

La révolution de la médecine nucléaire au XXI^{ème} siècle

A propos de l'auteur

Guy Turquet de Beauregard

Président honoraire de Nuclear Medicine Europe

Résumé

- **Révolution Théranostique** : La médecine nucléaire a progressé grâce aux théranostics, en utilisant le même vecteur biologique à la fois pour le diagnostic et la thérapie du cancer, avec différents traceurs radioactifs.
- **Avancées Clés en Médecine Nucléaire** : Les progrès en biologie moléculaire, en production de radioéléments, en imagerie optimisée par l'IA et en caméras hybrides ont inauguré une nouvelle ère de précision dans les diagnostics et traitements en médecine nucléaire.
- **Succès dans le Traitement du Cancer** : La médecine nucléaire a montré des résultats prometteurs dans le traitement de cancers comme celui de la prostate, attirant d'importants investissements et élargissant la recherche en oncologie.
- **Défis** : La médecine nucléaire fait face à des obstacles logistiques et réglementaires, notamment la production complexe de radiopharmaceutiques, une durée de vie courte, et des processus de remboursement opaques.

La célèbre revue *Nature* a publié récemment plusieurs articles de revue indiquant en quoi la médecine nucléaire (MN) offrait une nouvelle voie pour le traitement du cancer.

L'objet du présent article est d'expliquer comment et pourquoi cette discipline datant de 1940 renaît avec une nouvelle révolution pour la médecine, en particulier grâce à la théranostique**, une méthode particulière qui utilise un même vecteur biologique, tant pour le diagnostic par imagerie que pour la thérapie, mais avec des radioéléments différents.

Le rôle unique du couple biologie- physique nucléaire

Le principe de la médecine nucléaire repose sur la substitution d'un isotope stable (par ex. l'Iode 127) par son isotope radioactif (par ex. l'Iode 131), appelé traceur, et ce, au sein d'une molécule chimiquement ou biologiquement spécifique d'une pathologie (par ex. une protéine ou un anticorps), molécule qui est appelée le vecteur. L'association du vecteur et du traceur forme un médicament radiopharmaceutique. Après injection de celui-ci au patient, les rayonnements émis par cet atome radioactif permettent, soit de réaliser un diagnostic par une image tomographique en 3D (au moyen du rayonnement gamma émis par le traceur), soit de soigner par une radiothérapie interne, dite vectorisée, en utilisant un rayonnement agressif ciblant les cellules malignes (par ex. le rayonnement d'électrons beta sur une cellule cancéreuse).

Ainsi, l'aspect unique de la recherche en médecine nucléaire requiert à la fois la maîtrise de la biologie moléculaire ou cellulaire la plus récente, et de la physique nucléaire pour le choix et la production des radioéléments comme traceurs.

En 2023, près de 2 millions de procédures de MN ont été réalisées en France, 50 millions dans le monde, 90% le sont pour le diagnostic par imagerie et 10% pour la radiothérapie interne. Si les principales applications en MN sont la cancérologie à plus de 50% et la cardiologie à environ 40%, la MN couvre plus de 100 indications autour du métabolisme y compris en neurologie.

Les facteurs nouveaux de la renaissance en médecine nucléaire

L'avancée majeure de la MN est liée à la concomitance récente de 4 facteurs :

- Les avancées actuelles de la biologie moléculaire et cellulaire offrent aujourd'hui une gamme exceptionnelle de molécules pour de nouveaux vecteurs bien spécifiques et tropistiques d'une pathologie (anticorps, peptides ou protéines),
- La recherche active de nouveaux radioéléments a progressé, en particulier pour la radiothérapie interne vectorisée, grâce à de nouveaux moyens pour leur production à grande échelle (réacteurs et cyclotrons),
- L'informatique rapide et l'intelligence artificielle permettent, dès à présent, d'améliorer considérablement la productivité des durées des diagnostics d'imagerie, la fiabilité des procédures d'imagerie NM et la R&D associée,
- L'apparition des caméras hybrides associant une imagerie simultanée par la même caméra, au moyen d'un scanner X et d'un tomographe 3D par émission gamma, a été un progrès considérable pour les médecins nucléaires et les radiologues. Ces caméras offrent une

image morphologique précise avec le scanner et une image fonctionnelle et métabolique avec la MN. C'est le cas de plus de 200 caméras appelées PET scan* en France qui offrent, désormais en routine, un outil de diagnostic unique pour les oncologues.

Cas emblématique d'application de la théranostique à la prostate

L'ouverture offerte par la théranostique est aujourd'hui illustrée dans le traitement de certains cancers comme récemment pour le traitement du cancer de la prostate.

On le voit sur l'image ci-après qui représente en « a » une image tomographique PET scan* d'un patient en suivi de son cancer de la prostate avec de multiples métastases. Le vecteur biologique pour l'imagerie est un anticorps d'une protéine membranaire surexprimée par les cellules prostatiques (PSMA). Le traceur radioactif, qui lui est associé, est le Gallium 68, émetteur de rayonnement gamma. L'image « b » est une tomographie PET scan* équivalente après 4 mois de radiothérapie interne utilisant le même vecteur biologique (PSMA), mais marqué avec le traceur radioactif Lutétium 177. On constate en « b » la disparition des métastases par radiothérapie des électrons beta émis par le Lutétium 177.

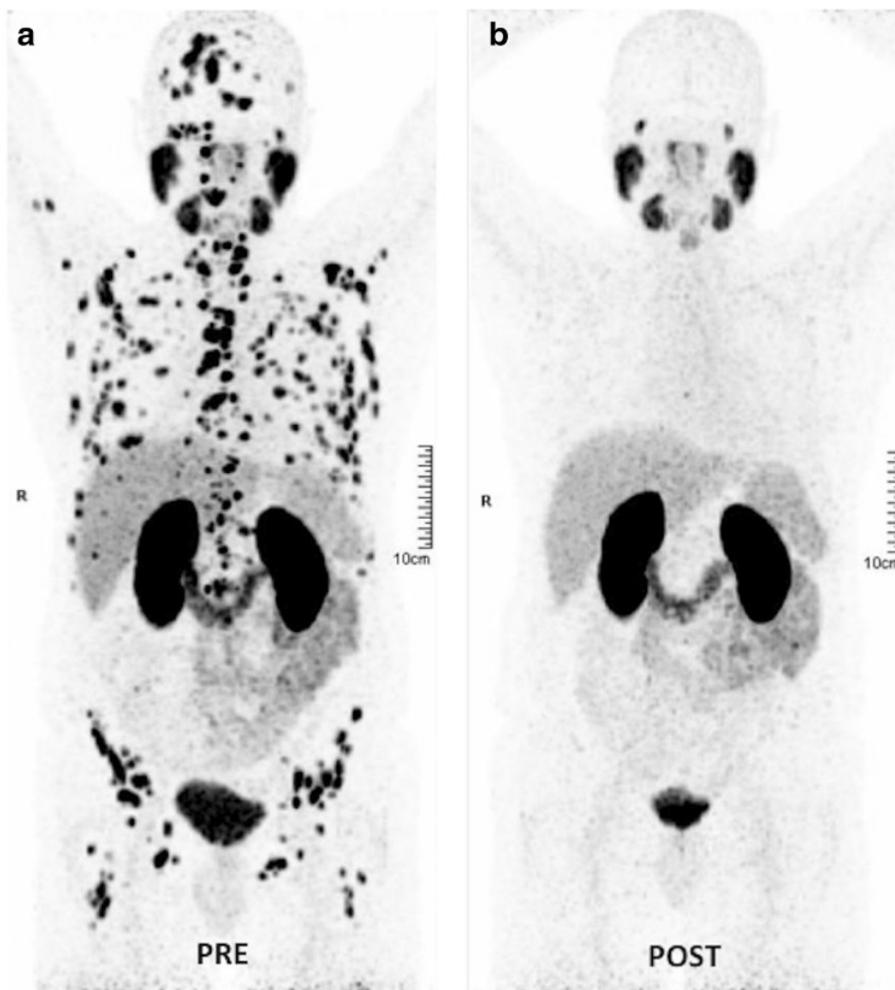


Fig. 11 Theranostic in oncology with PSMA. ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy in a 67-year-old man with metastatic castration-resistant prostate cancer. **a** Pretherapy. PET image evidenced a diffuse metastatic involvement. PSA value 50 ng/ml. **b** 4 months following the treatment with ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy (8000 MBq), PET showed a complete metabolic response. PSA value 0 ng/ml

Le succès de deux traitements (pour la prostate et les tumeurs neuroendocrines) a ainsi poussé la « big pharma » à investir dans la MN : cinq acquisitions ont été conclues pour plus de 10 milliards \$ depuis un an. En dehors des radiopharmaceutiques possédant déjà une AMM (8 en radiothérapie interne et plus de 30 pour l'imagerie de MN), il y a actuellement, dans le monde, une vingtaine de traitements en cours de développement, uniquement pour l'oncologie.

La médecine nucléaire ou l'innovation confrontée au conservatisme

L'exemple de la théranostique cité ci-dessus révèle les atouts, mais aussi les contraintes de la médecine nucléaire.

Ses avantages, outre son efficacité, sont la simplicité du protocole de traitement (typiquement 6 injections en 8 mois) avec une toxicité réduite, ces deux aspects entraînant une meilleure qualité de vie pour le patient par rapport aux autres traitements classiques.

Ses handicaps sont de deux types. Les uns, opérationnels, résident dans la complexité de la production des radiopharmaceutiques et dans la logistique de distribution (en raison de la radioactivité et de sa rapide décroissance). Les autres, organisationnels, se révèlent à l'hôpital dans la nécessaire, mais exigeante, coordination multidisciplinaire entre les services d'oncologie, de médecine nucléaire et de radiologie. S'ajoute enfin, le fait que le médicament radiopharmaceutique, non stockable ayant une très courte durée de vie, ne passe pas par la pharmacie centrale de l'hôpital et donc, ne suit pas sa gestion habituelle. Ainsi, historiquement les remboursements en médecine nucléaire, en Europe, portent généralement sur la procédure globale de MN elle-même, et non, comme d'habitude, d'un côté sur le médicament seul, et de l'autre sur l'acte

thérapeutique. La négociation économique du remboursement en ressort très « opaque » au détriment du radiopharmaceutique et donc de la R&D.

Plus généralement, les nombreuses réglementations et procédures bien établies pour le médicament non-radioactif doivent être adaptées aux spécificités de la MN pour un déploiement plus large de son potentiel.

* PET scan : technique d'imagerie pour réaliser simultanément, une tomographie 3D utilisant l'émission de positrons (image fonctionnelle) d'un traceur radioactif et le rayonnement d'un scanner à rayons X (image morphologique).

** Théranostique : néologisme désignant le couple thérapie-diagnostique

References

- Precision radiation opens a new window on cancer therapy, Melanie Senior, Nature biotechnology, 12 June 2024
- How clinical imaging can assess cancer biology, García-Figueiras et al. Insights into Imaging (2019), Nature
- Radiotheranostics Global Market and Future Developments, AkramAl-Ibraheem et al, Semin NuclMed00:1-12 © 2024 Elsevier Inc.