



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ENVIRONNEMENTALE

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Personne morale de droit public placée sous la protection du Président de la République

« Médicaments radiopharmaceutiques d'aujourd'hui et de demain »

Séance thématique

Mercredi 17 mai 2017 de 14 h 00 à 17 h 00

Salle des Actes

Faculté de Pharmacie de Paris

Université Paris Descartes

4 avenue de l'Observatoire Paris 75006

Programme

- 14 h 00 **Ouverture de la séance par Claude VIGNERON**, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*
- 14 h 05 **Remise du Prix de la Pharmacie Francophone 2016** à Yvette RAKOTOBÉ, *Lauréate 2016*
- 14 h 15 **Introduction par le Doyen Jean-Michel SCHERRMANN**, *membre de l'Académie nationale de Pharmacie* et **Claude MONNERET**, *Président Honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie*
- 14 h 25 « **Les médicaments radiopharmaceutiques : généralités, aspects réglementaires et techniques** »
Joël GUILLEMAIN, *membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

Selon l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP) on entend par médicament radiopharmaceutique tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un (ou plusieurs) isotope(s) radioactif(s), dénommés radionucléide(s), incorporé(s) à des fins médicales.

Les radiopharmaceutiques sont utilisés en médecine nucléaire sous la forme :

- de spécialités pharmaceutiques prêtes à l'emploi ;
- de préparations réalisées à partir de trousseaux, précurseurs, générateurs.

Destinés à être administrés par voie parentérale, orale ou pulmonaire, ils se présentent sous une forme chimique simple, ou liés à des vecteurs spécifiques d'un organe, d'une fonction physiologique ou d'une pathologie : molécules organiques, anticorps monoclonaux, cellules sanguines, particules (colloïdes, microsphères)...

Selon les propriétés physiques de l'isotope (en particulier le type de rayonnement), le médicament radiopharmaceutique sera prescrit dans un but diagnostique (émetteurs γ ou β^+) ou thérapeutique (β^- ou α).

Du fait de leur nature radioactive, les radiopharmaceutiques sont soumis à une double réglementation, celle des médicaments et celle des radioéléments, avec pour conséquence un double référentiel législatif, réglementaire et normatif, ainsi que des contraintes spécifiques à toutes les étapes de leur circuit.

Dans ce cadre, l'Arrêté du 1^{er} décembre 2003 définit les qualifications et la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers (JO du 30/01/2004).

- 14 h 55 « **Radionucléides innovants pouvant être produits par le cyclotron d'Arronax** »
Cécile BOURDEAU, *Radiopharmacien, Responsable Production, Responsable Assurance Qualité, ARRONAX, Saint-Herblain*

Le cyclotron ARRONAX est un groupement d'intérêt public (www.cyclotron-nantes.fr). ARRONAX signifie « Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et en Oncologie à Nantes-Atlantique ». Pour pouvoir accomplir ses

différentes missions, le cyclotron ARRONAX est doté d'un accélérateur pouvant accélérer différents types de particules (alphas, protons, deutons,...) à de très hautes énergies permettant d'irradier des cibles non radioactives afin de produire différents isotopes radioactifs d'intérêt en médecine nucléaire.

L'une des missions du cyclotron ARRONAX est de produire des radionucléides innovants pour la médecine nucléaire ou l'industrie pour l'imagerie et la thérapie. Les trois principaux radionucléides innovants produits sont le ^{82}Sr , le ^{64}Cu et le ^{211}At . Le strontium-82 ($T_{1/2} = 25,5$ jours), est l'élément père du générateur $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ utilisé en médecine nucléaire en essai clinique en Europe. Le cuivre-64 est un isotope radioactif émetteur de positons de demi-vie relativement longue ($T_{1/2} = 12,7$ heures) permettant de visualiser différents processus oncologiques inaccessibles par le fluor-18 et le gallium-68. Et enfin l'astate-211 ($T_{1/2} = 7,2$ heures) qui est un élément radioactif émetteur de particules alpha utilisable pour la radio-immunothérapie alpha ou la radiopeptide thérapie alpha. D'autres radionucléides innovants tels que $^{44\text{m}/44}\text{Sc}$, ^{47}Sc et ^{67}Cu sont en cours de développement à ARRONAX.

15 h 25 « **Radiochimie des radionucléides innovants pour des applications théranostiques** »

Amaury DU MOULINET D'HARDEMARE, Assistant professeur, Université Joseph Fourier, Professeur à l'Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires, Grenoble

Les techniques de production et de purification des radionucléides sont en constante progression et permettent de disposer d'une variété croissante d'émetteurs tant pour l'imagerie SPECT ou PET que pour la *béta*-thérapie ou l'*alpha*-thérapie. Cette diversité de radionucléides est à l'origine du développement des radiopharmaceutiques en théranostic qui, pour une même molécule vectrice, met en jeux alternativement *deux radioisotopes métalliques chimiquement différents* dédiés soit à l'imagerie (PET ou SPECT), soit à la thérapie (\square^{\square} ou \square). Ces différences chimiques ont des répercussions quant au choix de la structure qui permet la séquestration (la « complexation ») optimale *in vivo*, c'est-à-dire sans observer de transchélation ou de libération du radionucléide métallique. Cette communication décrit ainsi les radionucléides métalliques actuellement les plus prometteurs et aborde leurs propriétés physicochimiques principales comme les rayons ioniques, l'appartenance aux métaux « durs », qui permettent d'orienter le choix des systèmes de complexation (ou ligands) les plus efficaces. L'adéquation de principaux ligands avec les cations des métaux envisagés (M^{x+}) est un facteur clé des applications radiopharmaceutiques, discuté ici en termes de structure des ligands, de stabilité des complexes formés (quantifiée notamment par la constante de stabilité K_s) et d'efficacité globale de complexation avec le pM ($-\log[\text{M}^{x+}]_{\text{résiduel}}$). Les conditions d'obtentions au niveau des traceurs des complexes radiopharmaceutiques sont enfin explicitées. Quelques perspectives théranostiques concluent cette communication.

15 h 55 « **Aspects de dosimétrie patient et/ou conseil de radioprotection à donner au patient et à son entourage** »

Bernard AUBERT,

La médecine nucléaire (MN) regroupe deux types d'applications : diagnostiques, de loin les plus importantes, et thérapeutiques. Les radiopharmaceutiques administrés au patient se répartissent dans l'organisme et déposent l'énergie émise (rayonnements gamma, bêta ou plus rarement alpha) principalement dans la cible (organe ou tumeur) mais également dans différents tissus plus ou moins radiosensibles (moelle, reins, ...). Une évaluation dosimétrique aussi précise que possible est donc indispensable afin d'évaluer l'exposition du patient et assurer sa radioprotection sur la base des deux principes de justification et d'optimisation.

Le diagnostic est pratiqué dans environ 200 services et répond aux mêmes contraintes que la radiologie, à savoir une dose au patient aussi faible que possible pour réaliser l'examen afin de se limiter aux effets stochastiques. En pratique la dose aux organes est de quelques mGy. Mais récemment s'est rajoutée la contribution des scanners effectués en complément pour certains examens de MN qui se situe aux alentours de 10 mGy.

La thérapie, appelée encore radiothérapie interne vectorisée (RIV) est pratiquée dans environ cinquante des 200 services de MN. Elle vise à délivrer à la tumeur une dose suffisante (plusieurs dizaines de grays) pour l'éradiquer au travers des effets déterministes. Les activités élevées administrées peuvent nécessiter l'hospitalisation du patient dans des structures dédiées.

Longtemps basée sur les émetteurs gamma pour le diagnostic et bêta pour la thérapie, la MN s'est développée ces dernières années respectivement avec l'utilisation d'émetteurs de positons (fluor 18) et d'émetteurs alpha (radium 223).

16 h 25 « **Le Théranostic : visualiser pour mieux traiter le cancer** »

Niklaus SCHAEFER, Lausanne

L'oncologie moderne fait que l'on passe d'une chimiothérapie antiproliférative non spécifique à un traitement immunitaire ciblé. En raison de ce changement, il est d'avantage nécessaire de comprendre la cible et sa distribution. L'intérêt de la médecine nucléaire est qu'elle a la possibilité unique d'utiliser des traceurs pour l'imagerie diagnostique et des traceurs à visée thérapeutique. Ces traceurs sont fixés soit à un isotope diagnostique en SPECT ou

PET/CT afin d'évaluer la cible soit un isotope thérapeutique afin de traiter cette cible. Cette approche en médecine nucléaire est ce que l'on appelle le théranostic. Le théranostic s'applique notamment dans le domaine de l'imagerie et du traitement des pathologies thyroïdiennes où l'iode-123 permet l'imagerie et l'iode-131 la thérapeutique. Actuellement, le théranostic a nettement évolué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines avec l'utilisation du couple Ga68/Lu177-Dotatate ou dans le traitement du cancer prostatique avec l'utilisation du couple Ga68/Lu177-PSMA. D'autres études sont en cours notamment dans l'utilisation des peptides dans d'autres maladies.

Une autre application importante du théranostic est qu'elle s'inscrit dans le domaine de l'immunothérapie oncologique moderne.

Bien que beaucoup de progrès aient été réalisés, le nombre de patients répondeurs sur le long terme dans une population non sélectionnée reste toujours faible.

Un facteur important est la barrière immunologique du microenvironnement tumoral.

L'activité anti-immunitaire de nombreux types de cellules comme l'endothélium, les péricytes, les macrophages alternativement activés, les fibroblastes associés au cancer, les cellules T régulatrices et d'autres font obstacles à la réponse immunitaire adaptative pour induire de façon active une réponse immunitaire solide. En utilisant le principe du théranostic, nous avons la possibilité unique d'imager la cible en utilisant des marqueurs d'imagerie diagnostique, de moduler la cible en utilisant l'endoradiothérapie à faible dose ou de détruire la cible en utilisant la radiothérapie interne vectorisée à haute dose. Ainsi, nous croyons fortement en l'important potentiel du théranostic en tant que complément de l'oncologie moderne.

Conclusions par Claude MONNERET

Clôture par Claude VIGNERON, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*