

Ciblage des récepteurs de la somatostatine en médecine nucléaire

1. Généralités en médecine nucléaire

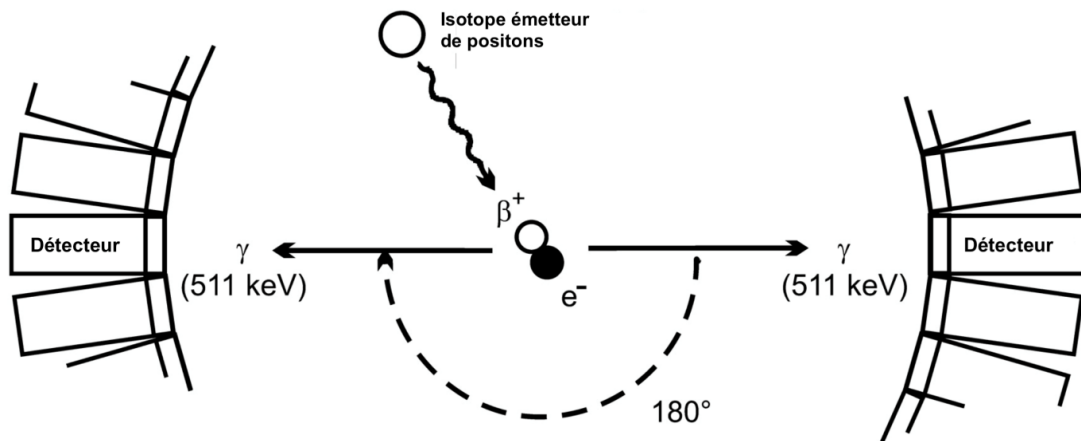
La médecine nucléaire consiste en l'utilisation de radioéléments (source non scellées) à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Les médicaments radiopharmaceutiques (MRP) sont composés d'un isotope radioactif couplé à une molécule vectrice. Le vecteur est sélectionné pour ses propriétés d'accumulations sélectives au niveau de la cible. L'utilisation à des fins diagnostiques ou thérapeutiques dépend du type de rayonnement émis par le radionucléide.

a) Principe de la tomoscintigraphie par émission de positons (TEP)

La tomographie par émission de positons (TEP) est une modalité d'imagerie médicale qui mesure la distribution tridimensionnelle d'une molécule vectrice marquée par un émetteur de positons. L'acquisition est réalisée par un ensemble de détecteurs répartis autour du patient. Les détecteurs (en couronne) sont constitués d'un scintillateur qui est choisi en fonction de

nombreuses propriétés, pour améliorer l'efficacité et le rapport signal sur bruit. Le circuit de coïncidences mesure les deux photons gamma de 511 keV émis dans des directions opposées qui résultent de l'annihilation du positon-électron. Les photons gamma sont plus pénétrants que les positons permettant de recueillir leur signal sur les détecteurs (Figure 4). Les coupes sont reconstruites par des algorithmes. La correction des phénomènes physiques fournit une image représentative de la distribution du traceur (49).

Figure 4 : Émission de positon, annihilation et détection en coïncidence des photons.



(1) Les isotopes émetteurs de positons

Les isotopes émetteurs de positons sont définis par leurs propriétés physiques et leur période radioactive. La production des isotopes s'effectue dans un cyclotron, qui est un accélérateur de particules. La plupart des services de Médecine Nucléaire ne possèdent pas de cyclotron dans l'enceinte de l'hôpital. Cette limite conditionne l'accessibilité aux isotopes émetteurs de positons. Ils sont répartis en plusieurs groupes en fonction de leur période radioactive. Nous distinguons les isotopes à période courte, l'oxygène 15, l'azote 13 et le carbone 11 de périodes respectives de 2, 10 et 20 minutes. Ces isotopes, constitutifs de l'ensemble des composés biologiques, permettent de réaliser des marquages efficaces pour un grand nombre de molécules. Compte tenu de cette courte durée de vie, la production des isotopes et la synthèse du traceur doivent être réalisées rapidement, et à proximité immédiate du lieu de réalisation des examens TEP (50).

En médecine nucléaire, l'émetteur de positon par excellence, le plus utilisé, est le Fluor-18 (^{18}F) puisqu'il possède des caractéristiques radiophysiques et chimiques intéressantes (équivalent d'un groupement hydroxyl). Cet isotope à durée de vie plus longue (110 minutes) permet une production et une synthèse du radiotraceur à plusieurs kilomètres de son lieu d'utilisation. Le fluorodésoxyglucose ou ^{18}F -FDG, analogue du glucose, est actuellement le MRP le plus largement employé dans les centres TEP cliniques.

Il existe un dernier groupe d'isotopes pouvant être adapté à la routine clinique, issus de générateurs isotopiques de longues périodes. Un des plus utilisé est le ^{68}Ga dont la période est de 68 minutes issue du ^{68}Ge de période de 271 jours. Cet isotope père est produit via un cyclotron. Dans le générateur, il y a séparation chimique du radionucléide fils et du père. L'intérêt est la disponibilité directement sur site de ces générateurs. Le marquage des peptides au ^{68}Ga via un chélateur est relativement facile et permet la synthèse du médicament radiopharmaceutique directement au sein du service.

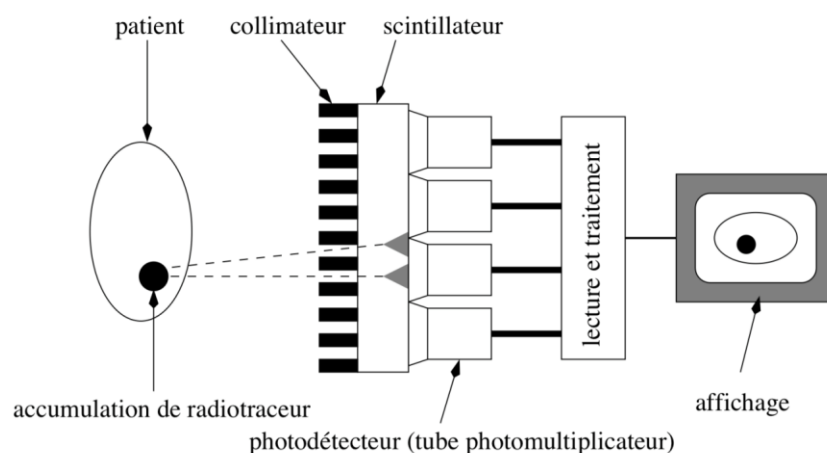
Lors de la désintégration de ces isotopes vers un état stable, ils émettent un positon. Le positon parcourt quelques millimètres dans les tissus. Il perd toute son énergie. Quand il est au repos, il interagit avec un électron du milieu aboutissant à la réaction d'annihilation.

Le libre parcours moyen du positon dépend de son énergie cinétique. L'énergie cinétique maximale du positon issu de la désintégration du ^{18}F est de 635 KeV soit un libre parcours moyen dans l'eau de 0,6 mm versus 3,1 mm pour le ^{68}Ga (E_{max} de son positon 1899 KeV).

b) Principe de la tomoscintigraphie par émission monophotonique (TEMP)

De façon similaire à la TEP, les rayonnements détectés sont des photons gamma en TEMP. La gamma caméra est composée de deux entités : le collimateur et le détecteur (Figure 5). Le collimateur est une galette de plomb, tungstène ou autres métaux à numéro atomique élevé percé de trou. Ces trous cylindriques permettent de sélectionner la direction des photons incidents pour établir une correspondance entre lieu d'émission et de détection. Seuls les photons arrivant avec un angle particulier au collimateur pourront interagir avec le scintillateur pour in fine former une image. Il existe plusieurs formes de collimateur, plusieurs diamètres de trous et de septa.

Figure 5 : Principe de la gamma-caméra



La gamma-caméra peut être fixe et effectuer des images en 2D. Elle peut également réaliser des imageries statiques successives avec des angles de vue différents sur 360°. Cette technique de tomoscintigraphie permet de réaliser des coupes transversales, frontales, sagittales et des reconstructions en 3D.

A ce jour, la TEP et la TEMP sont couplées à un scanner réalisé de façon séquentielle et non concomitante aux imageries de médecine nucléaire. Le scanner est à visée essentiellement localisatrice et permet la génération d'une carte de coefficients d'atténuation pour des photons de 511 keV en TEP. Cela permet de corriger de l'atténuation des tissus les images d'émission. Les données de la TEP ou de la TEMP peuvent également être recalées et fusionnées à l'IRM dans un second temps. En France, certains centres sont dotés de la technologie TEP couplée à une IRM avec acquisition en simultanée.

(1) Les isotopes émetteurs de photons gamma

L'émetteur de photon gamma le plus utilisé au monde est le technétium-99m métastable, sa demi-vie est de 6 heures, son pic énergétique se situe aux alentours de 140 KeV. Il est produit via un générateur de molybdène-99/technétium-99m métastable qui est livré chaque semaine dans les services de médecine nucléaire. Le molybdène-99 est produit par la réaction de fission de l'uranium-235 comme d'autres émetteurs tels que l'iode-123 ou l'indium-111. Ces deux derniers radiotraceurs sont livrés le jour de leur utilisation. Cela implique une gestion particulière des commandes avec très peu de flexibilité sur l'ajout d'examen non programmé.

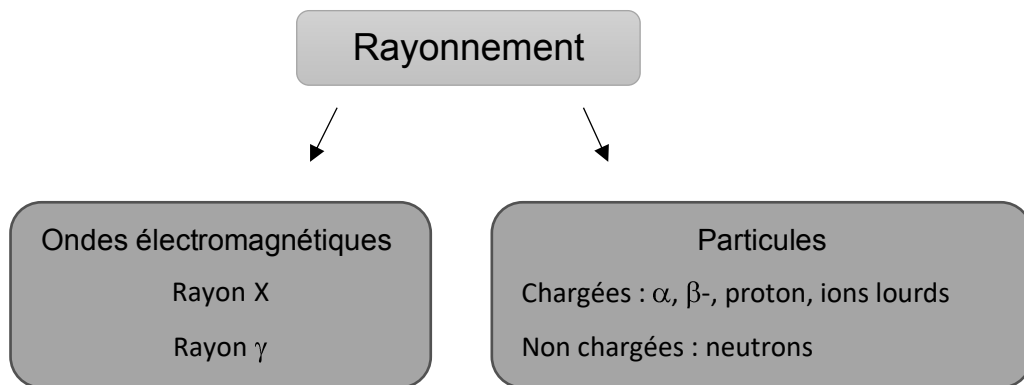
c) Principe de la radiothérapie interne vectorisée (RIV)

La radiothérapie interne vectorisée consiste à administrer un MRP (médicament radiopharmaceutique) généralement par voie intraveineuse ou orale. L'activité administrée est le plus souvent standardisée et non adaptée à chaque patient. De façon similaire au MRP à visée diagnostique, le MRP à visée thérapeutique est composé d'une molécule vectrice et d'un isotope radioactif. La molécule vectrice peut être un anticorps, un peptide, une molécule de synthèse. Une des caractéristiques indispensables du vecteur est sa grande affinité pour la cellule cible lui permettant une rétention durable. Les isotopes radioactifs à visée thérapeutique ont pour caractéristique l'émission de particules ayant une grande pénétration dans la matière. Actuellement en clinique, ce sont les émetteurs β^- les plus utilisés, mais les particules α sont également prometteuses.

(1) Interaction rayonnement-matière

L'interaction, c'est le transfert d'énergie du rayonnement incident au milieu. Les effets d'une irradiation dépendent des ionisations et des excitations des atomes le long des trajectoires des particules ionisantes. Un rayonnement particulaire ou électromagnétique est ionisant (directement ou indirectement) s'il est susceptible d'arracher des électrons à la matière (Figure 6). Durant le transfert d'énergie, il y a trois aspects à considérer : le mécanisme intrinsèque de l'interaction (effet photoélectrique, effet Compton, création de paires), la conséquence sur la particule (les ralentissements aboutissant à son arrêt) et la conséquence sur le milieu (l'énergie déposée). Nous allons nous focaliser sur le dernier aspect c'est à dire sur l'effet sur le milieu.

Figure 6 : Classifications des rayonnements ionisants



(a) Transfert d'énergie linéique

Lorsque nous nous intéressons au milieu absorbant, nous utilisons la notion de transfert linéique d'énergie (TLE). Il s'agit de l'énergie moyenne déposée localement (ionisation-excitation) au milieu absorbant par une particule d'énergie spécifiée qui traverse une distance donnée dans le milieu exprimé en $\text{KeV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$.

Contrairement aux particules chargées (électron, positon, alpha), les photons ne sont pas directement ionisants. C'est le transfert d'une partie de leur énergie aux particules chargées qui secondairement vont déposer leur énergie par ionisation et excitation dans la matière.

Le TLE reflète et permet de quantifier la densité d'ionisation d'une particule donnée d'énergie connue, et de ce fait, la capacité à produire des dommages biologiques. En radiobiologie, les rayonnements ionisants sont classés en rayonnement de bas TLE (quelques $\text{KeV}/\mu\text{m}$) à faible densité d'ionisation et en rayonnement de haut TLE (de vingt jusqu'à plusieurs centaines de $\text{KeV}/\mu\text{m}$) à forte densité d'ionisation le long du trajet de la particule (particule alpha) (Tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques générales des différents rayonnements étudié en RIV

Rayonnements	Emin-Emax	Intervalle	TLE
Particules α	5-9 MeV	40-100 μm	80 KeV/ μm
Rayonnements β -	50-2300 KeV	0.05-12 μm	0.2 KeV/ μm
Électrons Auger	eV-KeV	2-500 nm	4-26 KeV/ μm

(b) Particule β -

Cet électron à vitesse élevée parcourt quelques mètres dans l'air, et est arrêté par du plexiglas. Son TLE est faible, il est de 0,2 KeV/ μm (51). Les radioisotopes de haute énergie tels que le ^{188}Re et ^{90}Y sont appropriés pour traiter des tumeurs volumineuses. Les radioisotopes de faible à moyenne énergie sont plutôt appropriés pour les petites tumeurs ou les métastases (Tableau 6) (51).

Tableau 6 : Principaux radioisotopes utilisé en radiothérapie interne vectorisée

Isotope	Demi-vie	Énergie (MeV)
^{67}Cu	61.9 heures	0.57
^{90}Y	2.67 jours	2.28
^{131}I	8.02 jours	0.61
^{177}Lu	6.7 jours	0.50
^{188}Re	17 heures	2.13

(c) Particule α

Cette particule est facilement stoppée et ne parcourt que quelques centimètres dans l'air. Son TLE est très élevé, entre 80 et 100 KeV/ μm . Ces propriétés sont appropriées pour traiter des très petites tumeurs (Tableau 7) (51).

Tableau 7 : Principaux radio-isotopes émetteurs de particule α utilisés en radiothérapie interne vectorisée

Isotope	Demi-vie	Énergie (MeV)
^{211}At	7.2 heures	6.79
^{212}Bi	60.6 minutes	7.80
^{225}Ac	10 jours	6.83

(d) Les électrons Auger

Cette émission est le produit du phénomène de capture électronique. Le noyau instable capture un électron gravitant à proximité, sur une orbitale électronique proche. La capture d'un électron crée une nouvelle lacune sur une autre orbitale, le phénomène se répète jusqu'à la couche électronique la plus externe. Chacune des transitions électroniques s'accompagne

d'une émission d'un photon X qui va arracher un électron des couches électroniques externes de l'atome, c'est l'émission d'un électron Auger. On compte environ 5 à 30 émissions d'électron Auger par désintégration. Leur TLE est assez élevé soit 4 à 25 KeV/ μm , leur parcours est très faible, de l'ordre de quelques nm (51).

Un des isotopes utilisant ce phénomène est l'Indium 111 qui, historiquement, a été le premier isotope couplé aux analogues peptidiques de la somatostatine à visée diagnostique et thérapeutique.

(2) Radiobiologie

La radiobiologie correspond à l'étude des effets biologiques secondaires aux rayonnements ionisants. Il est décrit chronologiquement 5 phases successives aboutissant à la création de dommages biologiques (*Figure 7*).

Les processus primaires, « physiques », extrêmement rapides se produisent à $10^{-19} < t < 10^{-15}$ s. Ils correspondent à l'ionisation-excitation directement de molécules d'ADN (effets directs, plus rares) ou plus fréquemment de l' H_2O .

Vient ensuite une étape « physico-chimique », $10^{-15} < t < 10^{-12}$ s, où les produits de l'interaction atteignent la température du milieu, le phénomène de thermalisation aboutit à la formation de produits radicalaires tel que l' OH° et H° . La radiolyse de l'eau produit également des espèces non radicalaires telles que le peroxydes d'hydrogène H_2O_2 . Il s'agit d'une espèce réactive de l'oxygène très délétère pour les cibles biologiques.

Entre $10^{-12} < t < 10^{-6}$ s, phase « chimique », où les différentes espèces diffusent et réagissent entre elles (entre radicaux-radicaux). S'ensuit une phase « biochimique » où les produits de radiolyse de l'eau causent des changements biochimiques de la molécule d'ADN. Ces processus sont appelés effets indirects.

La réaction biochimique est à l'origine d'altérations moléculaires touchant l'ADN (cassure simple ou double brin, modification des bases, pontage ADN-ADN, pontage ADN-protéine), la membrane et les protéines (*Figure 8*) (52).

Figure 7 : Chronologie des événements radio-induits

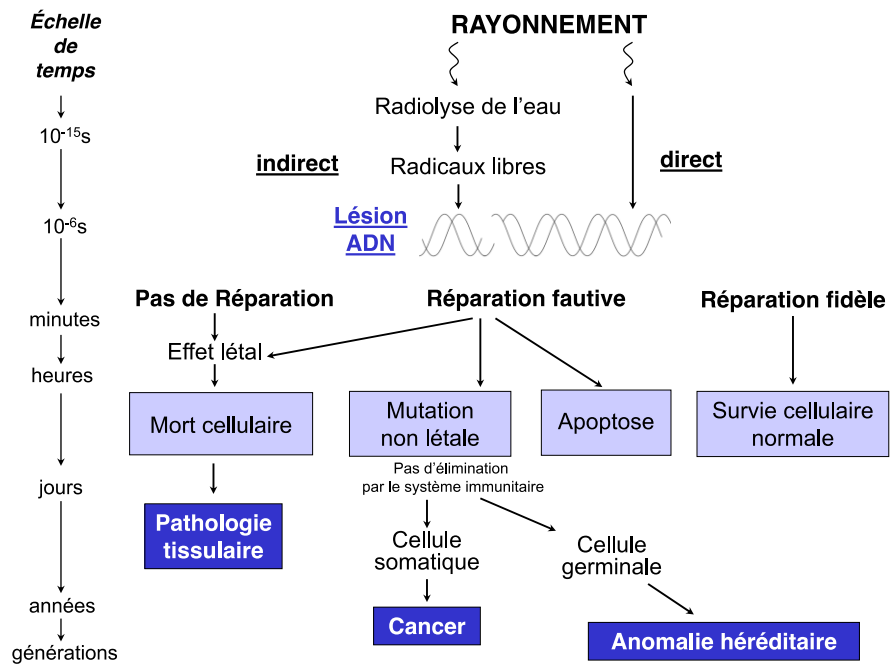
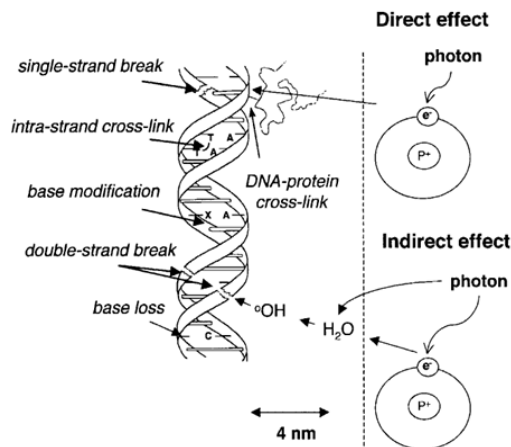


Figure 8 : Action directe et indirecte des rayonnements ionisants (Pouget et al.)



Les lésions de l'ADN sont détectées par des protéines qui transmettent un signal à des protéines effectrices (ATM/ATR). Ces dernières activent par phosphorylation un ensemble de protéines impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire, dans l'apoptose ou bien dans les mécanismes de réparation. C'est l'ensemble de ces modifications métaboliques et enzymatiques responsables d'un déséquilibre entre les phénomènes de régulations positives et négatives qui va aboutir à un maintien ou non de l'équilibre cellulaire. Les réparations de mauvaise qualité peuvent engendrer des phénomènes d'oncogenèse.

L'organisation des tissus (tumoraux et non-tumoraux) va conditionner le délai d'apparition des lésions radio-induites (précoces ou tardifs). Les tissus à renouvellement rapide et/ou hiérarchisés (cellules tumorales, épithéliales) vont plutôt développer des effets aigus. Les tissus non hiérarchisés et/ou à renouvellement lent auront un effet tardif des rayonnements.

(3) Concept de dose

La dose absorbée représente l'énergie cédée par le rayonnement à la matière qu'il rencontre exprimée en Gray (Joules/Kg), et correspond à une dose « physique ».

Une dose physique similaire peut être à l'origine de différents degrés d'efficacité biologique en fonction du TLE. À TLE élevé, la dose nécessaire pour produire un même effet biologique est faible. Quand le TLE augmente les dommages à l'ADN sont plus importants. Ceci correspond à **la dose équivalente**, calculée en pondérant la dose absorbée par un facteur dépendant du rayonnement.

Pour expliquer la corrélation entre comportement cellulaire et irradiation, un modèle linéaire quadratique a été proposé en radiothérapie externe régie par deux entités. La première entité α est proportionnelle à la dose, les lésions sont considérées comme directement létales. La deuxième entité β représente l'accumulation de lésions subtotaux conduisant à la mort cellulaire résultant de l'interaction d'au moins deux lésions induites par des rayonnements ionisants différents.

Le rapport α/β représente la probabilité relative d'induction de lésions directement létales et sub-létales. La valeur du rapport ne renseigne pas sur la radiosensibilité des cellules concernées. Un même rapport peut se retrouver dans deux lignées cellulaires de radiosensibilités très différentes.

Ce qui nous importe ici, c'est l'impact du rayonnement sur les tissus, autrement dit **la dose efficace biologique**. Elle permet de prendre en compte les différences de radiosensibilités des tissus (α ; β), la vitesse de réparation entre les tissus sains et tumoraux, le type de radiation, le débit de dose. La réponse cellulaire est hautement dépendante de la nature du tissu irradié (profil génétique, index de prolifération) et de son microenvironnement (54).

Le débit de dose correspondant à la rapidité avec laquelle une dose de rayonnement est administrée, est crucial pour expliquer les effets biologiques qui en résultent. Cette rapidité est exprimée par le débit de dose en Gy.s^{-1} ou en Gy.h^{-1} $\dot{d} = dD/dT$ avec D la dose absorbée et T le temps.

De façon classique, notamment en radiothérapie externe, la dose absorbée d'irradiation va conditionner la prépondérance à l'apparition des effets déterministes ou aléatoires. Les effets déterministes, observés généralement pour des fortes doses de façon précoce (dans les 2 mois), apparaissent de façon linéaire à la dose reçue une fois la zone seuil du tissu dépassée.

Les effets stochastiques, plus débattus dans la littérature sont observés à des faibles doses de façon tardive. Actuellement, il y a une remise en question du concept de relation linéaire sans seuil appliqué à cet effet, notamment avec la notion d'hormesis (54).

(4) Radiobiologie appliquée à la médecine nucléaire

Les effets de la radiothérapie externe en termes d'efficacité et de toxicité sont dépendants des doses absorbées délivrées aux tissus (effets déterministes). En radiothérapie interne, la quantification de la dose absorbée est aussi indispensable à la compréhension des effets tissulaires. Pendant l'irradiation interne, contrairement à la radiothérapie externe, les cellules sont irradiées pendant une longue période continue, à faible débit de dose et de façon très hétérogène. Ces effets dépendent des conditions tissulaires, cellulaires et également du système immunitaire du sujet.

Outre l'effet « bystander » bien connu, correspondant à l'apoptose des cellules non directement concernées par l'irradiation (53,55). Il existe un deuxième effet : l'effet « abscopal » correspondant à la constatation d'effet à distance d'une irradiation localisée. Ceci est expliqué par la réponse humorale anti-tumorale secondaire à l'irradiation. Cette réponse est complexe. Elle fait intervenir différents mécanismes : le relargage de cytokines, l'activation des lymphocytes T, l'accroissement du nombre de cellules présentatrices d'antigène (56). À l'image d'une vaccination, l'irradiation des cellules tumorales stimule et régénère l'immunité anti-tumorale. La synergie recherchée entre radiothérapie et immunothérapie est donc cohérente (57).

Ces phénomènes sont importants à prendre en compte dans l'irradiation systémique à faible dose. Cela permettrait une immuno-surveillance accrue contre les cellules tumorales.

Il a été vu supra, que la progression tumorale des méningiomes impliquait des voies de signalisation commune à celle de l'oncogenèse. La présence également de VEGF laisse à penser que ces phénomènes de régulation de l'immunité sont possiblement transposables au modèle du méningiome.

(5) Étude de dosimétrie interne

L'étude dosimétrique des lésions cibles ou des organes à risque (OAR) en radiothérapie interne vectorisée (RIV) est capitale pour essayer de mettre en évidence une corrélation dose-effet, évaluer la toxicité et optimiser les activités administrées de façon individuelle. Sa mise en œuvre est difficile. Elle repose sur le formalisme du MIRD (Medical Internal Radiation Dose) (58). Le calcul de la dose absorbée repose sur l'intégration d'une courbe temps activité et suit les grandes étapes suivantes : la localisation par imagerie scintigraphique du radiopharmaceutique injectée, la quantification de l'activité dans l'espace (*dans le patient*) et