré que des changements de structure et de distribution des charges des acides aminés affectent leur réabsorption tubulaire rénale (148,149). De plus, leur composition décrite dans la Table 4 montre que Primène® est composé de 20 acides

aminés avec une osmolarité de 780 mOsm/L alors que le Lysakare[®], composé uniquement de Lysine et d'Arginine possède une osmolarité de moitié. Le débit de perfusion plus long, en fonction de la tolérance du patient au Primène[®] par rapport au Lysakare[®] peut également expliquer leur différence d'effet et la grande variabilité interindividuelle sur la pharmacocinétique du ¹⁷⁷Lu-Dotatate.

Malgré l'utilisation du Lysakare[®] comme référence en clinique pour sa meilleure tolérance, ses conditions d'administration restent discutées. Une étude récente a montré un maximum d'efficacité à 50g/50g de Lysine/Arginine pendant 180min débutant 30min avant le début de la RIV (150), soit presque le double des recommandations actuelles. Outre les concentrations plasmatiques de ¹⁷⁷Lu-Dotatate, des données urinaires obtenues pendant et après la perfusion d'acides aminés ajoutées au modèle PK auraient été intéressantes pour mieux comprendre l'effet de ces acides aminés sur la réabsorption au niveau tubulaire rénal du ¹⁷⁷Lu-Dotatate.

Concernant l'hématotoxicité, nos travaux incluant les données de l'étude de Puszkiel et al. (151), confirment la corrélation significative entre l'AUC au cycle 1 et le pourcentage de différence du taux de lymphocytes. Cependant le coefficient de détermination $r^2=0,072$ est faible. Néanmoins, il est probable qu'une forte exposition plasmatique puisse expliquer les MDS. En effet, deux patients sur les trois ayant fait une MDS ont eu une AUC bien supérieure aux AUCs moyennes. L'utilisation de seuils d'exposition plasmatique pourrait être une première approche dans la prise en charge individualisée des patients. Cependant d'autres facteurs sont également à prendre en compte. Kesavan et al. (125) ont montré différents facteurs de risque de la survenue de MDS et de LA, comme un âge avancé supérieur à 70 ans, une fonction rénale altérée, une cytopénie initiale, des anomalies cytogénétiques et traitements antérieurs par chimiothérapie ou radiothérapie.

Concernant l'efficacité, les patients répondeurs et non répondeurs ont une exposition plasmatique moyenne similaire en ^{177}Lu -Dotatate. Ces résultats sont difficilement interprétables du fait du faible nombre de patients et des importants écart-types.

La lutathérapie consiste en l'administration, sur 4 cycles, d'une activité fixe de 7,4 GBq de ^{177}Lu -Dotatate par cycle. Ce schéma, basé sur l'innocuité, n'est pas nécessairement le plus efficace pour les patients. Selon les résultats de l'étude de phase 3 NETTER-1 (115), 20% des patients sont en progression tumorale à 6 mois et seulement 20% sont en réponse partielle. De plus, les PRRT sont généralement bien tolérés, avec des doses absorbées au niveau des organes radiosensibles largement inférieures aux seuils de toxicité dose limitante. Ces seuils (rein = 23Gy, moelle osseuse = 2Gy) sont issus des données de radiothérapie externe (152). Dans le cancer de la thyroïde, il a été montré qu'un traitement à base d' ^{131}I pouvait être administré avec des doses absorbées allant jusqu'à 3 Gy, sans effet néfaste sur la moelle osseuse (153). L'extrapolation des données de radiothérapies externes à la RIV est donc insuffisante, et suscite l'intérêt d'études radiobiologiques spécifiques du ^{177}Lu -Dotatate (154).

Outre les seuils à redéfinir, une optimisation de l'administration (activité injectée, fractionnement de dose) est nécessaire. En effet, ces résultats corroborent l'hypothèse d'une dose cumulée de 29,6 MBq infra-thérapeutique. Les importantes variabilités interindividuelles, les variabilités intraindividuelles limitées et les tendances aux relations PK/PD notamment pour prédire l'hématotoxicité à long terme suggèrent l'intérêt potentiel d'une individualisation des doses administrées. Cette individualisation des doses pourrait être mise en place grâce à un suivi thérapeutique pharmacologique. L'objectif serait, à partir d'une approche bayésienne, d'obtenir une

exposition plasmatique individuelle ne dépassant pas un seuil maximal préalablement défini, afin de minimiser le risque d'hématotoxicité tardive. Ainsi, les posologies pourraient être adaptées en fonction de l'exposition et de la clinique du patient. Dans l'optique d'une utilisation clinique à l'IUCT Oncopole, une application Shiny *via* le logiciel R a été réalisée. Basée sur notre modèle PK-POP, elle permet l'obtention de l'exposition plasmatique pour un patient donné *via* une interface web plus simple d'utilisation que NONMEM® pour les cliniciens (155).

Dans un modèle PK-POP, l'ajout de données d'imageries au niveau des tumeurs et/ou des organes radiosensibles associées à des données plasmatiques permettrait de mieux décrire la biodistribution du ¹⁷⁷Lu-Dotatate. De plus, pour mieux comprendre la réponse au traitement, des facteurs individuels comme la radiobiologie et la radiosensibilité doivent également être pris en compte. Par exemple, Delbart et al. (152) ont montré dans leur étude *in vitro* des mécanismes communs de radiobiologie associés à des cinétiques différentes entre les RIV et les radiothérapies externes. Ils ont montré une différence dans l'induction des dommages sur l'ADN, dans les mécanismes d'apoptose et d'autophagie. Ceci pourrait être expliqué par la différence dans la nature du rayonnement et le débit d'administration lent des RIV entraînant une distribution hétérogène dans la tumeur. Bodei and al. (156) ont proposé un test pronostique, le PPQ (*PRRT predicted quotient*) correspondant à la somme de l'expression de 8 gènes spécifiques des TNE et de l'histologie de la tumeur. Ce test donne une réponse binaire : *predicted responder* (1) ou *non predicted responder* (0). Cependant le coût de ce test le rend inutilisable en clinique. L'inclusion dans le modèle de la densité des SSTR et de la variation radio-induite par le ¹⁷⁷Lu-Dotatate sur des gènes de radiosensibilité et de réparation de l'ADN permettrait une sélection de marqueurs de toxicité et d'efficacité.

II.2.3.2 Modélisation PK de données plasmatiques et d'imageries SPECT/CT de la moelle osseuse

En terme de suivi des patients traités par ^{177}Lu -Dotatate, la dosimétrie rénale fait l'objet de beaucoup d'études. Cependant, moins d'attention est accordée au calcul de la dose absorbée au niveau de la moelle osseuse, alors que cette dernière représente l'organe dose-limitant pour 70% des patients (110). L'évaluation de ces doses absorbées médullaires est ainsi primordiale dans la prise en charge des patients afin d'éviter la survenue d'hématotoxicité.

Cependant, la littérature reste controversée sur la corrélation entre la dose absorbée et la réponse clinique au ^{177}Lu -Dotatate. Ceci est en partie dû au manque de standardisation et de consensus entre les institutions sur les méthodologies (logiciels, protocoles d'acquisition, calculs) qui rend l'approche de dosimétrie actuelle peu reproductible (157–159). De plus, malgré les logiciels commercialisés, l'obtention des doses absorbées reste lourde pour le patient, l'acquisition de données SPECT/CT pouvant durer jusqu'à 1h. Une simplification et une homogénéisation du calcul des doses absorbées permettraient d'améliorer la prise en charge des patients et les connaissances sur la biodistribution du ^{177}Lu -Dotatate.

Ainsi, l'objectif de ces travaux est de déterminer des doses absorbées au niveau de la moelle osseuse par une nouvelle approche en analysant simultanément des concentrations plasmatiques et des données d'imagerie dans un modèle PK-POP.

Ces travaux se basent sur notre modèle PK du ^{177}Lu -Dotatate (160). Il a été incrémenté avec des données plasmatiques issues de nouveaux patients et contient dorénavant 111 patients. Parmi ces 111 patients, des données d'imageries SPECT/CT au niveau de la moelle osseuse ont été recueillies chez 15 d'entre eux.

Population pharmacokinetic model to assess bone marrow absorbed dose after ^{177}Lu -Dotatate administration for metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors

Marie Lambert (1,2), Séverine Brillouet (2,3), Frédéric Courbon (4), Lavinia Vija (4), Delphine Vallot (4), Etienne Chatelut (1,2), Lawrence O. Dierickx (2,4)

(1) Pharmacology laboratory, Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole, Toulouse, France; (2) CRCT, Cancer Research Center of Toulouse, Inserm U1037, Université Paul Sabatier, Toulouse, France, (3) Department of Radiopharmacy, Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole, Toulouse, France (4) Department of Medical Imaging, Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole, Toulouse, France.

Introduction

Lutetium-177 (^{177}Lu)-Dotatate (Lutathera[®]) is a peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) used to treat unresectable or metastatic somatostatin-receptor-positive (SSTR) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET). It is composed of a vector linking ^{177}Lu to a somatostatin analog making it possible to target tumor cells. ^{177}Lu is a β - emitter with a tumorocidal effect and a γ -emitter used for efficacious imaging and toxicity monitoring. Its two dose-limiting toxicities are hematopoietic and renal. Nephrotoxicity is induced by reabsorption of ^{177}Lu -Dotatate at the proximal tubule of nephron leading to an excessive radiation in the cortex (1,2). In clinical practices, a co-administration of amino acids (AA) solution induces a competitive inhibition of ^{177}Lu -Dotatate reabsorption and avoid renal failures. Bone marrow represents the dose limiting organ for 70% of patients and may induce early and late hematological toxicity with severe lymphopenia, thrombopenia, an acute leukemia and a myelodysplastic syndrome (3,4). The exact mechanism which causes the late toxicity is not well understood. Current standard practice consists in quantifying the individual bone marrow absorbed dose via single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) where regions of interest (count and volume) are defined over time to obtain time curve activity. With specific softwares using dose computation models, cumulated activity quantification is obtained and converted to absorbed dose. However, compared to the external beam radiation therapy (EBRT), the dosimetry for ^{177}Lu based therapy has less impact and it presents very practical inconveniences for the patient. The main inconvenience for the patient is that it is a very time-consuming procedure requiring the patient to return for the different image acquisitions until 6 or 7 days after the treatment for acquisitions that can take up to 1h. Moreover, the dosimetric analyses remain controversial due to a lack of standardization and consensus among institutions (e.g., type of software, methodology, acquisition protocol) (5–7). The thresholds of absorbed dose leading to a dose concession as referred to in the latest recommendations still need to be confirmed for ^{177}Lu -based therapies as these thresholds are in analogy to the experience with I^{131} therapy or extrapolated from EBRT (23 or 28 or 40 Gy in the kidneys and 2 Gy in the bone marrow), while the mechanisms of action of these radiotherapies are very different (8–10). Lastly, dosimetric approaches do not take into account pharmacokinetics of PRRT and especially of inter- and intra-patient variability to calculate individual absorbed dose. A population pharmacokinetic (PK-POP) methodology can represent a more reliable and practical approach to estimate and predict or study bone marrow absorbed dose.

In pharmacometrics, the PK-POP approach allows simultaneous analysis of all the data from a group of individuals. It consists of models using compartments connected by differential mathematical equations describing the pharmacokinetic (PK) of drug. These models quantify and identify different sources of variability (between patients and between cycles of treatment). Thus, from observations it allows obtaining mean population and individual pharmacokinetic parameters. This methodology has played a key role in drug development for several years. Its use is governed by American and European guidelines (11, 12).

Given this background, the aims of the current study were to estimate bone marrow absorbed dose by simultaneous analysis of plasma and imaging data with PK-POP modeling and to compare them with the obtained absorbed doses based on our standard practice using image-based dosimetry with PlanetDose®.

Patients and Methods

1. Patients and treatment

Patients with GEP-NET were treated by ¹⁷⁷Lu-Dotatate (Lutathera®) in the University Cancer Institute of Toulouse between May 2015 and December 2021 (n=111). Patient characteristics were as follows: age ≥ 18 years, presence of histologically confirmed, progressive metastatic or unresectable GEP-NET. If a patient had been treated with somatostatin analogues, this treatment was stopped at least six weeks prior to the metabolic irradiation. Based on the EANM recommendations (2,11,12), ¹⁷⁷Lu-Dotatate was administered by 30-min iv infusion at the dose of 7.4 GBq per cycle for a total of four cycles with an intercycle interval of 8 weeks. A concomitant AA (Primene® or Lysakare®) solution was administered 30 minutes before starting ¹⁷⁷Lu-Dotatate administration. Primene® solution was used from May 2015 to November 2017, and Lysakare® became available in December 2017. Anti-emetic treatment and AA perfusion rate adjustment were performed according to the tolerance of AA solution. Following the IAEA, EANM, and SNMMI guidelines (9,13,14), post-treatment scans and blood samples were performed (details below) during the treatment in order to assess absorption of organ-specific radiation doses as well as the risk of delayed toxicity, particularly to bone marrow. Each patient provided written consent to participate in the study according to the

ethical standards established by the Declaration of Helsinki, and the study was approved by our institute (number : 2212946V0).

2. Sampling and assay

For 15 of these 111 patients, blood samples and SPECT/CT imaging were available and made it possible to describe the ^{177}Lu -Dotatate distribution in bone marrow. The remaining 96 patients who had only plasma concentrations were included in the model to improve the model stability.

Nine blood samples (5 mL) were collected through an intravenous catheter at each cycle: at the end of ^{177}Lu -Dotatate infusion and 1, 2, 4, 8, 16, 24, 72, and 144 h post-dose. Blood samples were centrifuged at 1000 x g for 10 min at ambient temperature. Radioactivity was measured in 0.5 mL aliquots of plasma using a WIZARD 2 2480-0010 Gamma Counter (PerkinElmer, MS, USA). A calibration curve was prepared by serial dilutions (1:10, 1:100, 1:1000, and 1:2000) from the same vial of ^{177}Lu -Dotatate that was infused to the patient. The radioactivity-time data expressed in MBq/L were corrected for radioactive decay between the time of ^{177}Lu -Dotatate administration and the time of sample measure according to the following equation: $C(t)_{\text{corr}} = C(t)_{\text{measured}} \times \exp(-\ln 2 / T_{1/2, ^{177}\text{Lu}} \times (T_0 - T'))$ where $C(t)_{\text{corr}}$ is ^{177}Lu -Dotatate concentration at time t corrected for radioactive decay, $C(t)_{\text{measured}}$ is the ^{177}Lu -Dotatate concentration measured at time T', $T_{1/2, ^{177}\text{Lu}}$ is the $T_{1/2}$ of ^{177}Lu disintegration to Hafnium177 (^{177}Hu) by emission of β -rays (6.7 days), and T_0 is the time of ^{177}Lu -Dotatate injection (2).

For SPECT/CT images, four acquisitions were acquired at 4h, 24h, 72h, and 144h at cycle 1 and cycle 4. All imaging acquisitions were performed using the SPECT/CT GE Discovery NM CT 670 system. Medium-energy general purpose collimators were used. All images were acquired with a 20% energy window around the main photopeak of ^{177}Lu of 208 keV. Images were reconstructed with OSEM ALGORITHM (5 iterations, 10 subsets) with correction of attenuation with low-dose CT images, scatter and resolution recovery. After SPECT/CT image acquisition, the data were exported to the dosimetry software PlanetDose® (DOSIsoft S.A, France). For bone marrow evaluation, regions of interest were delineated on the vertebral bodies of L2 to L4 excluding those with bone metastases. At each time point, the volumic activity

(Bq/cc) inside the bone marrow delimitation was quantified. The counts' number were converted into activity using our calibration factor.

3. Study analyses

First of all, a PK-POP model was build with NONMEM® software (details below) using plasma concentrations and bone marrow concentrations from SPECT/CT images. Plasma exposures (AUC_{PL}) and bone marrow exposure (AUC_{BM}) were obtained. Using these results, AUC_{BM} were subsequently convert to bone marrow absorbed dose (AD_{PK-POP}). A correlation was performed between AD_{PK-POP} and absorbed dose obtained by standard practice with image-based dosimetry using PlanetDose® ($AD_{PlanetDose}$). Based on our model and a cross validation, the final step was to obtain predictions of bone marrow exposures from blood samples up to 3 days post treatment.

Building population pharmacokinetic model

A part of the model corresponding to plasma data was the model we previously developed from the data of 83 of these 111 patients (15). Plasma data corresponded to the central compartment. Another compartment corresponding to bone marrow data was added. Alternative models (i.e., two- and three compartments) have been tested with general linear models. The choice of the structural model retained was made by a comparison of selection criterion as the objective function value (OFV) with ($OFV = -2 \times \log \text{likelihood}$) and the Akaike information criterion (AIC) with ($AIC = OFV + 2 \times \text{number of parameters}$). For both of these criteria, the lowest value was chosen because of its greater likelihood. For each of the PK parameters, the inter-patient variability (IIV) was quantified and assumed to follow log-normal distribution. Furthermore the interoccasion variability (IOV) quantifying the random inpatient variability between cycles was evaluated on PK parameters. The residual errors not explained by the PK-POP were estimated for plasma and bone marrow compartments and were assumed proportional. The effect of the following morpho-biological characteristics (called covariates) : sex, age, body weight, body height, body surface area, serum creatinine and creatinine clearance calculated using the CKD-EPI equation ($CL_{CKD-EPI}$) were performed on PK parameters to explain their IIV. The dichotomous categorical covariates were modelled according to power function, and allometric function was used for continuous covariates (e.g., $CL_{CKD-EPI}$). A

covariate was retained in the final model if it was considered significantly correlated with the PK parameter (forward inclusion, OFV decrease at least 3.84, $p > 0.05$, χ^2 test) and not redundant with others covariates (backward elimination, increase OFV at least 6.63, $p < 0.01$, χ^2 test). Final model selection was based on confidence intervals, residual error, estimates, and shrinkage values.

To validate the final PK-POP model, goodness-of-fit plots were generated in order to evaluate how the base model fit the data. Generated plots were observed (OBS) versus population (PRED) and individual (IPRED) predicted concentrations, conditional weighted residuals (CWRES) versus PRED and TIME. A nonparametric bootstrap analysis with resampling ($n = 500$) was performed to assess the robustness of model. A prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) was performed for the final model using 1000 simulations of the original dataset as described by Bergstrand et al. (16), to compare simulations from our model and observed concentrations of patients.

The building of PK-POP model was performed by NONMEM® software version 7.4.1 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) using Pirana® software (version 2.9.9) as an interface, with the First Conditional Estimation with Interaction (FOCE-I) option. The evaluation of final model was performed using Perl Speaks NONMEM (PsN) version 4.7.0.

Obtention of individual absorbed doses

Absorbed dose in the bone marrow was determined by two methods.

(i) In NONMEM®, area-under-the-curve (AUC) of ^{177}Lu -Dotatate plasma and bone marrow concentrations versus time from 0 to infinity was calculated for each patient by integrating the amounts of the drug in a compartment (using the ADVAN 6 subroutine) $\int_0^t C_t \times dt$. Using these data, we applied the Medical Internal Radiation Dose (MIRD) formalism to convert AUC_{BM} in absorbed dose in bone marrow (Gy/GBq) based on the following equation (9) :

$$AD = AUC_{BM} * m_{BM} * S(BM \leftarrow BM)$$

with AD representing the self absorbed dose at the bone marrow, A_{BM} is the cumulative activity at the bone marrow estimated by NONMEM®, m_{BM} is the bone marrow mass (male = 1170g, female = 900g), $S(BM \leftarrow BM)$ is the S factor used for self absorbed dose to bone marrow. The

S factor was given by the OLINDA®2.1 program (for male: 4.14×10^{-5} , for female: 5.37×10^{-5}).

(ii) In PlanetDose®, the absorbed dose is calculated using reconstructed images and L2-L4 regions of interest.

A correlation between AD_{PK-POP} and $AD_{PlanetDose}$ was assessed to compare absorbed doses obtained by these both methods. Statistical and graphical results were performed with R (version 4.2.2) coupled with RStudio (version 1.4).

Prediction of bone marrow exposure from plasma data

To predict AUC_{BM} based on the plasma concentrations a cross-validation analysis was performed (17) by randomly dividing patients with bone marrow data into three groups of five patients. A new dataset was created, referred to as « training dataset 1» including all plasma data and 10 patients with bone marrow concentrations from two group. This was used to estimate PK-POP parameters of final model. The remaining five patients (their bone marrow data were not included in model) were used to validation and referred to as « validation dataset 1». For these 5 patients, bone marrow concentrations were predicted from only their plasma concentrations. This process was repeated two time forming dataset 1-3, each with different group removed each time for validation purposes (validation dataset 1-3). The AUC_{BM} predicted in each validation group were compared to the AUC_{BM} predicted in final model.

Improvement of the sampling scheme by limitation to 3 days after treatment

Currently, the last blood and imaging samples being taken à 144h. However, these last points require the patients return to the hospital. A simplifying sampling procedure would improve patient's monitoring and reduce in particular time-consuming procedure of imaging in nuclear medicine. Thus, based on plasma concentrations, the ability to reduce the sampling period to 72 hours instead 144 hours was tested in NONMEM®. For patients with all their blood sampling, a percentage of difference was determined between their plasma exposures with and without their lasted blood sample.

Results

1. Patients and observed ¹⁷⁷Lu-Dotatate plasma and bone marrow concentrations

Main demographic and baseline biological characteristics of the 15 patients with plasma and bone marrow data and for 96 patients with only blood samples are shown in Table 1.

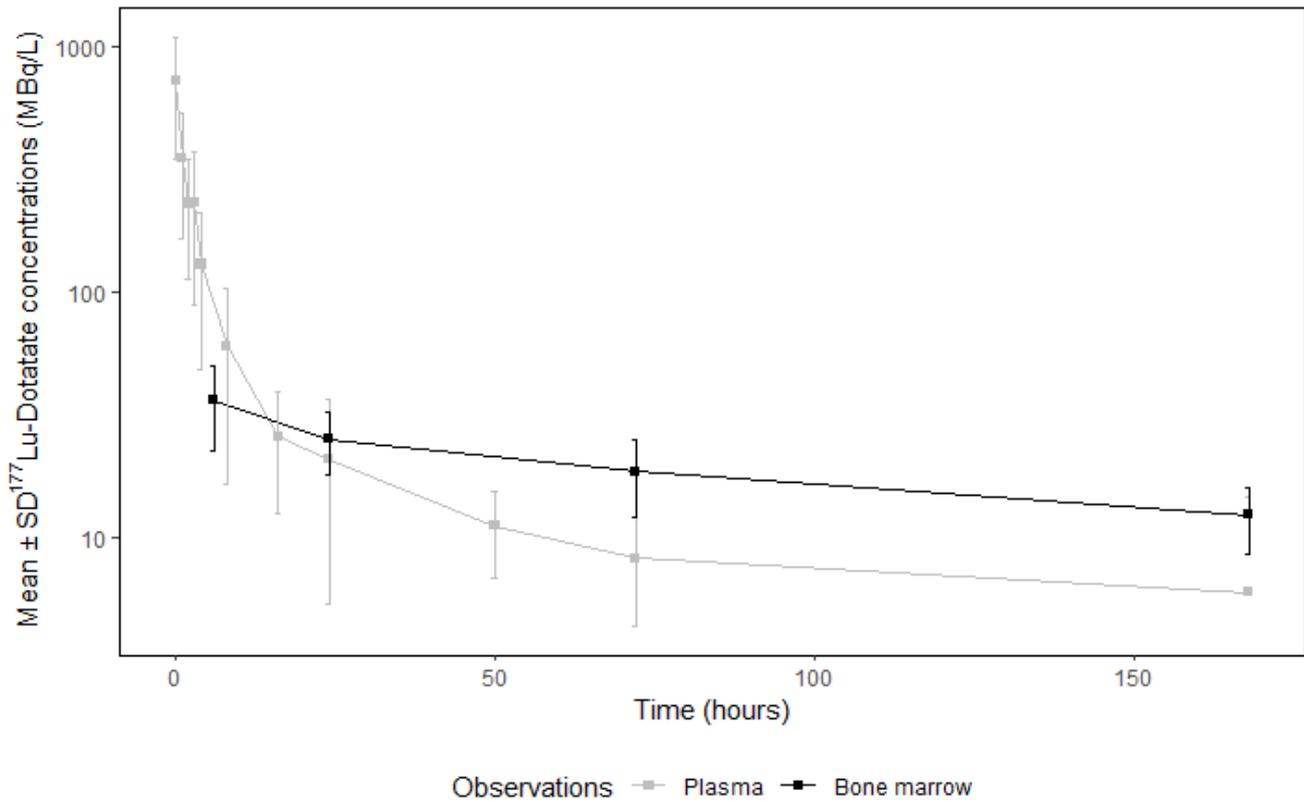
Table 1. Patients' baseline characteristics

	Plasma (n=96)	Bone marrow (n=15)
Characteristics	Median [range] or n	
Sex		
Female	57	7
Male	39	8
Age (years)	70 [26 – 83]	75 [60 – 80]
Body weight (kg)	68.2 [38 – 108]	59 [43 – 80]
Serum creatinine (µmol/L)	89 [40 – 474]	86 [40 – 120]
CL_{CKD-EPI} (mL/min)	77 [8 – 125]	72.6 [53.1 – 107]
Amino acids solution		
Primene	45	0
Lysakare	51	15

CL_{CKD-EPI} creatinine clearance calculated using CKD-EPI equation

The median amount of ¹⁷⁷Lu-Dotatate administered was 6868 MBq, ranging from 3237 to 7989, due to either existing dose modifying criterion (2) or dose modifications during treatment because of previous significant toxicity. For the 15 patients with imaging dosimetries, fourteen AUC at cycle 1 and six AUC at cycle 4 were estimated by NONMEM® and by PlanetDose®. For 9/20 AUC, no acquisition SPECT/CT was available at the last time of 144h. Unlike, individual PK, for those patients, using population PK analysis, their sparse data can be included in the model to obtain their individual bone marrow exposures. Figure 1 shows the mean ± standard error plasma and bone marrow concentrations over the time for all patients. The elimination of ¹⁷⁷Lu-Dotatate was faster in blood, suggesting a ¹⁷⁷Lu-Dotatate retention in bone marrow cells.

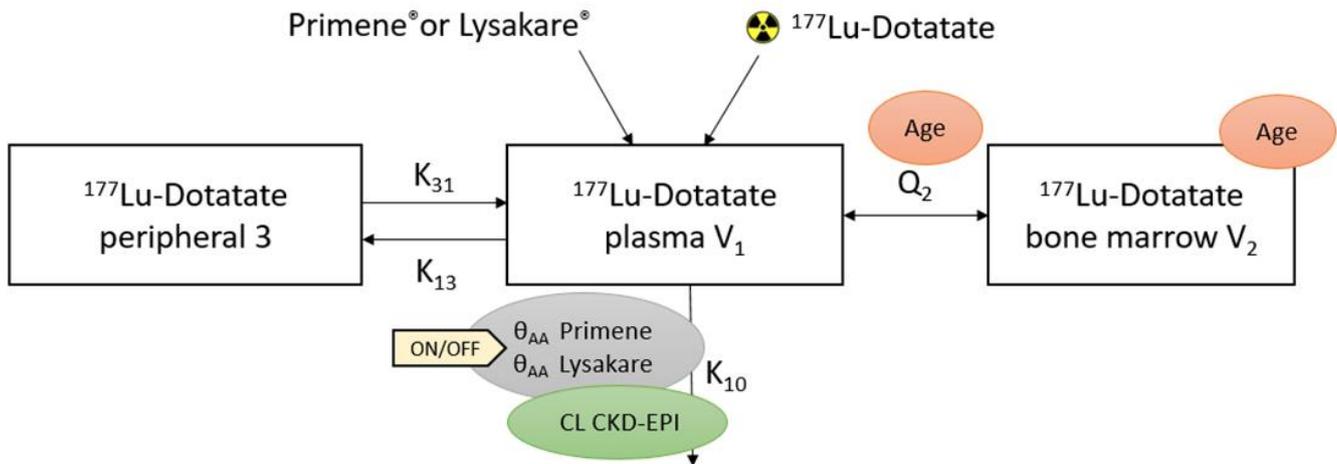
Figure 1. Mean \pm SD plasma and bone marrow ^{177}Lu -Dotatate concentrations (MBq/L) from 111 patients and 15 patients, respectively



2. Building of population pharmacokinetics model

Two thousand one hundred and thirty nine plasma concentrations and 71 bone marrow data were included in the PK-POP model. The three-compartment model (i.e., V_1 =central, V_2 =bone marrow, and a peripheral compartment) described data better than the bi-compartment model (Δ AIC = - 366). Figure 2 represents the final ^{177}Lu -Dotatate PK-POP model.

Figure 2. Final PK-POP model



K_{10} : elimination rate constant; V_1 : distribution volume of central compartment; K_{13} : transfert constant between central and peripheral compartment; K_{31} : transfert constant between peripheral and central compartment; Q_2 : inter compartment clearance between central and bone marrow compartment; V_2 distribution volume of bone marrow compartment; θ_{AA} : effect of amino acids solution (Primene® or Lysakare®) on K_{10} ; CL CKD-EPI: effect of creatinine clearance calculated by CKD-EPI equation on K_{10} ; Age: effect of age on V_2 and Q_2

Fixing IIV for K_{31} (corresponding to the transfer constant from the peripheral compartment to plasma) at zero improved model stability. $CL_{CKD-EPI}$ was a significant covariate on (decrease of OFV by -29.9, $p < 0.001$) with $\theta_{CKD-EPI}$ mean [CI95%] = 0.739 [0.3; 1.1] on K_{10} (elimination rate constant). This effect confirms the positive significant correlation between elimination of $^{177}\text{Lu-Dotatate}$ and renal function. The inclusion of the age effect on intercompartment clearance between plasma and bone marrow (Q_2) (mean [CI95%] = -1.63 [-2.7; -0.5]) and on V_2 (mean [CI95%] = -0.93 [-1.6; -0.2]) significantly improved adjustment. These results show a negative correlation between age and distribution of $^{177}\text{Lu-Dotatate}$, with a decrease of transfert constants between plasma and bone marrow when age of patient increase. A large pharmacokinetic IIV (IIV K_{10} = 47%, IIV Q_2 = 61%), associated with a limited IOV (IOV K_{10} = 20%, IOV Q_2 = 25%), was estimated by the model. The parameters of the final PK-POP model with respective precision estimation (expressed as relative standard error, %RSE) are summarized in Table 2.

Table 2. Final PK-POP model

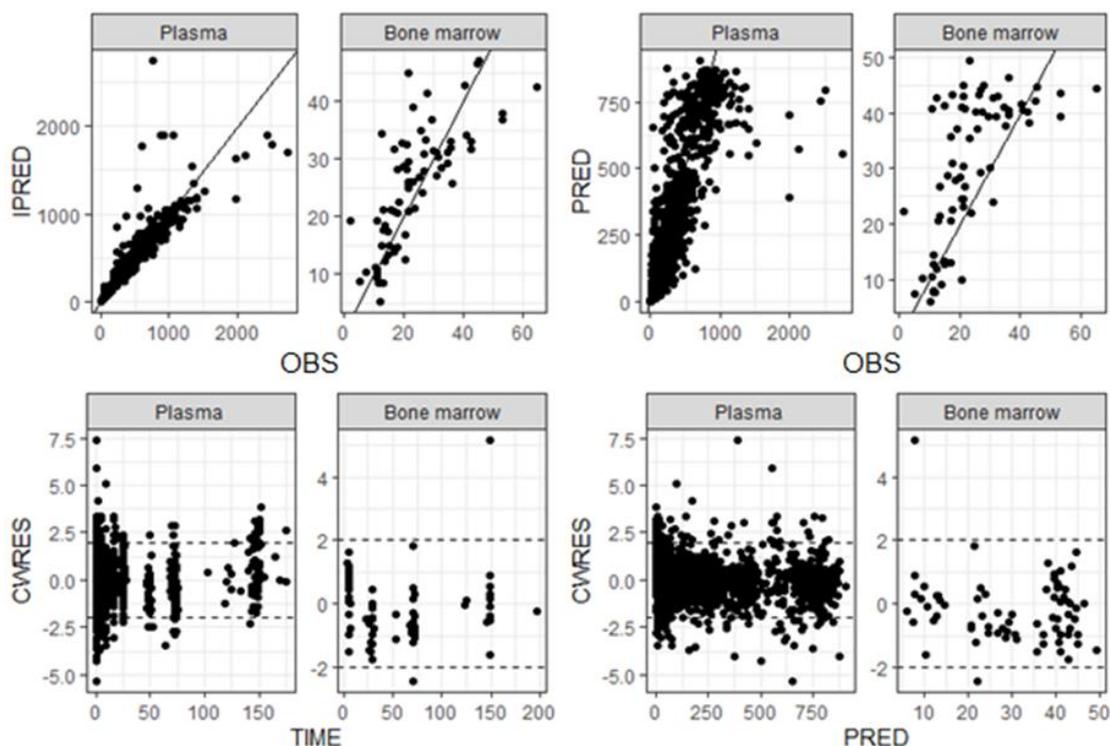
Parameters	Units	Final model (%RSE) [Shrinkage]	Bootstrap (CI95%)
K_{10}	h^{-1}	0.272 (5.1)	0.272 (0.244 – 0.298)
V_1	L	6.98 (4.6)	6.99 (6.41 – 7.59)
K_{13}	h^{-1}	0.465 (5.4)	0.462(0.414 – 0.529)
K_{31}	h^{-1}	0.609 (4.5)	0.606(0.569 – 0.679)
Q_2	$L.h^{-1}$	1.84 (6.9)	1.85 (1.57 – 2.12)
V_2	L	75.5 (5.9)	75.3 (64.5 – 85.3)
$\theta_{Lysakare}$		0.555 FIXED	0.555 FIXED
$\theta_{Primene}$		-2.79 FIXED	-2.79 FIXED
$\theta_{CKD-EPI}$		0.739 (31.7)	0.680 (0.213 – 1.26)
θ_{Age_Q2}		-1.63 (33.3)	-1.55 (-3.16 – -0.555)
θ_{Age_V2}		-0.934 (36.7)	-0.811 (-1.78 – -0.112)
IIV_{K10}	%	44.8 (14.9) [15.5]	46.0 (34.0 – 55.7)
IIV_{V1}	%	40.9 (12.7) [5.1]	40.8 (30.9 – 51.9)
IIV_{K13}	%	25.8 (29.2)[42.7]	25.8 (11.8 – 37.7)
IIV_{Q2}	%	56.5 (14.9) [7.5]	54.9 (39.6 – 70.9)
IIV_{V2}	%	27.3 (23.7) [37.4]	24.9 (9.6 – 33.9)
$IIV_{Lysakare}$	%	97.9 FIXED	97.9 FIXED
$IIV_{Primene}$	%	90.8 FIXED	90.8 FIXED
IOV_{K10}	%	20.3 (23.2)	20.2 (12.9 – 29.6)
$IOV_{Lysakare}$	%	35.5 FIXED	35.5 FIXED
$IOV_{Primene}$	%	44.5 FIXED	44.5 FIXED
IOV_{Q2}	%	24.9 (19.1)	24.6 (12.2 – 44.2)
IOV_{V2}	%	26.2 (21.5)	26.8 (12.3 – 39.9)
Covariance $K_{10} - V_1$	%	-30.6 (45.4)	-31.8 (-43.8 - -17.5)
Proportional residual error plasma	%	15.3 (11.4) [18.7]	15.2 (13.4 – 16.9)
Proportional residual error bone marow	%	34.9 (50.8) [5.6]	35.3 (23.9 – 55.7)

K_{10} : elimination rate constant ; V_1 : distribution volume of central compartment ; K_{13} : transfert constant between central and peripheral compartment ; K_{31} : transfert constant between peripheral and

central compartment ; Q_2 : inter compartment clearance between central and bone marrow compartment ; V_2 distribution volume of bone marrow compartment ; $\theta_{Lysakare}$: effect of Lysakare on K_{10} ; $\theta_{Primene}$: effect of Primene on K_{10} ; $\theta_{CKD-EPI}$: effect of creatine clearance calculated by CKD-EPI equation on K_{10} ; θ_{Age-Q_2} : effect age on Q_2 ; θ_{Age-V_2} : effect age on V_2 ; IIV inter patient variability ; IOV : inter occasion variability ; RSE : relative standard error ; CI : confidence interval

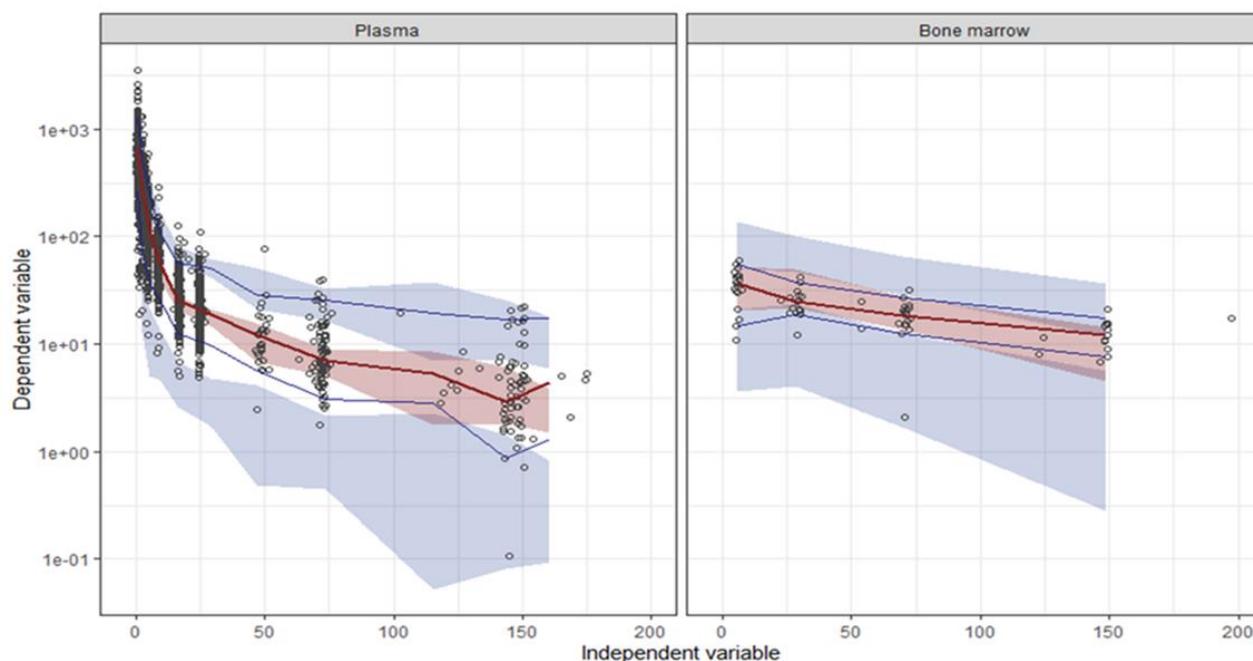
Goodness-of-fit plots show that the PRED and IPRED concentrations were consistent with OBS data for plasma and bone marrow concentrations (Supplementary material, Figure S1). Mean values and confidence intervals of the parameters obtained by 500 non-parametric bootstrap analyses with resampling were quite similar with those obtained using the original data set, showing the robustness of the PK-POP model (Table 2). A pcVPC performed with 1,000 simulations based on the original data set is shown (Supplementary material, Figure S2). In general, the model was sufficient to describe ^{177}Lu -Dotatate pharmacokinetics. The median, 5th, and 95th percentiles of the observed concentrations were consistent with the simulated data. However, there was a slight overestimation of variability by the model for plasma concentrations over the time.

Figure S1. Goodness-of-fit of final PK-POP model



OBS : observed concentration ; PRED : population predicted concentrations ; IPRED : individual predicted concentrations ; CWRES : conditional weighted residuals

Figure S2. Prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) of final final PK-POP model



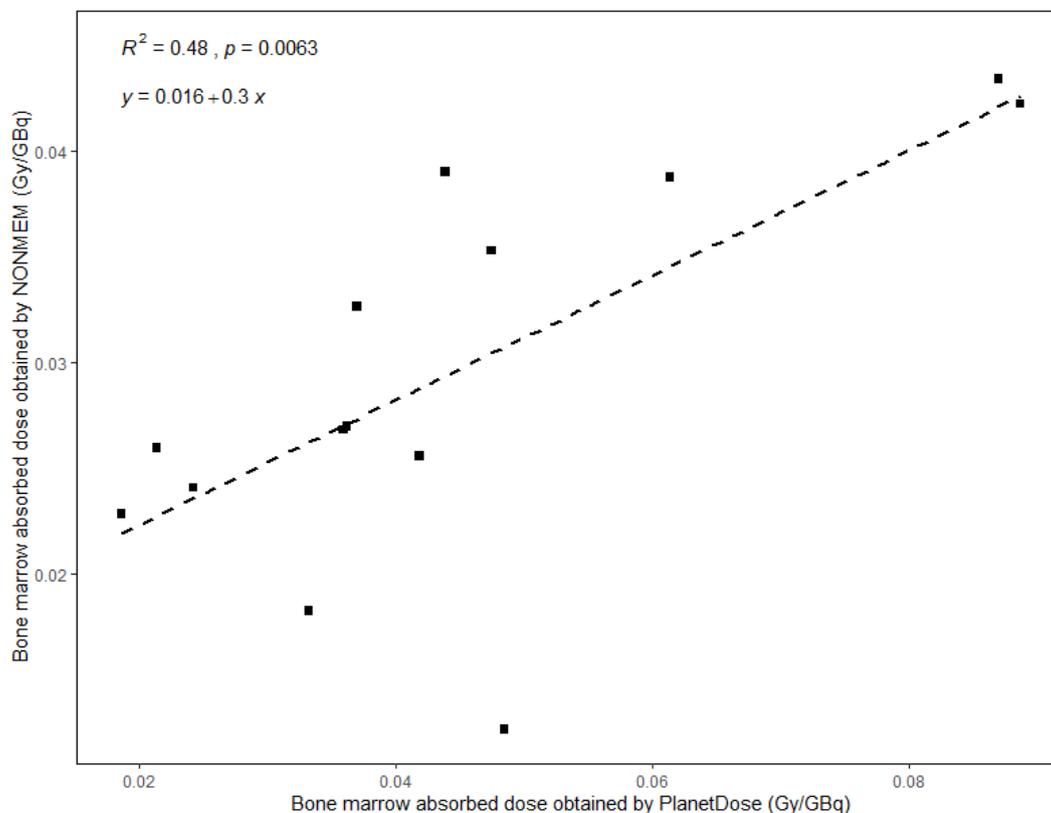
Empty circle : observed data ; blue lines indicates 5th, 50th and 95th percentiles of observed data ; shaded areas represent 95% confidence interval of simulated 50th (red), 5th and 95th percentiles (blue)

3. Individual absorbed doses

For 15 patients with plasma and bone marrow data, the mean [range] of AUC at cycle 1 was: $AUC_{PL} = 4547 \text{ MBq/L.h}$ [1987 – 7036] for plasma and $AUC_{BM} = 4362 \text{ MBq/L.h}$ [1907 – 6389] for bone marrow. At cycle 4 there were respectively $AUC_{PL} = 4977 \text{ MBq/L.h}$ [3219 – 7154] and $AUC_{BM} = 4742 \text{ MBq/L.h}$ [3200 – 6498]. As for the bone marrow absorbed dose the mean [range] obtained by PlanetDose® and by NONMEM® were respectively : $AD_{\text{PlanetDose}} = 0.046 \text{ Gy/GBq}$ [0.021 -0.087] and $AD_{\text{PK-POP}} = 0.029 \text{ Gy/GBq}$ [0.012 – 0.042]. The bone marrow absorbed dose obtain by NONMEM® were less than those obtain with PlanetDose® with a mean [range] percentage of change: -29.2 % [-75; +20].

A significant correlation was observed ($R^2 = 0.48$, $p < 0.01$, $n = 14$) between $AD_{\text{PK-POP}}$ and $AD_{\text{PlanetDose}}$ at cycle 1 (Figure 3). For only one patient, the $AD_{\text{PK-POP}}$ was poorly predicted with a low $AD_{\text{PK-POP}}$ in relation to $AD_{\text{PlanetDose}}$. This correlation was confirmed at cycle 4 with a high coefficient of correlation ($R^2 = 0.74$, $p = 0.029$, $n = 6$).

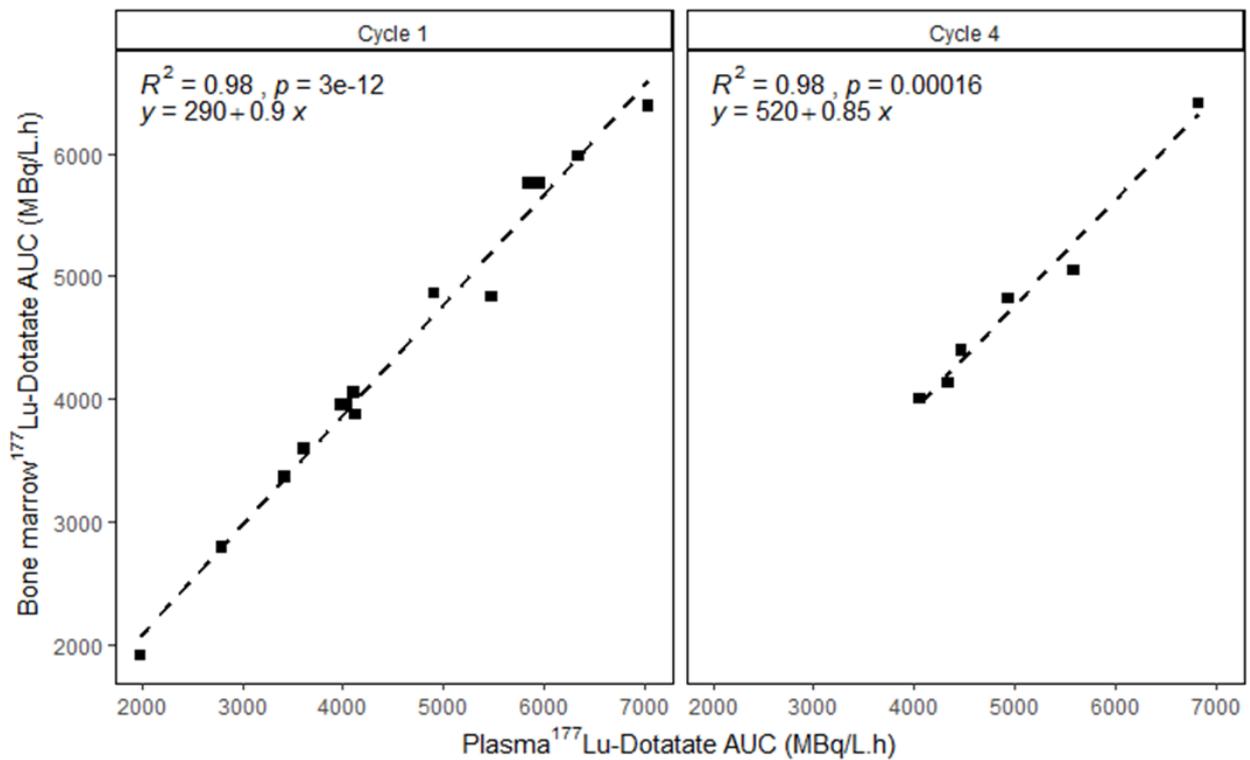
Figure 3. Correlation between bone marrow absorbed dose obtain by NONMEM® and by PlanetDose® at cycle 1



4. Prediction of bone marrow exposures from plasma samples using the PK-POP model

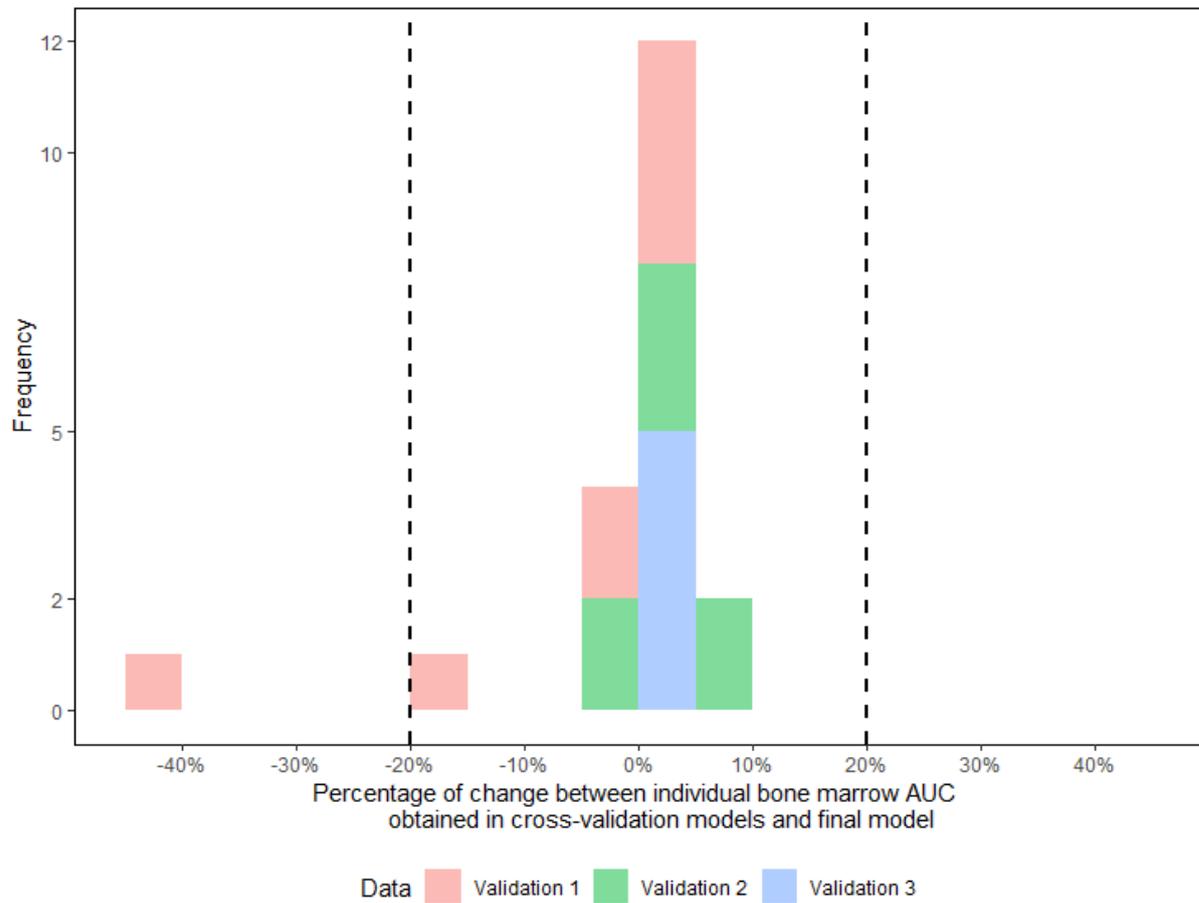
Figure 4 shows a very strong linear correlations and high agreements between AUC_{PL} and AUC_{BM} ($R^2 = 0.98$ at cycle 1 and $R^2 = 0.98$ at cycle 4). All patients had a percentage of change between these two AUC less than 20% with mean [range] of -3.76 % [-11.8 – -0.078].

Figure 4. Correlation between plasma and bone marrow exposure obtain in NONMEM®



During the cross-validation, for each « Training dataset », PK-POP parameters obtained were close to those obtained by the final model. This result shows the robustness of the model. Figure 5 represents the percentage of change between bone marrow exposures predict in the three « validation dataset » and bone marrow exposures in the final model for cycle 1 and cycle 4. A percentage of difference between $\pm 20\%$ was considered as not clinically significant. There were mostly in this range, except for one patient with a percentage at -44% . The mean [range] percentage of change was -1.7% [$-44.0 - +9.2$]. Most of AUC_{BM} were overestimated (less than 10%) when bone marrow data were not included in the model. These results suggest a good prediction of bone marrow exposure based only on plasma concentrations from blood sampling.

Figure 5. Cross-validation in NONMEM® to predict bone marrow exposure based on plasma concentrations from blood sampling



5. Improvement of the sampling scheme by limitation to 3 days after treatment

A strong correlation was also obtained ($R^2 = 0.98$) between plasma exposures with and without last sample at 144h. Plasma AUC estimate with blood samples for up to day 3 was underestimated in average [range] by : - 5% [-16 ; + 2] compared to plasma AUC with all blood samples up to day 6.

Discussion

The current study represents a PK-POP model simultaneously analysing blood sampling and bone marrow SPECT/CT imaging dosimetry after PRRT treatment. To our knowledge, it is the first PK-POP model including plasma and tissue concentrations in ^{177}Lu -Dotatate treatment (18).

Table 2 shows good estimation accuracy of PK-POP parameters, and low residual errors in both the compartments of plasma and bone marrow. We confirm the important inter-patient variability and a relative small intra-patient variability estimated for elimination of ^{177}Lu -Dotate already reported upon in a larger number of patients (15,19). A large inter-individual variability is also estimated for the ^{177}Lu -Dotatate distribution in bone marrow. The PK-POP model shows that a part of this large inter-individual variability can be explained by the age of the patients with a negative correlation on the distribution and the volume of bone marrow. Thus, the age impact is consistent with poorer bone marrow in the elderly population. In addition, some important covariates should have been included in the study as previous haematopoietic impairments or comedications (20).

The significant correlation between bone marrow absorbed dose estimated by NONMEM® and that by PlanetDose® shows coherent results suggesting PK-POP approach as a new methodology to obtain dosimetry results for PRRT. Moreover, our results indicate that the radioactivity in the plasma is very well correlated with the radioactivity present in the bone marrow. This result is in accordance with study of Forrer et al. (21) and the ratio of bone marrow activity to blood activity ($\text{RMBLR} = 1$) used in EANM guidelines (10) (where the distribution in the bone marrow is considered to be homogeneous and corresponded solely to a dose-absorbed self). The most likely explanation of this strong correlation is the hypervascularisation of the bone marrow. Thus blood radioactivity can be a substitute to the bone marrow radioactivity. Lastly, based on a percentage of change between $\pm 20\%$ as not clinically significant range, the results of intern validation by cross-validation and plasma exposures suggest an ability to predict bone marrow exposure based on only plasma concentrations. This presents a very important practical and logistic advantage. For the patient with -44% of percentage of change between AUC_{BM} obtained with and without bone marrow concentrations, this high percentage might be in link with her low plasma concentrations. Moreover, our results comparing plasma AUC with and without last sample à 144h suggests the ability to reduce the sampling period at 72 hours.

Finally, in PlanetDose®, using individual PK, an under-estimation of AUC is expected when it was obtained only based on three SPECT/CT images the first 3 days post treatment. Using population based approach, we proposed in our study an estimation of AUC_{BM} for those 9 patients having only 3 images up to 72h. This opens a new avenue of research that would allow to limit the required post therapeutic images using the PK-POP model.

However, we acknowledge certain limitations of this study. The standard practice based on imaging have important measurement uncertainty. These imprecisions in SPECT/CT imaging are mainly due to the manual delimitation of the region of interest in the bone marrow, and to the partial volume effect. Finally, it is a retrospective study. A prospective external validation (which is ongoing) on a new cohort of patients is required to validate these results.

In perspective, based on our results, the large inter-individual variability associated with limited intra- individual variability confirms an interesting opportunity to monitor treatment (10,22) and to tailor treatment based on blood sampling. The PK-POP methodology without need of SPECT/CT imagery, would presents severals benefits as a more accurate biodistribution model, less analytical variability, and more reproducible results with considerable practical and logistical advantages in clinical pratices.

Conclusion

These results suggest that the population pharmacokinetic approach can be used to estimate bone marrow absorbed dose. Moreover, this model can be based on plasma data over a period of 3 days post treatment only, and does not require imaging data. This new approach could allow for more robust and practical monitoring of plasma and bone marrow exposure for patients with GEP-NET treated by ^{177}Lu -Dotatate.

Acknowledgements

Conflict of Interest The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

References

1. Hennrich U, Kopka K. Lutathera®: The First FDA- and EMA-Approved Radiopharmaceutical for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2019 Jul 29 [cited 2020 Jan 27];12(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789871/>
2. RCP Lutathera [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf
3. Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJM, Kooij PPM, van Gameren ALH, Bakker WH, et al. Comparison of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate and [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Nov;33(11):1346–51.
4. Bergsma H, van Lom K, Raaijmakers MHGP, Konijnenberg M, Kam BLBLR, Teunissen JJM, et al. Persistent Hematologic Dysfunction after Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Lu-DOTATATE: Incidence, Course, and Predicting Factors in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2018 Mar;59(3):452–8.
5. Marin G, Vanderlinden B, Karfis I, Guiot T, Wimana Z, Reynaert N, et al. A dosimetry procedure for organs-at-risk in 177Lu peptide receptor radionuclide therapy of patients with neuroendocrine tumours. *Phys Med*. 2018 Dec 1;56:41–9.
6. Mora-Ramirez E, Santoro L, Cassol E, Ocampo-Ramos JC, Clayton N, Kayal G, et al. Comparison of commercial dosimetric software platforms in patients treated with 177 Lu-DOTATATE for peptide receptor radionuclide therapy. *Med Phys*. 2020 Sep;47(9):4602–15.
7. Bardiès M, Gear JI. Scientific Developments in Imaging and Dosimetry for Molecular Radiotherapy. *Clin Oncol*. 2021 Feb 1;33(2):117–24.
8. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):109–22.
9. Mattias Sandström UG Dan Granberg, Anders Sundin & Hans Lundqvist. Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with 177Lu-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotate | SpringerLink [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 12]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-009-1216-8>
10. Sjögren Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, Cicone F, Gnesin S, Stokke C, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of 177Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(6):1778–809.
11. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):125–35.
12. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O’Dorisio MS, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 May;40(5):800–16.
13. Agence internationale de l’énergie atomique. IAEA Bulletin [Internet]. 2014 Dec [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.iaea.org/publications/magazines/bulletin>
14. Herrmann K, Giovanella L, Santos A, Gear J, Kiratli PO, Kurth J, et al. Joint EANM, SNMMI, and IAEA Enabling Guide: How to Set up a Theranostics Center. *J Nucl Med*. 2022 Dec 1;63(12):1836–43.

15. Lambert M, Dierickx L, Brillouet S, Courbon F, Chatelut E. Comparison of Two Types of Amino Acid Solutions on ¹⁷⁷Lu-Dotatate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Radiopharm*. 2022;15(2):164–72.
16. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-Corrected Visual Predictive Checks for Diagnosing Nonlinear Mixed-Effects Models. *AAPS J*. 2011 Feb 8;13(2):143–51.
17. Ralph LD, Sandstrom M, Twelves C, Dobbs NA, Thomson AH. Assessment of the validity of a population pharmacokinetic model for epirubicin. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Jul;62(1):47–55.
18. Siebinga H, de Wit-van der Veen BJ, Stokkel MDM, Huitema ADR, Hendriks JJMA. Current use and future potential of (physiologically based) pharmacokinetic modelling of radiopharmaceuticals: a review. *Theranostics*. 2022;12(18):7804–20.
19. Puszkiel A, Bauriaud-Mallet M, Bourgeois R, Dierickx L, Courbon F, Chatelut E. Evaluation of the Interaction of Amino Acid Infusion on ¹⁷⁷Lu-Dotatate Pharmacokinetics in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Feb;58(2):213–22.
20. Gear JI, Cox MG, Gustafsson J, Gleisner KS, Murray I, Glatting G, et al. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Dec;45(13):2456–74.
21. Forrer F, Krenning EP, Kooij PP, Bernard BF, Konijnenberg M, Bakker WH, et al. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jul;36(7):1138–46.
22. Hagmarker L, Svensson J, Rydén T, van Essen M, Sundlöv A, Gleisner KS, et al. Bone Marrow Absorbed Doses and Correlations with Hematologic Response During ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Treatments Are Influenced by Image-Based Dosimetry Method and Presence of Skeletal Metastases. *J Nucl Med*. 2019 Oct;60(10):1406–13.

II.2.3.2.2 Discussion

Le but de ces travaux est de décrire la distribution du ^{177}Lu -Dotatate dans la moelle osseuse ainsi que de calculer les doses absorbées médullaires *via* la méthodologie PK-POP.

La construction du modèle s'est basée sur le modèle tri-compartimental précédemment établi à partir des données plasmatiques de 83 patients (160) décrivant l'élimination du ^{177}Lu -Dotatate (paragraphe II.2.3.1.1). Suite à l'incrémentation de nouvelles données ($n = 28$ patients, pour un total de 111 patients) et une nouvelle analyse de covariables, la créatininémie a été remplacée par la $\text{CL}_{\text{CKD-EPI}}$ sur K_{10} dans le modèle. Parmi les 111 patients, 15 d'entre eux avaient des données d'imagerie SPECT/CT disponibles au niveau de la moelle osseuse au cycle 1 et au cycle 4. Le nouveau modèle est ainsi composé d'un compartiment plasmatique central, d'un compartiment médullaire et d'un compartiment périphérique. A notre connaissance, il s'agit du premier modèle PK-POP incluant simultanément des données plasmatiques et des données médullaires chez des patients traités par ^{177}Lu -Dotatate. Grâce à ce modèle, des expositions individuelles médullaires ont été obtenues puis converties en doses absorbées *via* le formalisme MIRD.

D'après le graphe des concentrations moyennes observées en fonction du temps, le ^{177}Lu -Dotatate subit une élimination plasmatique rapide et une rétention médullaire. Cette rétention est due à l'internalisation du ^{177}Lu -Dotatate dans les cellules hématopoiétiques (161,162). Dans notre modèle, elle est estimée en moyenne par une constante de transfert de la moelle osseuse vers le plasma : $K_{21} = Q_2/V_2 = 0,024 \text{ h}^{-1}$ qui est 10 fois inférieure à $K_{12} = Q_2/V_1 = 0,26 \text{ h}^{-1}$ (constante de transfert du plasma vers la moelle osseuse), montrant un retour dans le plasma 10 fois plus lent. Le Tableau 2

du draft scientifique montre une bonne précision d'estimation des paramètres du modèle PK-POP. Les graphiques d'ajustement montrent une absence de biais en fonction des concentrations et du temps dans les deux compartiments. Par rapport au modèle précédent (160), nous confirmons une importante variabilité interindividuelle et une variabilité intraindividuelle limitée de l'élimination du ^{177}Lu -Dotatate. Ces mêmes tendances sont retrouvées au niveau de la distribution du ^{177}Lu -Dotatate.

Ce modèle PK-POP présente cependant certaines limites. Tout d'abord, d'après les erreurs résiduelles et le *shrinkage* du volume médullaire, les données *sparses* au niveau de la moelle osseuse entraînent des estimations individuelles influencées majoritairement par les paramètres de population, notamment ceux du compartiment plasmatique. Pour vérifier cette hypothèse, une modélisation de la moelle osseuse seule, sans les données plasmatiques, a été réalisée. L'erreur résiduelle médullaire était alors de 25,4%, contre 34,9% dans le modèle complet incluant les données plasmatiques. Les données d'imagerie SPECT/CT intégrées dans le modèle PK-POP sont sujettes à d'importantes imprécisions de mesures. Elles sont notamment liées à la définition de la région d'intérêt par le manipulateur. Cette variabilité est d'autant plus importante pour la moelle osseuse qui est une petite structure par rapport aux autres organes radiosensibles.

La PK-POP est une approche innovante dans le domaine des PRRT. Elle présente l'avantage par rapport à PlanetDose® de prendre en compte les variabilités pharmacocinétiques inter- et intra- individuelles pour estimer les AUCs médullaires individuelles. Dans notre modèle, la fonction rénale a un impact significatif sur l'élimination du ^{177}Lu -Dotatate, tout comme l'âge sur sa distribution au niveau de la moelle osseuse. Par l'approche PK-POP, nous avons ainsi montré l'impact de facteurs morpho-biologiques sur la pharmacocinétique du ^{177}Lu -Dotatate. Des covariables

supplémentaires pourraient être testées afin d'expliquer au mieux les importantes variabilités interindividuelles estimées par le modèle.

Les doses absorbées obtenues par NONMEM[®] (conversion des expositions médullaires *via* la formule MIRD) sont significativement corrélées avec celles obtenues dans PlanetDose[®]. Ce résultat appuie l'utilisation de l'approche PK-POP dans le calcul de la dose absorbée médullaire et ouvre un nouvel axe de recherche dans le suivi des patients traités par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. De plus, une très forte corrélation est retrouvée entre les expositions plasmatiques et les expositions médullaires obtenues par NONMEM[®]. Cette forte corrélation est expliquée par l'hypervascularisation de la moelle. Les travaux de Forrer et al.(162) ont également mis en évidence ce résultat, suggérant que l'activité plasmatique pouvait être un substitut de l'activité médullaire. Enfin, la *cross-validation* a permis de montrer dans notre population qu'une prédiction de l'activité médullaire est possible à partir des seules concentrations plasmatiques. Nous proposons ainsi une nouvelle méthode de calcul des doses absorbées médullaires plus robuste et facilitant le suivi des patients traités par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. En effet, les prélèvements plasmatiques moins contraignant que l'imagerie suffirait à obtenir l'exposition médullaire. Cependant, une validation externe sur une nouvelle cohorte de patients est nécessaire pour valider notre hypothèse.

III. Conclusion générale

Ces travaux sont un exemple de l'intérêt de la méthodologie PK-POP dans l'utilisation diagnostic et thérapeutique des médicaments radiopharmaceutiques. Dans l'étude CysPed, la modélisation apporte une technique robuste dans la sélection de covariables impactant la fonction rénale. De plus, elle met en évidence l'importance de la cystatine C plasmatique dans l'estimation du DFG en oncopédiatrie. Dans l'étude PrePacLuNet, l'approche PK-POP a permis d'évaluer l'impact de solutions d'acides aminés sur l'élimination du ^{177}Lu -Dotatate, d'évaluer les relations PK/PD, de décrire la biodistribution du ^{177}Lu -Dotatate dans différentes matrices et de proposer une nouvelle méthode de calcul des doses absorbées au niveau de la moelle osseuse. Un point fondamental de la modélisation des radiotraceurs est la prise en compte des particularités de ces molécules (demi-vie effective, décroissance radioactive) ainsi que leur stabilité *in vivo* (radiomarquage) dans l'interprétation des résultats.

En clinique, l'approche PK-POP s'inscrit dans le domaine de la médecine personnalisée. Elle est essentielle à l'oncologie où les variabilités interindividuelles et intraindividuelles peuvent entraîner une perte d'efficacité et/ou une survenue de toxicité. La maîtrise de ces variabilités et des relations PK/PD sont ainsi un nouvel enjeu dans le domaine des radiotraceurs, notamment pour les radiothérapies internes vectorisées. Elles ont un profil de toxicité limité par rapport aux chimiothérapies, mais une meilleure connaissance de leur mécanisme d'action est nécessaire. Enfin, outre les approches de modélisation, les simulations explorent différents scénarii (schéma d'administration optimale, dose administrée) qui sont d'autant plus importants pour la radioprotection du patient.

IV. Travaux annexes

Articles scientifiques:

- De Jong LAW, Elekonawo FMK, **Lambert M**, de Gooyer JM, Verheul HMW, Burger DM, de Wilt JHW, Chatelut E, Ter Heine R, de Reuver PR, Bremers AJA, van Erp NP. Wide variation in tissue, systemic, and drain fluid exposure after oxaliplatin-based HIPEC: results of the GUTOX study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020 Jul;86(1):141-150. doi: 10.1007/s00280-020-04107-y.
- De Jong LAW, **Lambert M**, van Erp NP, de Vries L, Chatelut E, Ottevanger PB. Systemic exposure to cisplatin and paclitaxel after intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2023 Mar;91(3):247-256. doi: 10.1007/s00280-023-04512-z.
- Valentin T, **Lambert M**, Chaltiel L, Allal B, Mseddi M, Yakoubi M, Chevreau C, Toulmonde M, Firmin N, Filleron T, Chatelut E. Population pharmacokinetic analysis reveals no impact of aprepitant on the pharmacokinetics of ifosfamide, 2-dechloroifosfamide, and 3-dechloroifosfamide. *Eur J Pharm Sci.* 2023 Jun 1;185:106420. doi: 10.1016/j.ejps.2023.106420.

Communication orale:

“Apport de la pharmacocinétique de population dans l’analyse de données en ¹⁷⁷Lu-Dotatate”, XVIII^{ème} journées du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique”, *Dijon, 2021*

Poster:

- **Marie Lambert**, Lawrence O. Dierickx, Séverine Brillouet, Frédéric Courbon, Etienne Chatelut, “A population approach to compare the impact of two amino acid solutions on ¹⁷⁷Lu-Dotatate pharmacokinetics in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors”, *Poster 9963 30th PAGE meeting, Ljubljana, Slovenia, June 2022*
- **Marie Lambert**, Séverine Brillouet, Frédéric Courbon, Lavinia Vija, Delphine Vallot, Etienne Chatelut, Lawrence O. Dierickx, “Population pharmacokinetic model to assess bone marrow absorbed dose after ¹⁷⁷Lu-Dotatate administration”, *Poster 10397 31th PAGE meeting, Coruña, Spain, June 2023*

V. Bibliographie

1. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485
2. Quelven I., Tafani J.A-M. Les médicaments radiopharmaceutiques [Internet]. EM-Consulte. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/206769/les-medicaments-radiopharmaceutiques>
3. Article L1333-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032044812
4. Arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers - Légifrance [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000248792>
5. Agence nucléaire de sûreté. Circulaire DGS/SD7D/DHOS/E4 n° 2001-323 du 9 juillet 2001 [Internet]. Available from: <https://www.asn.fr/l-asn-reglemente/cadre-legislatif/circulaires-directives-instructions/circulaire-dgs-sd7d-dhos-e4-n-2001-323-du-9-juillet-2001>
6. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. ANSM. Available from: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
7. Pouget JP, Navarro-Teulon I, Bardiès M, Chouin N, Cartron G, Pèlerin A, et al. Clinical radioimmunotherapy--the role of radiobiology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 nov ;8(12):720-34.
8. Imaging NRC (US) and I of M (US) C on the M and P of EDB. Single Photon Emission Computed Tomography. In: *Mathematics and Physics of Emerging Biomedical Imaging* [Internet]. National Academies Press (US); 1996. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK232492/>
9. Agence internationale de l'énergie atomique. IAEA Bulletin [Internet]. 2014 dec. Available from: <https://www.iaea.org/publications/magazines/bulletin>
10. de Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard JF. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *EMC - Radiol*. 2004 feb;1(1):2-35.
11. Hicks RJ, Hofman MS. Is there still a role for SPECT-CT in oncology in the PET-CT era? *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 dec;9(12):712-20.
12. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. 18F-FDG PET/CT Imaging In Oncology. *Ann Saudi Med*. 2011;31(1):3-13.
13. Thureau S, Texte E, Decazes P, Gensanne D, Gouel P, Modzelewski R, et al. « Définition des volumes cibles : quand et comment l'oncologue radiothérapeute peut-il utiliser la TEP ? » *Cancer/Radiothérapie*. 2019 oct;23(6):745-52.
14. Chomienne C MP, Dosquet, J-D R, Najean Y. Utilisation des méthodes isotopiques. Étude des volumes sanguins et des cellules sanguines circulantes [Internet]. EM-Consulte. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/256178/utilisation-des-methodes-isotopiques-etude-des-vol>
15. Chatelut E. La pharmacocinétique : les fondamentaux. Edimark. 2018.

16. Résumé des caractéristiques du produit - RENOCIS 1 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique - Base de données publique des médicaments [Internet]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
17. Notice patient - PENTACIS, trousse pour préparation de la solution injectable de pentétate de Technétium [^{99m}Tc] - Base de données publique des médicaments [Internet]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
18. Notice patient - EDICIS 2 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique - Base de données publique des médicaments [Internet]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
19. Sun H, Fadiran EO, Jones CD, Lesko L, Huang SM, Higgins K, et al. Population pharmacokinetics. A regulatory perspective. *Clin Pharmacokinet*. 1999 jul;37(1):41-58.
20. EMA. Reporting the results of population pharmacokinetic analyses - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses-scientific-guideline>
21. Research C for DE and. Population Pharmacokinetics [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2022. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/population-pharmacokinetics>
22. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res Int J*. oct 1972;5(5):411-59.
23. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to the Population Pharmacokinetic modelling / Pharmacodynamics analysis with Nonlinear Mixed Effects Models. 2014. (Wiley).
24. Bonate PL. Pharmacokinetic - pharmacodynamic modeling and simulations [Internet]. Springer. Vol. Second edition. 2011. Available from: 10.1007/978-1-4419-9485-1
25. Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. Apr 2013;2(4):e38.
26. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*. june 2011;13(2):143-51.
27. Nick A. Advanced Pharmacometrics [Internet]. Faculty of medical and health sciences, Department of pharmacy & clinical pharmacology, University of Auckland. Available from: <http://holford.fmhs.auckland.ac.nz/teaching/pharmacometrics/advanced>
28. Ralph LD, Sandstrom M, Twelves C, Dobbs NA, Thomson AH. Assessment of the validity of a population pharmacokinetic model for epirubicin. *Br J Clin Pharmacol*. Jul 2006;62(1):47-55.
29. Brocks DR, Hamdy DA. Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters: an important component to include in the teaching of clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Res Pharm Sci*. 2020 nov;15(6):503-14.
30. Delanaye P, Maillard N, Thibaudin L, Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale (I). Méthodes de référence et créatinine sérique [Internet]. EM-Consulte. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/275154/exploration-de-la-fonction-glomerulaire-renale>

31. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 nov;4(11):1832.
32. Dussol B. JCN. Fonction rénale : comment la mesurer ? Comment interpréter les mesures ? [Internet]. EM-Consulte. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/222111/fonction-renale-comment-la-mesurer-comment-interpr>
33. Jančič SG, Močnik M, Marčun Varda N. Glomerular Filtration Rate Assessment in Children. *Child Basel Switz*. 2022 dec;9(12):1995.
34. Swinkels DW, Hendriks JC, Nauta J, de Jong MC. Glomerular filtration rate by single-injection inulin clearance: definition of a workable protocol for children. *Ann Clin Biochem*. 2000 jan;37 (Pt 1):60-6.
35. Warwick J, Holness J. Measurement of Glomerular Filtration Rate. *Semin Nucl Med*. 2022 jul;52(4):453-66.
36. Burniston M. Clinical Guideline for the measurement of glomerular filtration rate (GFR) using plasma sampling [Internet]. 2018. Available from: https://cdn.ymaws.com/www.bnms.org.uk/resource/resmgr/guidelines/bnms_gfr_guidelines_in_bnms_.pdf
37. Amy Piepsz, , Paula Colarinha, , Isky Gordon, , Klaus Hahn, , Pierre Olivier, , R une Sixt, et al. Guidelines for glomerular filtration rate determination in children [Internet]. Available from: https://eanm.org/publications/guidelines/gl_paed_gfrd.pdf
38. Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using 51Cr-EDTA. *Clin Sci*. 1969 aug;37(1):169-80.
39. Bröchner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest*. 1972 nov;30(3):271-4.
40. Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Burniston M, Cosgriff PS. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nucl Med Commun*. 2004 aug;25(8):759.
41. Fleming JS, Persaud L, Zivanovic MA. A general equation for estimating glomerular filtration rate from a single plasma sample. *Nucl Med Commun*. 2005 aug;26(8):743-8.
42. Ham HR, Piepsz A. Estimation of glomerular filtration rate in infants and in children using a single-plasma sample method. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1991 june;32(6):1294-7.
43. McMeekin H, Wickham F, Barnfield M, Burniston M. A systematic review of single-sample glomerular filtration rate measurement techniques and demonstration of equal accuracy to slope-intercept methods. *Nucl Med Commun*. 2016 jul;37(7):743-55.
44. Garnett ES, Parsons V, Veall N. Measurement of glomerular filtration-rate in man using a 51Cr-edetic-acid complex. *Lancet Lond Engl*. 1967 apr;1(7494):818-9.
45. ANSM. Information de sécurité - Proinuline Serb 25 %, solution inject [Internet]. ANSM. Available from: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/proinuline-serb-25-solution-injectable-i-v-et-inutest-25-solution-injectable-i-v-laboratoires-serb>
46. Berg UB, Bäck R, Celsi G, Halling SE, Homberg I, Krmar RT, et al. Comparison of plasma clearance of iohexol and urinary clearance of inulin for measurement of GFR in children. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2011 jan;57(1):55-61.

47. Lindblad HG, Berg UB. Comparative evaluation of iohexol and inulin clearance for glomerular filtration rate determinations. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992.1994 apr;83(4):418-22.
48. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Iohexol [Internet]. 2012 Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213234.htm>
49. Geist BK. Calculation of GFR via the Slope-Intercept Method in Nuclear Medicine. In: *Glomerulonephritis and Nephrotic Syndrome* [Internet]. IntechOpen; 2019 Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/68109>
50. Rehling M, Nielsen LE, Marquersen J. Protein binding of ⁹⁹Tc^m-DTPA compared with other GFR tracers. *Nucl Med Commun*. 2001 june;22(6):617-23.
51. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*.2014 sep;64(3):411-24.
52. Filler G, Yasin A, Medeiros M. Methods of assessing renal function. *Pediatr Nephrol*. 1 2014 feb;29(2):183-92.
53. Andersen TB, Jødal L, Nielsen NS, Petersen LJ. Comparison of simultaneous plasma clearance of ^{99m}Tc-DTPA and ⁵¹Cr-EDTA: can one tracer replace the other? *Scand J Clin Lab Invest*.2019 nov;79(7):463-7.
54. McMeekin H, Barnfield M, Wickham F, Burniston M. ^{99m}Tc DTPA vs. ⁵¹Cr EDTA for glomerular filtration rate measurement: is there a systematic difference? *Nucl Med Commun*. 2019 dec;40(12):1224.
55. Vidal-Petiot E, Courbebaisse M, Livrozet M, Corrége G, Rusu T, Montravers F, et al. Comparison of ⁵¹Cr-EDTA and ^{99m}Tc-DTPA for glomerular filtration rate measurement. *J Nephrol*.2021 june;34(3):729-37.
56. Speeckaert MM, Seegmiller J, Glorieux G, Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R, et al. Measured Glomerular Filtration Rate: The Query for a Workable Golden Standard Technique. *J Pers Med*. 2021 sep;11(10):949.
57. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*.2017 feb;32(2):249-63.
58. Bacchetta J, Auffret M, Cochat P. Néphrotoxicité en pédiatrie. *J Pédiatrie Puériculture*. 2020 dec;33(6):268-78.
59. den Bakker E, Gemke RJJ, Bökenkamp A. Endogenous markers for kidney function in children: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci*.2018 may;55(3):163-83.
60. Hood B, Attman PO, Ahlmén J, Jagenburg R. Renal Hemodynamics and Limitations of Creatinine Clearance in Determining Filtration Rate in Glomerular Disease. *Scand J Urol Nephrol*.1971 jan;5(2):154-61.
61. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*.1992 oct;38(10):1933-53.
62. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*.1987 june;34(3):571-90.

63. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*.1976 aug;58(2):259-63.
64. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr*.1984 june;104(6):849-54.
65. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. *J Pediatr*.1986 oct;109(4):698-707.
66. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*.2009 mar;20(3):629-37.
67. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PND) Maladie Rénale Chronique (MRC) de l'Enfant [Internet]. 2018 Available from: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/pndsmrchas30112018.pdf>
68. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child*. 1976 nov;51(11):875-8.
69. Hari P, Biswas B, Pandey R, Kalaivani M, Kumar R, Bagga A. Updated height- and creatinine-based equation and its validation for estimation of glomerular filtration rate in children from developing countries. *Clin Exp Nephrol*.2012 oct;16(5):697-705.
70. Léger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2002 nov;17(11):903-7.
71. Mattman A, Eintracht S, Mock T, Schick G, Seccombe DW, Hurley RM, et al. Estimating pediatric glomerular filtration rates in the era of chronic kidney disease staging. *J Am Soc Nephrol JASN*.2006 feb;17(2):487-96.
72. Pottel H, Mottaghy FM, Zaman Z, Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2010 may;25(5):927-34.
73. Gao A, Cachat F, Faouzi M, Bardy D, Mosig D, Meyrat BJ, et al. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney Int*. 2013 mar;83(3):524-30.
74. Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011 mar;6(3):552-60.
75. Pottel H, Hoste L, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*. 2012 june ;27(6):973-9.
76. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 may;31(5):798-806.
77. Millisor VE, Roberts JK, Sun Y, Tang L, Daryani VM, Gregornik D, et al. Derivation of New Equations to Estimate Glomerular Filtration Rate in Pediatric Oncology Patients. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2017 sep;32(9):1575-84.

78. Brandt JR, Wong C, Jones DR, Qualls C, McAfee N, Brewer E, et al. Glomerular filtration rate in children with solid tumors: normative values and a new method for estimation. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003 june;20(4):309-18.
79. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP, et al. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med*. 2008 dec;46(12):1664-86.
80. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height - PubMed [Internet]. 1998 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9565418/>
81. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol Berl Ger*.2003 oct;18(10):981-5.
82. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005 aug;51(8):1420-31.
83. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and Validation of Cystatin C–Based Prediction Equations for GFR in Children. *Am J Kidney Dis*. 2006 aug;48(2):221-30.
84. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 2012 aug;82(4):445-53.
85. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2006 sep;21(9):1299-306.
86. Andersen TB, Jødal L, Boegsted M, Erlandsen EJ, Morsing A, Frøkiær J, et al. GFR prediction from cystatin C and creatinine in children: effect of including body cell mass. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2012 jan;59(1):50-7.
87. Chehade H, Cachat F, Jannot AS, Meyrat BJ, Mosig D, Bardy D, et al. New combined serum creatinine and cystatin C quadratic formula for GFR assessment in children. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2014 jan;9(1):54-63.
88. Lambert M, White-Koning M, Alonso M, Garnier A, Alphonsa G, Puiseux C, et al. Plasma cystatin C is a marker of renal glomerular injury in children treated with cisplatin or ifosfamide. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 jan;68(1): e28747.
89. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012 jul;367(1):20-9.
90. Björk J, Grubb A, Larsson A, Hansson LO, Flodin M, Sterner G, et al. Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: a cross-sectional study in Sweden. *Clin Chem Lab Med*. 2015 feb;53(3):403-14.
91. Simonsen JA, Thilsing-Hansen K, Høilund-Carlsen PF, Gerke O, Andersen TL. Glomerular filtration rate: comparison of simultaneous plasma clearance of ^{99m}Tc-DTPA and ⁵¹Cr-EDTA revisited. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020 sep;80(5):408-11.

92. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002 aug;40(2):221-6.
93. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CMJ. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—A meta-analysis. *Clin Biochem.* 2007 mar;40(5):383-91.
94. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64(1):25-30.
95. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem.* 2000 aug;46(8 Pt 1):1206-7.
96. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 03 2017;18(1):120.
97. Anne-Claire N. Créatinine et cystatine C. EM-Consulte [Internet]. Elsevier. 2022 Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1502006/creatinine-et-cystatine-c>
98. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med.* 2010 nov;48(11):1619-21.
99. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob HG, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem.* 2004 mar;50(3):552-8.
100. Witzel SH, Huang SHS, Braam B, Filler G. Estimation of GFR using β -trace protein in children. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2015 mar;10(3):401-9.
101. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up††Approved by the ESMO Guidelines Committee: August 2007, last update March 2020. This publication supersedes the previously published version—*Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):vii124–vii130. *Ann Oncol.*2020 jul;31(7):844-60.
102. RCP Lutathera [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_fr.pdf
103. Hennrich U, Kopka K. Lutathera®: The First FDA- and EMA-Approved Radiopharmaceutical for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2019 jul;12(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789871/>
104. PubChem. Lutathera [Internet]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/132274234>
105. Sjögren Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, Cicone F, Gnesin S, Stokke C, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*2022 may;49(6):1778-809.

106. Turner JH. An introduction to the clinical practice of theranostics in oncology. *Br J Radiol.* 2018 nov;91(1091):20180440.
107. Matte G, Guevremont C, Ciarallo A, Schroeder C, Doerksen T, Friesen M, et al. Le théranostic en médecine nucléaire : nouvelle approche pour le diagnostic et le traitement en oncologie. *Pharmactuel* [Internet]. 2021 june;54(2). Available from: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1360>
108. RCP Somatokit [Internet] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/somakit-toc-epar-product-information_fr.pdf
109. Hicks RJ, Kwkkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):295-309.
110. Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJM, Kooij PPM, van Gameren ALH, Bakker WH, et al. Comparison of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate and [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*2006 nov;33(11):1346-51.
111. Leboulleux S, Baudin E, Guigay J, Ducreux M, Schlumberger M, Lumbroso J. Radiothérapie métabolique des carcinomes endocrines bien différenciés. *Hépatogastro Oncol Dig.*2009 oct;16(3):43-55.
112. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2017 aug;23(16):4617-24.
113. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 5 2016 mar;387(10022):968-77.
114. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016 nov;34(32):3906-13.
115. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 12 2017;376(2):125-35.
116. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruszniewski PB, Bodei L, Hendifar A, et al. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 dec;22(12):1752-63.
117. LUTATHERA (177Lutécium oxodotréotide), radiopharmaceutique [Internet]. Haute Autorité de Santé. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2864194/fr/lutathera-177lutecium-oxodotreotide-radiopharmaceutique

118. Hromadik LK, Sturges L. Caring for Patients Receiving ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, Lutathera®: A Treatment of Hope for Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Radiol Nurs*. 2019 mar;38(1):28-32.
119. Haberkorn U, Giesel F, Morgenstern A, Kratochwil C. The Future of Radioligand Therapy: α , β , or Both? *J Nucl Med*. 2017 jul;58(7):1017-8.
120. Brady D, O'Sullivan JM, Prise KM. What is the Role of the Bystander Response in Radionuclide Therapies? *Front Oncol*. 2013;3:215.
121. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BLR, Teunissen JJM, Kooij PP, de Herder WW, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:453-63.
122. Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, Ahmadzadehfar H, Mayer K, Pöppel T, et al. Long-Term Hematotoxicity After Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-Octreotate. *J Nucl Med*. 2013 nov;54(11):1857-61.
123. Sabet A, Haslerud T, Pape UF, Sabet A, Ahmadzadehfar H, Grünwald F, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 feb;41(2):205-10.
124. Minczeles NS, de Herder WW, Konijnenberg MW, Feelders RA, Brabander T, Hofland J. Dose-Limiting Bone Marrow Toxicities After Peptide Receptor Radionuclide Therapy Are More Prevalent in Women Than in Men. *Clin Nucl Med*. 2022 jul;47(7):599-605.
125. Kesavan M, Turner JH. Myelotoxicity of Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Neuroendocrine Tumors: A Decade of Experience. *Cancer Biother Radiopharm*. 2016 aug;31(6):189-98.
126. Geenen L, Nonnekens J, Konijnenberg M, Baatout S, De Jong M, Aerts A. Overcoming nephrotoxicity in peptide receptor radionuclide therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE for the treatment of neuroendocrine tumours. *Nucl Med Biol*. 2021 nov;102-103:1-11.
127. Bouzehouane N, Bolot C, Bournaud C, Levigoureux E, Mele L, Bour F. Changement de formulation des solutions d'acides aminés (AA) administrées avec la radiothérapie interne vectorisée (RIV) par LUTATHERA® : étude de la tolérance. *Ann Endocrinol*. 2018 sep;79(4):322.
128. Barone R, Pauwels S, De Camps J, Krenning EP, Kvoles LK, Smith MC, et al. Metabolic effects of amino acid solutions infused for renal protection during therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2004 sep;19(9):2275-81.
129. Fiche info - PRIMENE 10 %, solution injectable pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62789435>
130. Fiche info - LYSAKARE 25 g/25 g, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65395602>
131. Ramonaheng K, van Staden JA, du Raan H. Accuracy of two dosimetry software programs for ¹⁷⁷Lu radiopharmaceutical therapy using voxel-based patient-specific phantoms. *Heliyon*. 2022 jul;8(7):e09830.

132. Siebinga H, de Wit-van der Veen BJ, Stokkel MDM, Huitema ADR, Hendriks JJMA. Current use and future potential of (physiologically based) pharmacokinetic modelling of radiopharmaceuticals: a review. *Theranostics*. 2022;12(18):7804-20.
133. Areberg J, Jönsson H, Mattsson S. Population Biokinetic Modeling of Thyroid Uptake and Retention of Radioiodine [Internet]. <https://home.liebertpub.com/cbr>. Mary Ann Liebert, Inc. 2 Madison Avenue Larchmont, NY 10538 USA; 2005 Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cbr.2005.20.1>
134. Taprogge J, Carnegie-Peake L, Murray I, Gear JI, Flux GD. Adjustment of the iodine ICRP population pharmacokinetic model for the use in thyroid cancer patients after thyroidectomy. *J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot*. 2021 nov;41(4).
135. Devasia TP, Dewaraja YK, Frey KA, Wong KK, Schipper MJ. A Novel Time–Activity Information-Sharing Approach Using Nonlinear Mixed Models for Patient-Specific Dosimetry with Reduced Imaging Time Points: Application in SPECT/CT After 177Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2021 aug;62(8):1118-25.
136. Barakat A, Santoro L, Vivien M, Kotzki PO, Deshayes E, Khier S. Clinical Pharmacokinetics of Radiopharmaceuticals from SPECT/CT Image Acquisition by Contouring in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Lu-177 DOTATATE (Lutathera®) Case. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2023 may;
137. FDA. Highlights of prescribing information - Lutathera [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208700s000lbl.pdf
138. Elmokadem A, Riggs MM, Baron KT. Quantitative Systems Pharmacology and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling With mrgsolve: A Hands-On Tutorial. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2019 dec;8(12):883-93.
139. Barone R, Van Der Smissen P, Devuyst O, Beaujean V, Pauwels S, Courtoy PJ, et al. Endocytosis of the somatostatin analogue, octreotide, by the proximal tubule-derived opossum kidney (OK) cell line. *Kidney Int*. 2005 mar;67(3):969-76.
140. Thelle K, Christensen EI, Vorum H, Ørskov H, Birn H. Characterization of proteinuria and tubular protein uptake in a new model of oral L-lysine administration in rats. *Kidney Int*. 2006 apr;69(8):1333-40.
141. Gotthardt M, van Eerd-Vismale J, Oyen WJG, de Jong M, Zhang H, Rolleman E, et al. Indication for different mechanisms of kidney uptake of radiolabeled peptides. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2007 apr;48(4):596-601.
142. Rolleman EJ, Kooij PPM, de Herder WW, Valkema R, Krenning EP, de Jong M. Somatostatin receptor subtype 2-mediated uptake of radiolabelled somatostatin analogues in the human kidney. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 nov;34(11):1854-60.
143. Stahl AR, Wagner B, Poethko T, Perutka M, Wester HJ, Essler M, et al. Renal accumulation of [111In]DOTATOC in rats: influence of inhibitors of the organic ion transport and diuretics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 dec;34(12):2129-34.
144. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PPM, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 jan;30(1):9-15.
145. Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, et al. 86Y-DOTA0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution

and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 apr;30(4):510-8.

146. Chasman DI, Fuchsberger C, Pattaro C, Teumer A, Böger CA, Endlich K, et al. Integration of genome-wide association studies with biological knowledge identifies six novel genes related to kidney function. *Hum Mol Genet*. 2012 dec;21(24):5329-43.

147. Kantarci S, Al-Gazali L, Hill RS, Donnai D, Black GCM, Bieth E, et al. Mutations in LRP2, which encodes the multiligand receptor megalin, cause Donnai-Barrow and facio-oculo-acoustico-renal syndromes. *Nat Genet*. 2007 aug;39(8):957-9.

148. Vegt E, Jong M de, Wetzels JFM, Masereeuw R, Melis M, Oyen WJG, et al. Renal Toxicity of Radiolabeled Peptides and Antibody Fragments: Mechanisms, Impact on Radionuclide Therapy, and Strategies for Prevention. *J Nucl Med*. 2010 jul;51(7):1049-58.

149. Akizawa H, Arano Y, Mifune M, Iwado A, Saito Y, Mukai T, et al. Effect of molecular charges on renal uptake of ¹¹¹In-DTPA-conjugated peptides. *Nucl Med Biol*. 2001 oct;28(7):761-8.

150. Hasril M, Luthfy M, Riana A, Ittaqa AN, Pawiro SA, Hardiansyah D. Study the effect of the physiological parameters to the optimal administration of lysine/arginine during peptide receptor radionuclide therapy (PPRT) using a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model. *AIP Conf Proc*. 2021 mar;2346(1):030004.

151. Puzkiel A, Bauriaud-Mallet M, Bourgeois R, Dierickx L, Courbon F, Chatelut E. Evaluation of the Interaction of Amino Acid Infusion on ¹⁷⁷Lu-Dotatate Pharmacokinetics in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Pharmacokinet*. 2019 feb;58(2):213-22.

152. Delbart W, Karabet J, Marin G, Penninckx S, Derrien J, Ghanem GE, et al. Understanding the Radiobiological Mechanisms Induced by ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in Comparison to External Beam Radiation Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022 jan;23(20):12369.

153. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2003 mar;44(3):451-6.

154. Pouget JP. Radiobiologie de la radiothérapie interne vectorisée. *Médecine Nucl*. 1 2023 mar;47(2):107-9.

155. Wojciechowski J, Hopkins AM, Upton RN. Interactive Pharmacometric Applications Using R and the Shiny Package. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2015 mar;4(3): e00021.

156. Bodei L, Kidd MS, Singh A, van der Zwan WA, Severi S, Drozdov IA, et al. PRRT Neuroendocrine Tumor Response monitored using Circulating Transcript Analysis: The NETest. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 apr;47(4):895-906.

157. Marin G, Vanderlinden B, Karfis I, Guiot T, Wimana Z, Reynaert N, et al. A dosimetry procedure for organs-at-risk in ¹⁷⁷Lu peptide receptor radionuclide therapy of patients with neuroendocrine tumours. *Phys Med*. 018 dec;56:41-9.

158. Bardiès M, Gear JI. Scientific Developments in Imaging and Dosimetry for Molecular Radiotherapy. *Clin Oncol*. 2021 feb;33(2):117-24.

159. Mora-Ramirez E, Santoro L, Cassol E, Ocampo-Ramos JC, Clayton N, Kayal G, et al. Comparison of commercial dosimetric software platforms in patients treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for peptide receptor radionuclide therapy. *Med Phys*. 2020 sep;47(9):4602-15.
160. Lambert M, Dierickx L, Brillouet S, Courbon F, Chatelut E. Comparison of Two Types of Amino Acid Solutions on ¹⁷⁷Lu-Dotatate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Radiopharm*. 2022;15(2):164-72.
161. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(9):589-608.
162. Forrer F, Krenning EP, Kooij PP, Bernard BF, Konijnenberg M, Bakker WH, et al. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA₀,Tyr³]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 jul;36(7):1138-46.

ANNEXE 1 : code NONMEM étude Cysped

```
$INPUT ID OBS TIME DV AMT EVID MDV AGE HT WAT BSA PCR CYST UREE
$DATA data.PRN IGNORE=@ NULL=.
$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS2
$PK
OCC1=0
OCC2=0
OCC3=0
OCC4=0
OCC5=0
OCC6=0
IF(OBS.EQ.0) OCC1=1
IF(OBS.EQ.1) OCC2=1
IF(OBS.EQ.2) OCC3=1
IF(OBS.EQ.25)OCC4=1
IF(OBS.EQ.3) OCC5=1
IF(OBS.EQ.4) OCC6=1
TVCL=THETA(1)*(PCR/42.25)**THETA(3)*(CYST/0.7639)**THETA(4)*(WAT/34.30)**THETA(5)
CL=TVCL*EXP(ETA(1)+ETA(2)*OCC1+ETA(3)*OCC2+ETA(4)*OCC3+ETA(5)*OCC4+ETA(6)*OCC5
+ETA(7)*OCC6)
TVV=THETA(2)*WAT
V=TVV*EXP(ETA(8))
S1=V
$THETA (3000,3500,5000)(100,120,400)(-0.5,-0.2,-0.05)(-0.9,-0.6,-0.1)(0.6,0.8,1)
$OMEGA 1
$OMEGA BLOCK(1) 1
$OMEGA BLOCK(1) SAME
$OMEGA .1
$ERROR
```

```
DEL=0
IF (F.EQ.0) DEL=1
W=F+DEL
Y=F+W*EPS(1)
IPRED=F
IRES=DV-IPRED
IWRES=IRES/W
$SIGMA .05
$EST MAXEVAL=4000 METHOD=1 POSTHOC NOABORT
$COV
$TABLE ID MDV OBS TIME DV ETA1 ETA2 ETA3 ETA4 ETA5 ETA6 ETA7 CL TVCL V VPO NOPRINT
FILE=patab
$TABLE ID MDV OBS TIME DV IPRED PRED IRES IWRES CWRES NOPRINT FILE=sdtab
$TABLE ID MDV OBS TIME DV AGE WAT HT PCR CYST UREE NOPRINT FILE=cotab
```

ANNEXE 2 : code NONMEM étude PrePacLuNet données plasmatiques

```
$INPUT ID CYCLE TIME DV AMT RATE AA AAP MDV EVID SEX AGE BW HT BSA CREA CLCR
$DATA Data.csv IGNORE=@ NULL=.
$SUBROUTINES ADVAN11 TRANS1
$PK
OCC1=0
OCC2=0
OCC3=0
OCC4=0
IF(CYCLE.EQ.1) OCC1=1
IF(CYCLE.EQ.2) OCC2=1
IF(CYCLE.EQ.3) OCC3=1
IF(CYCLE.EQ.4) OCC4=1
A=(ETA(9)*AA+(1-AA)*ETA(13))*OCC1
B=(ETA(10)*AA+(1-AA)*ETA(14))*OCC2
C=(ETA(11)*AA+(1-AA)*ETA(15))*OCC3
D=(ETA(12)*AA+(1-AA)*ETA(16))*OCC4
TVCOV_AA = THETA(7)*(1-THETA(8)*AA)
COV_AA=TVCOV_AA*EXP((ETA(7)*AA+(1-AA)*ETA(8))+A+B+C+D)
TVK=THETA(1)*(CREA/88)**THETA(9)*COV_AA**AAP
K=TVK*EXP(ETA(1)+ETA(17)*OCC1+ETA(18)*OCC2+ETA(19)*OCC3+ETA(20)*OCC4)
TVV1=THETA(2)
V1=TVV1*EXP(ETA(2))
TVK12=THETA(3)
K12=TVK12*EXP(ETA(3))
TVK21=THETA(4)
K21=TVK21*EXP(ETA(4))
TVK13=THETA(5)
K13=TVK13*EXP(ETA(5))
TVK31=THETA(6)
K31=TVK31*EXP(ETA(6))
```

S1=V1
\$THETA (0,0.2,5)
\$THETA (0,5,20)
\$THETA (0,0.4,5)
\$THETA (0,0.5,5)
\$THETA (0,0.3,5)
\$THETA (0,0.03,0.1)
\$THETA (-5,0.1,3)
\$THETA (-5,0.1,5)
\$THETA (-1,-0.1,)
\$OMEGA BLOCK (2)
0.5
0.1 0.5
\$OMEGA 0.1
\$OMEGA 0 FIX
\$OMEGA 0 FIX
\$OMEGA 0.1
\$OMEGA 0.1
\$OMEGA 0.1
\$OMEGA BLOCK(1) 1
\$OMEGA BLOCK(1) SAME
\$OMEGA BLOCK(1) SAME
\$OMEGA BLOCK(1) SAME
\$OMEGA BLOCK(1) 1
\$OMEGA BLOCK(1) SAME
\$OMEGA BLOCK(1) SAME
\$OMEGA BLOCK(1) SAME
\$OMEGA BLOCK(1) 1
\$OMEGA BLOCK(1) SAME
\$OMEGA BLOCK(1) SAME
\$OMEGA BLOCK(1) SAME
\$ERROR
DEL=0
IF (F.EQ.0) DEL=1

W=F+DEL

Y=F+W*EPS(1)

IPRED=F

IRES=DV-IPRED

IWRES=IRES/W

\$SIGMA 0.04

\$COV

\$EST MAXEVAL=4000 METHOD=1 INTERACTION POSTHOC NOABORT

\$TABLE ID CYCLE TIME DV MDV AMT RATE EVID PRED IPRED IRES CWRES AA AAP NOPRINT
NOAPPEND ONEHEADER FORMAT=s1PE16.8E3 FILE=sdtab008

\$TABLE ID CYCLE TIME DV MDV AMT RATE EVID K V1 K12 K21 K13 K31 AA AAP COV_AA
NOPRINT NOAPPEND ONEHEADER FORMAT=s1PE16.8E3 FILE=patab008

\$TABLE ID CYCLE TIME DV MDV AMT RATE EVID ETA1 ETA2 ETA3 ETA4 ETA5 ETA6 ETA7 ETA8
ETA9 ETA10 ETA11 ETA12 ETA13 ETA14 ETA15 ETA16 ETA17 ETA18 ETA19 ETA20 NOPRINT
NOAPPEND ONEHEADER FORMAT=s1PE16.8E3 FILE=patabeta008

\$TABLE ID CYCLE TIME DV MDV AMT RATE EVID SEX AGE BW HT BSA CREA CLCR NOPRINT
NOAPPEND ONEHEADER FORMAT=s1PE16.8E3 FILE=cotab008

ANNEXE 3 : code NONMEM étude PrePacLuNet données plasmatiques et médullaires

```
$INPUT ID CYCLE TIME DV AMT RATE AA AAP MDV EVID CMT CREA AGE WT SEX CG CKD MDRD
```

```
$DATA Data.csv IGNORE=@ NULL=.
```

```
$SUBROUTINES ADVAN5
```

```
$MODEL NCOMP=3
```

```
COMP=(PLASMA)
```

```
COMP=(MO)
```

```
COMP=(PERIPH)
```

```
$PK
```

```
OCC1=0
```

```
OCC2=0
```

```
OCC3=0
```

```
OCC4=0
```

```
IF(CYCLE.EQ.1) OCC1=1
```

```
IF(CYCLE.EQ.2) OCC2=1
```

```
IF(CYCLE.EQ.3) OCC3=1
```

```
IF(CYCLE.EQ.4) OCC4=1
```

```
X=(ETA(9)*AA+(1-AA)*ETA(13))*OCC1
```

```
B=(ETA(10)*AA+(1-AA)*ETA(14))*OCC2
```

```
C=(ETA(11)*AA+(1-AA)*ETA(15))*OCC3
```

```
D=(ETA(12)*AA+(1-AA)*ETA(16))*OCC4
```

```
TVCOV_AA = THETA(7)*(1-THETA(8)*AA)
```

```
COV_AA=TVCOV_AA*EXP((ETA(7)*AA+(1-AA)*ETA(8))+X+B+C+D)
```

```
TVK10=THETA(1)*(CKD/76.7)**THETA(9)*COV_AA**AAP
```

```
K10=TVK10*EXP(ETA(1)+ETA(17)*OCC1+ETA(18)*OCC2+ETA(19)*OCC3+ETA(20)*OCC4)
```

```
TVV1=THETA(2)
```

```
V1=TVV1*EXP(ETA(2))
```

```
TVK13=THETA(3)
```

```
K13=TVK13*EXP(ETA(3))
```

```
TVK31=THETA(4)
```

$K31=TVK31*EXP(ETA(4))$
 $TVQ2=THETA(5)*(AGE/71)**THETA(10)$
 $Q2=TVQ2*EXP(ETA(5)+ETA(21)*OCC1+ETA(22)*OCC4)$
 $TVV2=THETA(6)*(AGE/71)**THETA(11)$
 $V2=TVV2*EXP(ETA(6)+ETA(23)*OCC1+ETA(24)*OCC4)$
 $S1=V1$
 $S2=V2$
 $K12=Q2/V1$
 $K21=Q2/V2$
 $\$THETA (0,0.2,5)$
 $\$THETA (0,5,20)$
 $\$THETA (0,0.4,5)$
 $\$THETA (0,0.5,5)$
 $\$THETA (0,3,)$
 $\$THETA (0,150,)$
 $\$THETA (0.555256) FIX$
 $\$THETA (-2.79234) FIX$
 $\$THETA (-1,0.1,)$
 $\$THETA (-5,0.1,)$
 $\$THETA (-5,0.1,)$
 $\$OMEGA BLOCK (2)$
0.5
0.1 0.5
 $\$OMEGA 0.1$
 $\$OMEGA 0 FIX$
 $\$OMEGA 0.1$
 $\$OMEGA 0.1$
 $\$OMEGA 0.823680 FIX$
 $\$OMEGA 0.958506 FIX$
 $\$OMEGA BLOCK(1) 0.126190 FIX$
 $\$OMEGA BLOCK(1) SAME$
 $\$OMEGA BLOCK(1) SAME$
 $\$OMEGA BLOCK(1) SAME$
 $\$OMEGA BLOCK(1) 0.197782 FIX$

```

$OMEGA BLOCK(1) SAME
$OMEGA BLOCK(1) SAME
$OMEGA BLOCK(1) SAME
$OMEGA BLOCK(1) 1
$OMEGA BLOCK(1) SAME
$OMEGA BLOCK(1) SAME
$OMEGA BLOCK(1) SAME
$OMEGA BLOCK(1) 1
$OMEGA BLOCK(1) SAME
$OMEGA BLOCK(1) 1
$OMEGA BLOCK(1) SAME
$ERROR
DEL=0
IF(F.EQ.0) DEL=1
W=F+DEL
IF(CMT.EQ.1) Y= F+W*ERR(1)
IF(CMT.EQ.2) Y= F+W*ERR(2)
IPRED = F
IRES = DV-IPRED
IWRES=IRES/W
$SIGMA 0.04 0.1
$COV
$EST MAXEVAL=4000 METHOD=1 INTERACTION POSTHOC NOABORT
$TABLE ID CYCLE TIME DV MDV AMT RATE EVID PRED IPRED IRES CWRES IWRES NPDE AA
AAP CMT NOPRINT NOAPPEND ONEHEADER FORMAT=s1PE16.8E3 FILE=sdtab
$TABLE ID CYCLE TIME DV MDV AMT RATE EVID K10 V1 K12 K21 K13 K31 Q2 V2 AA AAP COV_AA
CMT AGE WT SEX CG CKD MDRD ETA1 ETA2 ETA3 ETA4 ETA5 ETA6 ETA7 ETA8 ETA9 ETA10
ETA11 ETA12 ETA13 ETA14 ETA15 ETA16 ETA17 ETA18 ETA19 ETA20 ETA21 ETA22 ETA23
ETA24 NOPRINT NOAPPEND ONEHEADER FORMAT=s1PE16.8E3 FILE=patab
$TABLE ID CYCLE TIME DV MDV AMT RATE EVID ETA1 ETA2 ETA3 ETA4 ETA5 ETA6 ETA7 ETA8
ETA9 ETA10 ETA11 ETA12 ETA13 ETA14 ETA15 ETA16 ETA17 ETA18 ETA19 ETA20 ETA21 ETA22
ETA23 ETA24 NOPRINT NOAPPEND ONEHEADER FORMAT=s1PE16.8E3 FILE=patabeta
$TABLE ID CYCLE TIME DV MDV AMT RATE EVID CREA AGE WT CG CKD MDRD NOPRINT
NOAPPEND ONEHEADER FORMAT=s1PE16.8E3 FILE=cotab

```

AUTHOR: LAMBERT Marie

TITLE: CONTRIBUTION OF POPULATION PHARMACOKINETICS TO THE ANALYSIS OF RADIOTRACER DATA IN ONCOLOGY

SUPERVISORS : Pr. Etienne CHATELUT et Dr. Lawrence DIERICKX

DATE AND LOCATION OF DEFENSE: 26 september 2023, Cazaux room, CRCT

ABSTRACT: In oncology, the diagnostic and therapeutic use of radionuclides is rapidly expanding. Protocols for using radioactivity are restrictive for both patients and hospital staff. To optimize individualized patient monitoring, this thesis illustrates the contribution of population pharmacokinetics methodology applied to radiotracers through two examples: ^{51}Cr -EDTA and ^{177}Lu -Dotatate. Using non-linear mixed-effects models, we described the distribution and plasma elimination of these radiopharmaceutical drugs. Quantifying the factors affecting their pharmacokinetics made it possible to explain inter-individual variability. Finally, this methodology also enabled us to highlight simplified sampling protocols for post-therapeutic monitoring of these radioactive molecules. This work opens up a new avenue of research, suggesting the benefit of a population pharmacokinetic approach to dose individualization in nuclear medicine.

KEY WORDS: Population pharmacokinetics, radiotracers, ^{51}Cr -EDTA, ^{177}Lu -Dotatate, dose individualization

DOMAIN: Sciences of life and health - Pharmacology

NAME AND LOCATION OF LABORATORY : : Team DIAD (*Dose Individualization of Anticancer Drugs*), Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT), Inserm U1037, 2 avenue Hubert Curien, 31100 Toulouse

AUTEUR : LAMBERT Marie

TITRE : APPORT DE LA PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION A L'ANALYSE DES DONNEES DE RADIOTRACEURS EN ONCOLOGIE

DIRECTEURS DE THESE : Pr. Etienne CHATELUT et Dr. Lawrence DIERICKX

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 26 septembre 2023, Salle Cazaux, CRCT

RÉSUMÉ: En oncologie, l'utilisation diagnostique et thérapeutique de radionucléides est en plein essor. Les protocoles encadrant l'utilisation de la radioactivité sont contraignants pour le patient et le personnel hospitalier. Afin d'optimiser la prise en charge individualisée des patients, cette thèse illustre l'apport de la méthodologie de pharmacocinétique de population appliquée aux radiotraceurs *via* deux exemples : le ^{51}Cr -EDTA et le ^{177}Lu -Dotatate. Par des modèles non linéaires à effets mixtes, nous avons décrit la distribution et l'élimination plasmatique de ces médicaments radiopharmaceutiques. La quantification de facteurs impactant leur pharmacocinétique a permis d'expliquer les variabilités interindividuelles. Enfin, par cette méthodologie nous avons également montré une possible simplification des protocoles de prélèvements dans le suivi post-thérapeutique de ces molécules radioactives. Ces travaux ouvrent un nouvel axe de recherche, suggérant l'intérêt de l'approche de pharmacocinétique de population dans l'individualisation de dose en médecine nucléaire.

TITRE ET RÉSUMÉ EN ANGLAIS : voir au recto de la dernière page de la thèse

MOTS-CLES : Pharmacocinétique de population, radiotraceurs, ^{51}Cr -EDTA, ^{177}Lu -Dotatate, individualisation de dose

DISCIPLINES : Sciences de la vie et de la santé – Pharmacologie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Équipe DIAD (*Dose Individualization of Anticancer Drugs*), Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT), Inserm U1037, 2 avenue Hubert Curien, 31100 Toulouse
