

Les produits radiopharmaceutiques utilisés comme agents thérapeutiques

Un nouveau programme de recherche de l'AIEA vient en aide aux pays qui s'intéressent à l'emploi thérapeutique des nouveaux produits radiopharmaceutiques

par Hernan
Vera-Ruiz

Les applications des rayonnements à la recherche médicale, aux soins et à la thérapeutique soulagent aujourd'hui des millions de malades dans le monde entier.

Dans le domaine de la médecine nucléaire, la plus connue est peut-être celle qui concerne le diagnostic, car elle s'est considérablement développée au cours des vingt dernières années. Elle consiste, dans son principe, à utiliser des radionucléides comme indicateurs pour faciliter le diagnostic ou l'étude d'une affection. L'iode 131 permet d'observer l'activité thyroïdienne tandis que le technétium 99 m est couramment employé comme agent de visualisation.

D'autres applications des rayonnements sont adaptées au traitement d'affections graves, du cancer en particulier. Citons l'emploi bien connu du cobalt 60 pour traiter ce dernier. Depuis longtemps déjà, d'autres radionucléides, tels l'iode 131, le phosphore 32 et le strontium 89 sont utilisés en oncologie, en endocrinologie, et en rhumatologie. Toutefois, l'adjonction de nouveaux radionucléides à l'arsenal thérapeutique s'est faite lentement au cours des 30 à 40 dernières années, pour diverses raisons.

La médecine a cependant connu au cours des dernières années un renouveau des applications des radionucléides, en particulier du strontium 89 pour le traitement des métastases osseuses. Ce nouvel essor est dû en grande partie au progrès de l'industrie radiopharmaceutique pendant les dix dernières années, à la production de radionucléides présentant de meilleures caractéristiques nucléaires et chimiques pour un usage médical, et aux résultats encourageants des études cliniques sur les applica-

tions thérapeutiques des produits radiopharmaceutiques.

Ceux d'entre eux qui servent d'agents thérapeutiques (RPT) sont conçus pour délivrer de fortes doses de rayonnements aux proliférations malignes localisées dans des organes ou tissus cibles et des doses aussi faibles que possible aux tissus sains environnants. Depuis quelques années, plusieurs RPT aux propriétés particulières, dont des composés pour le marquage d'anticorps monoclonaux, ont donné des résultats prometteurs lors d'études cliniques expérimentales sur l'animal et l'être humain.

La tendance moderne est à la recherche de RPT capables de se fixer sélectivement sur un type de tumeur. Contrairement à ce qui se passe en radiothérapie externe, où le faisceau de la source radioactive est focalisé sur l'endroit précis à irradier, le RPT est administré au patient par voie orale ou intraveineuse et se concentre sélectivement au site à irradier. Des agents spéciaux doivent être étudiés pour exploiter les caractéristiques métaboliques et biologiques des tumeurs afin de guider le RPT et d'assurer sa bonne localisation.

Parmi les produits signalés dans la documentation médicale, citons le rhénium 186 et le samarium 153 qui, tous deux, peuvent être produits dans les réacteurs de recherche qui existent dans bon nombre de pays.

Vu l'intérêt croissant que ces préparations suscitent dans les milieux médicaux, et pour encourager la recherche dans ce domaine, l'AIEA a lancé un programme de recherche coordonné au début 1993 qui vient compléter des activités en cours relevant en grande partie du programme de coopération technique de l'AIEA, activités qui ont pour objet d'aider les pays à créer chez eux les moyens et les compétences nécessaires à la production de radionucléides à des fins médicales et industrielles.

Ce programme de recherche vise à optimiser la production de produits radiopharmaceutiques théra-

M. Vera-Ruiz est membre de la Division des sciences physiques et chimiques de l'AIEA.

peutiques dans les réacteurs de recherche, en tenant spécialement compte des caractéristiques des réacteurs qui existent dans les pays en développement. Il est également prévu de perfectionner les méthodes de radiomarquage et de contrôle de la qualité. Des pays d'Afrique, d'Asie et Pacifique et d'Amérique latine participent à ces travaux. Indépendamment, l'AIEA gère un programme de recherche coordonnée sur les applications thérapeutiques des radionucléides aux malades présentant des métastases malignes du squelette.

Le présent article donne un bref aperçu des méthodes les plus modernes de préparation et de production des RPT, et plus particulièrement de ceux dont on étudie les propriétés analgésiques pour les cas de cancers douloureux du squelette.

Choix des radionucléides

Plusieurs facteurs interviennent dans le choix d'un radionucléide pour une application thérapeutique déterminée. Ce sont d'abord les caractéristiques physiques du radionucléide proprement dit, essentiellement le type et l'énergie de son rayonnement et sa période, puis la position exacte de la cible à irradier.

Le principe consiste à exposer les cellules cibles malignes au maximum d'énergie pendant le temps le plus court, tout en épargnant aux cellules saines une irradiation inutile. L'énergie communiquée se mesure par ce que l'on appelle le transfert linéique d'énergie (TLE), différent pour les rayonnements alpha, bêta et gamma.

Les rayons gamma ont un TLE faible, car ils pénètrent assez profondément, jusqu'à quelques centimètres, et communiquent peu d'énergie le long de leur trajectoire. C'est pourquoi les radionucléides émetteurs gamma purs ne sont généralement pas utilisés à des fins thérapeutiques. Les émetteurs de particules, en revanche, communiquent davantage d'énergie dans la zone de la cible et sont donc mieux adaptés aux applications thérapeutiques.

De fait, les émetteurs de particules bêta et ceux qui par capture électronique émettent des électrons Auger sont les seuls que l'on utilise à cette fin en médecine nucléaire, et cela pour diverses raisons. La pénétration des particules bêta dans les tissus est de l'ordre de quelques millimètres à quelques centimètres, ce qui convient parfaitement pour irradier des tumeurs peu ou moyennement volumineuses. En outre, quelques émetteurs bêta parmi les plus intéressants ont des périodes favorables qui varient de quelques heures à plusieurs jours. Enfin, bon nombre de ces radionucléides peuvent être facilement obtenus dans des réacteurs de recherche (voir le tableau).

Ces émetteurs bêta sont largement utilisés. Ce sont le phosphore 32, le strontium 89 et l'iode 131 que l'on pourrait appeler la «première génération» de radionucléides thérapeutiques. Leur emploi en médecine remonte à la fin des années 30. On évalue

Emetteurs bêta:

Radionucléide	Période	Energie maximale (MeV)
Phosphore 32	14,3 jours	1,71
Strontium 89	50,5 jours	1,46
Yttrium 90	2,7 jours	2,27
Iode 131	8,0 jours	0,606
Dysprosium 165	2,3 heures	1,34
Samarium 153	1,95 jour	0,80
Holmium 166	1,1 jour	1,6
Rhénium 186	89,3 heures	1,07
Rhénium 188	17,0 heures	2,11
Cuivre 67	2,4 jours	0,57

Emetteurs Auger

Radionucléide	Période
Iode 123	13,3 heures
Iode 125	59,7 jours
Mercurie 197	2,7 jours
Gallium 67	3,2 jours
Platine 193m	4,3 jours
Ruthénium 97	2,9 jours

Emetteurs alpha

Radionucléide	Période	Energie moyenne (MeV)
Bismuth 212	60,5 minutes	7,8
Astate 211	7,2 heures	6,7
Fermium 225	20,1 heures	7,0

à plus de un million le nombre de patients dans le monde qui ont été soignés sans risque et guéris de leur hyperthyroïdie grâce à l'iode 131. Actuellement, diverses tumeurs sont traitées à l'aide d'un composé marqué connu sous le nom de iode 131 MIBG.

La «deuxième génération» d'émetteurs bêta comprend le samarium 153, le rhénium 186, le cuivre 67 et l'holmium 166.

Parmi les radionucléides émetteurs alpha, deux seulement ont été pris en considération et étudiés comme agents thérapeutiques possibles: l'astate 211 et le bismuth 212. A cause surtout de leur très forte radiotoxicité et de leur courte période, les RPT émetteurs alpha doivent encore être longuement étudiés en laboratoire avant d'être utilisés comme agents thérapeutiques.

Produits radio-pharmaceutiques thérapeutiques

Production des radionucléides

Leur destination mise à part, on peut produire des radionucléides avec des réacteurs de recherche et des accélérateurs du genre cyclotron. Sur les 300 réacteurs de recherche qui fonctionnent dans

Radionucléide	Période	Energie maximale (MeV)
Rhénium 186	89,3 heures	1,07
Samarium 153	46,8 heures	0,80
Holmium 166	26,4 heures	1,60
Lutécium 177	6,7 jours	0,50
Dysprosium 165	2,3 heures	1,34
Yttrium 90	64,8 heures	2,27
Strontium 89	50,5 jours	1,46

**Radionucléides
produits dans
des réacteurs
de recherche
pouvant servir
à traiter
le cancer des os.**

le monde, plus de 80 sont situés dans des pays en développement. Quant aux cyclotrons conçus pour produire des radionucléides, on en installe de plus en plus dans les pays industriels et dans les pays en développement et l'on estime que, dans les prochaines années, il y en aura environ 150 qui seront exclusivement ou partiellement consacrés à la production de radionucléides.

Réacteurs de recherche. Sources généreuses de neutrons de faible énergie, les réacteurs sont utilisés pour produire des radionucléides par activation neutronique de matières cibles convenables.

Selon le flux neutronique du réacteur, la radioactivité spécifique des radionucléides produits est généralement faible ou moyenne. Ce fait limite notamment la production des radionucléides nécessaires à la technique prometteuse de radioimmunothérapie à l'aide d'anticorps monoclonaux marqués. Une solution partielle, quoique onéreuse, consisterait à utiliser des matières cibles enrichies en isotopes. Le recours à des réacteurs de recherche à flux neutronique intense permettrait aussi d'obtenir des radionucléides d'une radioactivité spécifique élevée, mais ce genre de réacteur est peu répandu dans le monde.

Toutefois, certaines applications médicales importantes n'exigent pas de hautes activités spécifiques. Tel est le cas, par exemple, des traitements des os à l'aide de produits radiopharmaceutiques ciblés. Les radionucléides nécessaires peuvent être produits sans grande difficulté dans les réacteurs de recherche que possèdent déjà les pays en développement (voir le tableau).

Cyclotrons. Ce type d'accélérateur de particule est le plus couramment utilisé pour la production de radionucléides. Dans ces machines, les particules légères atteignent de hautes énergies et leur collision avec des cibles appropriées peut provoquer des réactions nucléaires qui produisent des radionucléides de très haute activité spécifique. Les cyclotrons peuvent produire une plus large gamme de radionucléides que les réacteurs et sont particulièrement indiqués pour les radionucléides nécessaires au marquage des anticorps monoclonaux. On peut obtenir du cuivre 67, par exemple, en bombardant du zinc avec des protons de haute énergie. Mais, pour l'instant, les cyclotrons sont bien plus rares que les réacteurs de recherche, notamment dans les pays en développement.

Les RPT et le cancer

Depuis quelques années, on s'intéresse beaucoup à l'emploi des produits radiopharmaceutiques pour soulager les grandes douleurs causées par les métastases des cancers du sein, de la prostate et du poumon. La pratique clinique en a fait la démonstration et divers laboratoires publics et privés travaillent activement à la mise au point et à l'évaluation clinique de RPT destinés aux traitements de malades souffrant de douloureuses métastases du squelette.

Vu l'incidence des métastases cancéreuses du squelette dans presque tous les pays, il y a un grand besoin de nouveaux remèdes palliatifs. On estime qu'environ la moitié des cas de cancers de la prostate, du sein et du poumon provoquent des métastases du squelette.

Les malades atteints souffrent de douleurs intenses. Lorsque la douleur devient intolérable, on administre souvent des analgésiques ou même des stupéfiants comme la morphine. En phase terminale, les RPT ostéotropes pourraient remplacer avantageusement les stupéfiants.

Les radionucléides les mieux adaptés à la thérapie osseuse sont ceux qui se désintègrent par émission bêta de moyenne énergie, c'est-à-dire comprise entre 1 et 2 MeV, lesquels se sont avérés efficaces car ils ne pénètrent que les quelques millimètres nécessaires du tissu malade sans trop affecter la moelle osseuse, considération de toute première importance lors de la préparation d'un nouveau RPT pour cette thérapie.

Outre le phosphore 32 et le strontium 89, plusieurs radionucléides se révèlent actuellement très intéressants pour le traitement du cancer du squelette; ce sont le samarium 153, le rhénium 186 et, accessoirement, l'holmium 166 et le dysprosium 165.

Le rhénium 186, le samarium 153, et plusieurs autres radionucléides ostéotropes peuvent être obtenus dans des réacteurs de recherche à flux neutronique moyen et intense, par irradiation de cibles convenables. Ces installations sont plutôt rares dans le monde en développement, mais il existe quand même des réacteurs de recherche à flux neutronique intense notamment en Indonésie, au Pérou, en Chine et en Inde.

Depuis quelques années, plusieurs composés ostéotropes à base de rhénium et de samarium sont à l'étude comme palliatifs des douleurs du squelette. Certains d'entre eux sont essayés cliniquement aux Etats-Unis, en Europe, en Chine, au Japon et en Australie. On constate que ces composés atténuent effectivement les douleurs causées par les métastases éparses du squelette, lorsqu'ils sont injectés à raison de 0,2 à 1,0 millicurie par kilogramme de poids du patient.

On a constaté que ce dosage était suffisant pour soulager la douleur sans trop porter atteinte à la moelle osseuse. D'après des études de myélotoxicité, il n'en résulte qu'une diminution temporaire du nombre des plaquettes, granulocytes et lymphocytes.

Les études connues signalent une atténuation notable de la douleur dans 60 à 80% des cas sur une période de 4 à 35 semaines. Une analgésie totale est observée dans 20% des cas. A part l'effet suppressor temporaire sur la moelle osseuse pendant deux à trois semaines, aucun autre effet secondaire toxique n'est signalé. Un complément d'étude est nécessaire pour confirmer ces résultats dans diverses situations oncologiques, ce qui permettra d'adapter les méthodes cliniques.

Des expériences sur des chiens souffrant de cancers primaires et métastatiques du squelette montrent que, dans 20% des cas environ, ce traitement peut également avoir des effets curatifs jusqu'à rémission totale. Une étude complémentaire sur des humains semble promettre une conclusion analogue. Si ces observations se confirment, la thérapie nucléaire ira de l'avant et complètera utilement les autres modes de traitement.

Capacités des pays en développement

Dans les pays en développement, il existe de nombreux réacteurs de recherche capables de produire des radionucléides à vocation radiopharmaceutique thérapeutique. En outre, de bonnes compétences y sont disponibles pour la production de radionucléides et de produits radiopharmaceutiques et l'équipement de laboratoire essentiel est en place.

Il semble donc que les pays en développement sont très bien armés pour tenter de produire eux-mêmes du rhénium et du samarium ainsi que leurs composés marqués destinés à la thérapie nucléaire, notamment ceux de ces composés qui sont administrés comme analgésiques en cas de métastases cancéreuses du squelette.

Il se peut que la difficulté de se procurer des matières cibles enrichies à un prix raisonnable pose un problème; aussi faudrait-il chercher à utiliser des matières cibles naturelles moins onéreuses et plus abondantes. Dans quelques pays, la faible puissance des réacteurs de recherche serait un inconvénient mais non un obstacle insurmontable.

C'est dans le contexte de toutes ces possibilités et options favorables que l'AIEA a lancé ses programmes de recherche coordonnée sur la production et les applications des produits radiopharmaceutiques à fins thérapeutiques. Grâce à cette approche coopérative, les pays intéressés pourront améliorer leurs moyens thérapeutiques nucléaires pour mieux soigner les malades.



Certains produits radiopharmaceutiques sont fréquemment utilisés pour la visualisation à des fins de diagnostic. D'autres sont étudiés comme agents thérapeutiques pour le traitement du cancer.
(Photo: Tech-Ops)