

Contribution aux exercices de prospective 2020-2030
Contribution to the 2020-2030 prospective reflection

Sciences Nucléaires et Vivant
Nuclear Science and Health

Description détaillée de la contribution
Detailed description of contribution

Titre : Approche Théranostique Elargie
Title : Extended Theranostic Approach

Prénom et nom de l'auteur principal ou correspondant : Férid Haddad

Affiliation de l'auteur principal ou correspondant : Laboratoire Subatech

E-mail de l'auteur principal ou correspondant : haddad@subatech.in2p3.fr

Prénoms, noms et affiliations des co-auteurs :

Ali Ouadi, IPHC

Gilles de France, GANIL

Gilles Montavon, subatech

Collaboration CERN-MEDICIS

Résumé (600 caractères max., incluant les espaces) :

Depuis quelques années, l'approche théranostique a émergé en médecine nucléaire. Elle consiste à élaborer conjointement les outils diagnostiques et thérapeutiques, par exemple en développant des paires de radionucléides $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$, ...

Nous souhaitons la prolonger en utilisant des triplets d'isotopes : imagerie/thérapie bas TEL/thérapie haut TEL. Pour cela, il est nécessaire d'étudier la production de radionucléides émetteurs α et Auger pour les hauts TEL et de poursuivre les études sur les isotopes de thérapie β et d'imagerie (notamment SPECT).

Indiquer les objectifs scientifiques (2 pages max. avec figures)

L'approche "théranostique" [1] consiste à développer conjointement les outils diagnostiques et thérapeutiques afin de pouvoir identifier les patients répondeurs à un certain traitement et adapter la dose prescrite pour une meilleure efficacité. Cette approche permet de personnaliser les traitements pour chaque patient afin d'améliorer les chances de guérison.

La médecine nucléaire, en utilisant la vectorisation et les propriétés de décroissance des isotopes, est particulièrement bien adaptée pour ce type d'approche. D'une part, la biologie a fait de très grands progrès ces dernières années sur l'identification de cibles présentes sur les cellules cancéreuses mais aussi sur la réalisation de vecteurs pour les cibler (peptides, anticorps, fragment d'anticorps, nanobodies ...). De très nombreux vecteurs sont disponibles pour des utilisations cliniques. D'autre part, en utilisant un isotope émetteur de photons ou de positons, on peut obtenir l'information diagnostique corps entier puis, en changeant cet isotope pour un émetteur d'électrons, faire la thérapie. Le choix judicieux des isotopes à appairer permet d'utiliser le même vecteur et ainsi d'assurer que ce que l'on voit lors du diagnostic est bien ce que l'on traite.

Un premier produit de la société Novartis/AAA a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans de nombreux pays dans le monde dont la France : le lutathera [2] marqué au lutétium-177 est utilisé pour le traitement des tumeurs neuro endocrines et son pendant diagnostique est le netspot marqué au gallium-68. D'autres produits sont en cours de validation pour le cancer de la prostate en utilisant un peptide anti-PSMA ou le cancer du pancréas avec un analogue de la neurotensine.

En 2016 une étude allemande [3] a montré l'intérêt d'utiliser l'actinium-225 (émetteur alpha) pour certains patients réfractaires au traitement à base de lutétium-177. En effet, pour augmenter l'efficacité de destruction des thérapies radioactives ciblées, il est possible d'utiliser des rayonnements de haut transfert linéique d'énergie comme les particules alpha ou les électrons Auger. Dans les deux cas, le parcours limité des radiations dans les tissus permet, grâce à un bon ciblage, de limiter l'impact sur les tissus sains environnants tout en permettant une destruction efficace des cellules ciblées.

Actuellement, au niveau international, un effort important est fait afin d'amener d'autres produits en clinique utilisant cette approche. La plupart des efforts réalisés dans le monde industriel et hospitalier portent sur l'utilisation du lutétium-177 pour la partie traitement et sur le gallium-68 pour la partie imagerie bien que ces 2 isotopes n'aient pas exactement les mêmes propriétés chimiques et des différences de période radioactive importantes (68mn pour le gallium-68 vs 6.65 j pour le lutétium-177), ce qui entraîne une différence de biodistribution. Il est donc intéressant de rechercher et d'étudier d'autres paires théranostiques d'intérêts. Il peut être pertinent d'ouvrir ces études à des triplets de radionucléides en ajoutant des isotopes à haut transfert linéique d'énergie comme les émetteurs alpha ou les émetteurs Auger.

Objectifs :

1- Paires théranostiques

Identifications et études (voies de production, ciblerie (solide/ liquide), radiochimie, production) de paires théranostiques d'intérêt médical. Il s'agit de rechercher et identifier des paires de radionucléides permettant le diagnostic/la thérapie.

- Pour les aspects diagnostics, compte tenu des progrès techniques réalisés ces dernières années, nous nous intéressons aux émetteurs de positons (permettant l'imagerie de tomographie par émission de positons) mais aussi aux émetteurs de photons dans la gamme d'énergie 80 keV-300 keV (permettant de réaliser l'imagerie de tomographie mono-photonique).
- Pour les aspects de thérapie, l'accent est mis sur les émetteurs bêta moins dont l'énergie moyenne d'émission n'est pas trop importante.

Parmi celles à l'étude, nous pouvons citer les paires cuivre-64/cuivre-67, scandium-44/scandium-47, scandium-43/scandium-47, les isotopes du terbium (terbium-152/terbium-161 et terbium-155/terbium-161) ...

2- Radiothérapie vectorisée à haut TLE

Il existe un nombre réduit d'émetteurs alpha d'intérêt médical, on peut citer par exemple l'actinium-225, le plomb-212, le radium-223, le bismuth-213, le terbium-149 et l'astate-211. Parmi eux, trois peuvent être produits en accélérateur : actinium-225, astate-211 et terbium-149. Dans tous les cas, les contraintes de production sont fortes et il est nécessaire de réaliser des études de productions et de cibleries spécifiques.

Les thérapies ciblées Auger sont encore plus spécifiques compte tenu du très faible parcours de ces électrons et il est nécessaire d'utiliser des vecteurs internalisant pour permettre aux électrons d'être le plus près possible du noyau cellulaire afin d'augmenter l'efficacité biologique. Cette technique en est encore à ses balbutiements et un travail important pour définir les meilleurs radioisotopes candidats doit être mené. Il est aussi nécessaire de réaliser des expériences de radiobiologie afin de mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre et ainsi permettre une meilleure efficacité des traitements. Des études ont débuté sur la production de ruthénium-97, rhénium-103 ...

Il est aussi possible d'utiliser l'approche théranostique en couplant des agents d'imagerie et des émetteurs de radiation de haut TEL comme la paire terbium-152/terbium-149 ou plomb-203/plomb-212, ...

3- Etudes des propriétés chimiques des radionucléides

Pour certains radionucléides, les données chimiques sont insuffisantes. C'est le cas par exemple de l'astate-211 qui a une période de 7,2 heures (l'isotope de l'astate ayant la durée de vie la plus longue est l'astate-210 avec un $T_{1/2}$ de l'ordre de 8h). Un programme extensif doit être mené pour améliorer notre compréhension de ces propriétés qui ont un impact sur la séparation chimique nécessaire pour obtenir la pureté voulue mais aussi sur le radiomarquage pour accrocher l'isotope au vecteur. On peut aussi avoir des effets de radiolyse importants qui peuvent modifier les propriétés de nos composés. Ces différents éléments doivent être étudiés en détail (Subatech, ARRONAX, GANIL, CRCINA).

Liens avec des projets existants et/ou futurs :

- Le labex IRON a été reconduit en 2019 pour 5 ans. Un des objectifs est d'accompagner les études sur l'astate-211 notamment sur ces propriétés chimiques (Subatech, CEISAM, CRCINA, ARRONAX). Un autre consiste à étudier les différentes voies de production du cuivre-67 avec des cibles solides ou liquides et différentes combinaisons cible/projectile (IPHC, Subatech, ARRONAX).
- L'ANR ROASTA étudie différentes méthodes de radiomarquage de l'astate-211 (Subatech, CRCINA, CEISAM)
- L'ANR REPARE obtenue en 2019 a pour objectifs d'étudier les différentes voies de production de l'astate-211 : voie directe avec un faisceau de particules alpha ou voie indirecte avec un faisceau de lithium. Il s'agit aussi d'explorer différents types de cibles : solide ou liquide
- Le projet MEDICIS@CERN a pour objectif de produire les isotopes du terbium en utilisant la séparation en masse pour obtenir une pureté suffisante des produits finaux. Les cibles traitées sont soit celles irradiées sur l'arrêt faisceau de ISOLDE soit celles obtenues par irradiation à l'ILL ou à ARRONAX (CERN MEDICIS, ARRONAX, ILL, Subatech).

Bibliographie:

- [1] S.C. Srivastava. "A Bridge not too Far: Personalized Medicine with the use of Theragnostic Radiopharmaceuticals". In: Journal of Postgraduate Medicine, Education and Research 47.1 (2013), pp. 31–46. DOI: 10.5005/jp- journals-10028-1054.
- [2] <https://euhcp.lutathera.com/>
- [3] C. Kratochwil et al, J Nucl Med 2016; 57:1941–1944, DOI: 10.2967/jnumed.116.178673

**Merci de renvoyer ce document à PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR avant le
1er novembre 2019**

**Please send this document to PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR before
november 1st, 2019**