

Les notes de l'OPÉCS7

Numéro 1 - Décembre 2007

La médecine nucléaire

Présentation

La médecine nucléaire utilise les propriétés de certains isotopes, radioactifs artificiels, associés ou non à une molécule porteuse, pour le diagnostic, le suivi et la prise en charge d'un nombre important et varié de pathologies, ainsi que pour le traitement par radiothérapie métabolique de certaines d'entre elles.

L'isotope radioactif est appelé le marqueur ; la molécule à laquelle il est éventuellement associé est appelée le vecteur ; l'ensemble forme le radiopharmaceutique ou radiotraceur. Il se comporte comme un microémetteur de rayonnements gamma, détectables à l'aide de dispositifs comme les gamma-caméras.

Administrés au patient, ces radiopharmaceutiques se concentrent sélectivement dans certains organes ou lésions dont ils permettent d'évaluer le métabolisme et/ou le fonctionnement normal ou pathologique. Selon le type de rayonnement émis par l'isotope, il sera possible, soit de visualiser ces tissus (rayonnement gamma), soit de les détruire (rayonnement alpha ou bêta moins).

Avec la tomographie par émission de positons (TEP), la médecine nucléaire a amélioré l'efficacité de ses investigations métaboliques, moléculaires et fonctionnelles. En couplant dans un même équipement un scanner appelé également tomodynamomètre (TDM) et un appareil TEP, le TEP-TDM associe désormais imagerie moléculaire et fonctionnelle et imagerie morphologique et anatomique précise, ce qui constitue un progrès considérable.

Les développements technologiques récents et de nouveaux radiopharmaceutiques renforcent encore le rôle de la médecine nucléaire dans la prise en charge des cancers mais aussi en cardiologie et en neurologie.

Ainsi, à la différence des autres techniques d'imagerie médicale (Imagerie par Résonance Magnétique, imagerie par rayons X et Echographie) pour lesquelles les études métaboliques sont encore largement du domaine de la recherche, la médecine nucléaire y est naturellement adaptée et constitue, à ce jour, la seule technique d'imagerie moléculaire de pratique clinique quotidienne.

Les radiopharmaceutiques

Les radiopharmaceutiques doivent répondre aux propriétés suivantes :

- Être spécifiques d'un organe, d'une fonction ou d'une pathologie ;
- Avoir une période courte (de quelques heures à quelques jours) et une énergie (50 à 600 keV) adaptée à la détection ;
- Pouvoir être utilisés à de très faibles concentrations, de manière à ne pas modifier le métabolisme de l'organe étudié.

Les isotopes radioactifs les plus utilisés sont : le Technétium 99m, le Thallium 201, le Xénon 133, l'Iode 123 et 131, le Krypton 81 et, plus récemment, un émetteur bêta, le Fluor 18.

Le technétium est de loin le plus utilisé, car il présente plusieurs avantages :

- Les photons gamma qu'il émet ont une énergie optimale pour un maximum de sensibilité des systèmes usuels de détection ;
- Sa demi-vie physique est de 6 h : elle est par conséquent assez brève pour limiter l'irradiation du sujet ;
- Cet élément peut être produit de façon extrêmement simple par n'importe quel service de médecine nucléaire car il est disponible sous la forme d'un petit générateur ;
- Il peut être associé à de nombreuses molécules ayant un intérêt biologique ;
- Il est relativement peu coûteux par rapport à d'autres isotopes.

Les radiopharmaceutiques sont considérés comme des médicaments et sont donc soumis aux mêmes contraintes administratives. De plus leur caractère radioactif soumet leur utilisation aux différentes réglementations concernant la radioprotection du patient, l'exposition du personnel de médecine nucléaire, l'entourage familial proche et plus généralement l'environnement.

Exemples d'utilisation des radio-isotopes

Il existe des dizaines de radiopharmaceutiques, avec des propriétés physico-chimiques et biologiques spécifiques ; le choix du radiopharmaceutique est fait en fonction de l'organe à explorer et de la pathologie. Pour exemples :

- les images scintigraphiques de la thyroïde sont faites après administration d'Iode 123 ;
- le xénon, par sa nature gazeuse et sa solubilité, convient bien aux études pulmonaires de ventilation ;
- en cardiologie, le Thallium 201, qui a des propriétés chimiques et biochimiques voisines de celle du potassium, est ainsi un marqueur des échanges potassiques et en cela un marqueur du débit coronarien ;
- le FluoroDeoxyGlucose marqué au Fluor 18 est largement utilisé pour l'imagerie TEP en oncologie.
- Les hématies marquées au Technétium 99m permettent de visualiser les cavités cardiaques ;
- l'HMPAO (Hexa-Methyl-Propylène-Amine-Oxime) marqué au Technétium 99m se fixe quasiment proportionnellement au débit sanguin cérébral et permet ainsi de visualiser des zones de perfusion anormale ;
- les diphosphonates marqués au Technétium 99m sont utilisés pour la scintigraphie osseuse. Dans cette application, les diphosphonates se fixent sur les cristaux d'hydroxyapatite en fonction du métabolisme osseux.

Les domaines d'application

On peut distinguer deux domaines d'application, diagnostique et thérapeutique, de la médecine nucléaire.

↳ Diagnostic

L'imagerie scintigraphique : le diagnostic est établi par l'interprétation des images appelées scintigraphies. Elles consistent à visualiser une fonction et/ou le métabolisme d'un organe, d'une tumeur, en localisant la répartition spatiale et temporelle d'un traceur radioactif au moyen d'une caméra à scintillations (ou gamma caméra). Schématiquement, un radiopharmaceutique est administré au sujet (par voie veineuse, artérielle, orale, ou par inhalation), il se répartit dans les tissus de façon préférentielle pour un organe ou une lésion cible. La concentration du radiopharmaceutique dans l'organe ou la lésion cible est fonction de l'activité métabolique de ces cibles. Les photons émis par l'isotope sont recueillis par une gamma-caméra en fonction de leur énergie et les images sont formées à partir de ces informations.

La Tomographie par Émission de Positons (60 appareils installés en France au 31 juillet 2007 sur les 85 prévus) est la dernière-née de l'imagerie scintigraphique. Le radiopharmaceutique actuellement utilisé est un analogue du glucose, le ¹⁸FDG (FluoroDeoxyGlucose marqué au Fluor 18). Ce radiotraceur reflète la consommation cellulaire en glucose or celle-ci est très augmentée au niveau des cellules de nombreux cancers.

Les images ci-après présentent les différentes techniques qui permettent de mettre en évidence l'unique métastase d'un cancer digestif non détectée par l'imagerie conventionnelle :

- la première image est obtenue avec la tomographie par émission de positons ;
- la deuxième à l'aide d'un scanner ;
- la troisième, la plus lisible, grâce au TEP-TDM, appareil qui couple dans un même équipement les avantages de la tomographie par émission de positons et ceux du scanner.

Cette technique a d'ores et déjà pris une place prépondérante dans la prise en charge de nombreux cancers : diagnostic initial, bilan d'extension, choix du meilleur traitement, évaluation de la réponse au traitement, pronostic...

Une autre possibilité diagnostique est de réaliser des comptages de prélèvements biologiques (sang, fèces, urines...) après administration de radiotraceurs. On peut par exemple :

- utiliser le principe de dilution pour la mesure des volumes sanguin total, globulaire et plasmatique ;
- rechercher et quantifier les saignements digestifs ;
- estimer le débit plasmatique rénal.

↳ Thérapeutique

A la différence de la radiothérapie, qui utilise des sources radioactives toujours séparées des tissus (sources scellées internes de la curiethérapie ou sources de radiothérapie externe), la médecine nucléaire utilise des substances radioactives en contact direct avec les tissus (sources non scellées).

Dans le cadre des applications thérapeutiques, la radiothérapie interne, longtemps limitée au cancer thyroïdien différencié (Iode 131), s'est étendue à d'autres types de cancers. Ces progrès sont liés au développement de nouveaux vecteurs, de nouvelles méthodes de ciblage tumoral et de nouveaux isotopes radioactifs en particulier des émetteurs de particules alpha.

Ainsi, les domaines d'application de la médecine nucléaire sont très étendus et variés

Pour exemples :

Endocrinologie : prise en charge diagnostique et thérapeutique, en particulier, de la pathologie thyroïdienne mais aussi des tumeurs endocrines ;

Cardiologie : pathologie coronarienne mais aussi pathologie rythmique, insuffisance cardiaque ;

Néphrologie en particulier chez l'enfant ;

Pneumologie : embolie pulmonaire... ;

Pathologie ostéo-articulaire en rhumatologie, prise en charge palliative de certains types de métastase osseuse... ;

Neurologie : aide au diagnostic des démences, de l'épilepsie... ;

Recherche de foyers infectieux (par exemple après la pose d'une prothèse orthopédique...);

Cancérologie : apport diagnostique initial, bilan d'extension, évaluation thérapeutique, pronostic, recherche de récurrence dans les cancers du poumon, de l'estomac, du côlon, des voies aéro-digestives supérieures, du sein, du rein, les lymphomes, les tumeurs ostéo-articulaires ...

Certaines de ces applications sont utilisées également chez l'enfant et même chez le nouveau-né.

Les développements attendus de la médecine nucléaire

Le TEP-TDM est un outil de grande valeur pour une meilleure prise en charge des patients en cancérologie, mais il induit un surcoût relativement élevé. De multiples améliorations techniques, parmi lesquelles la mise au point de nouveaux ligands du Fluor 18 (exemple : la Choline marquée au Fluor 18 pour la détection fine des métastases dans le cancer de la prostate), sont en cours de développement. Ainsi, une nouvelle technique appelée « Immuno-TEP » est en cours d'évaluation clinique : des anticorps seraient réinjectés plusieurs fois chez un même malade après avoir été couplés à des atomes radioactifs émetteurs de positons et deviendraient détectables par imagerie TEP.

De nombreux autres traceurs fluorés pouvant avoir des répercussions thérapeutiques importantes sont en cours d'évaluation clinique et sont destinés à étudier des fonctions tumorales diverses (prolifération tumorale, hypoxie, apoptose chimioinduite, etc.).

D'autres émetteurs de positons seront disponibles à terme, comme le Cuivre 64 (période de 12 heures), l'Iode 124 (période de 4,1 jours) et l'Yttrium 86 (période de 15 heures) dans des indications qui ne peuvent être développées avec le Fluor 18 du fait de sa période trop courte (110 minutes).

La mise au point de nouvelles molécules radiopharmaceutiques n'a pas de limite théorique en raison du grand nombre de molécules de l'organisme et du génie biologique qui permet de réaliser la synthèse de nouvelles molécules.

L'avenir de la médecine nucléaire est prometteur. Cependant, les contraintes économiques et réglementaires auxquelles sont soumis les radiopharmaceutiques constituent un frein à leur essor.

En effet, leurs coûts de développement, même s'ils sont inférieurs à ceux des médicaments, sont importants alors qu'il s'agit de petits marchés dont la rentabilité est faible. De plus, il faut noter que le délai qui s'écoule entre le début du développement d'un radiopharmaceutique et sa commercialisation est de l'ordre de 8 à 10 années.

Depuis la loi n° 92-1279 du 11 décembre 1992, les radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire ont un statut de médicament. A ce titre, ils sont soumis au même cadre réglementaire, notamment en ce qui concerne le processus d'autorisation de mise sur le marché. Comme la toxicité des radiopharmaceutiques administrés à très faibles doses n'est pas démontrée, la question d'un assouplissement de cette réglementation est parfois évoquée afin de permettre aux patients un accès plus précoce aux dernières avancées de la recherche en médecine nucléaire.

Imagerie de la perfusion myocardique avec évaluation de la fonction ventriculaire gauche
Image d'une scintigraphie osseuse normale
Image de métastases osseuses
Image scintigraphique TEP au ^{18}F FDG
Image scanner, TDM
Image couplée TEP-TDM