

Activités d'AREVA Med

Extraction et la purification de l'isotope ^{212}Pb à partir du Thorium
pour la radio-immunothérapie

Pierre Miquel

Nous remercions Patrick Bourdet, Président Directeur Général d'AREVA Med et JP Moulin pour les informations qu'ils nous ont données pour écrire ce texte.

Le projet Thorium d'AREVA pour l'Oncologie (TAO) a été initié en 2003, à partir d'une idée émise par une équipe de l'établissement AREVA de La Hague où sont traités et recyclés les combustibles nucléaires usés.

Le groupe s'est lancé dans l'extraction et la purification du plomb 212, tout en recherchant un partenaire dans l'univers médical et notamment auprès de l'INSERM pour des essais exploratoires de traitement de cancers sur la souris. En 2007, faute de trouver en France les ressources nécessaires, Areva a signé un accord de coopération et de recherche avec - l'Institut national américain du cancer. En 2009 un autre accord de recherche a été établi avec l'université d'Alabama puis une filiale d'AREVA « AREVA Med » a été créée près de Washington.

Pour mener les premiers essais cliniques, AREVA Med a signé un accord avec ce grand institut universitaire du sud des États-Unis et des essais cliniques sur l'homme sont sur le point de commencer au département de radio oncologie de l'université d'Alabama à Birmingham. AREVA Med a par ailleurs lancé en mai 2011 la construction d'un laboratoire d'extraction du plomb 212 à partir du thorium à Bessines-sur- Gartempe, dans le Limousin. Le nouveau laboratoire « Laboratoire Maurice Tubiana », situé sur une ancienne mine de l'ex-Cogema, bénéficie de procédés innovants, sous brevets.

Ce choix des États-Unis s'est imposé à la direction d'AREVA Med dès sa création, en 2009. On s'y déploie plus rapidement et plus simplement, sans compter l'appui de l'Institut du cancer d'outre-Atlantique, dont le budget avoisinera les 4 milliards de dollars cette année. Le travail sera réparti entre AREVA Med et plusieurs centres de recherche et hôpitaux. AREVA produit non seulement l'isotope, mais supporte aussi le développement clinique avec l'objectif d'optimiser le rythme des avancées. En France, des tests précliniques ont également commencé avec une unité spécialisée de l'Inserm de Montpellier.

Afin d'étendre ses savoirs faire à l'un des autres composés du médicament qu'elle développe (le chélate), et ainsi renforcer son positionnement sur l'ensemble de la chaîne de la valeur, AREVA Med a acquis, en Octobre 2011, une entreprise Texane « Macrocylics », leader mondial de la production de ligands et chélates (www.macrocylics.com).

La chaîne logistique de l'ensemble est également en place et AREVA Med profite du soutien de Transnucléaire, pour la livraison de ses générateurs de ^{212}Pb ainsi que pour le développement de nouveaux emballages plus performants.

On attend avec le plus grand intérêt les premiers résultats des essais cliniques sur des patients sélectionnés par l'université d'Alabama, conformément au protocole d'AREVA Med qui fut approuvé en 2011 par les autorités américaines (FDA)

Qu'est ce que la Radio Immunothérapie (RIT)?

La Radio Immunothérapie (ou RIT) consiste à coupler un radio-isotope à un anticorps monoclonal qui va se fixer spécifiquement sur un récepteur présent à surface de la cellule cancéreuse pour la détruire.

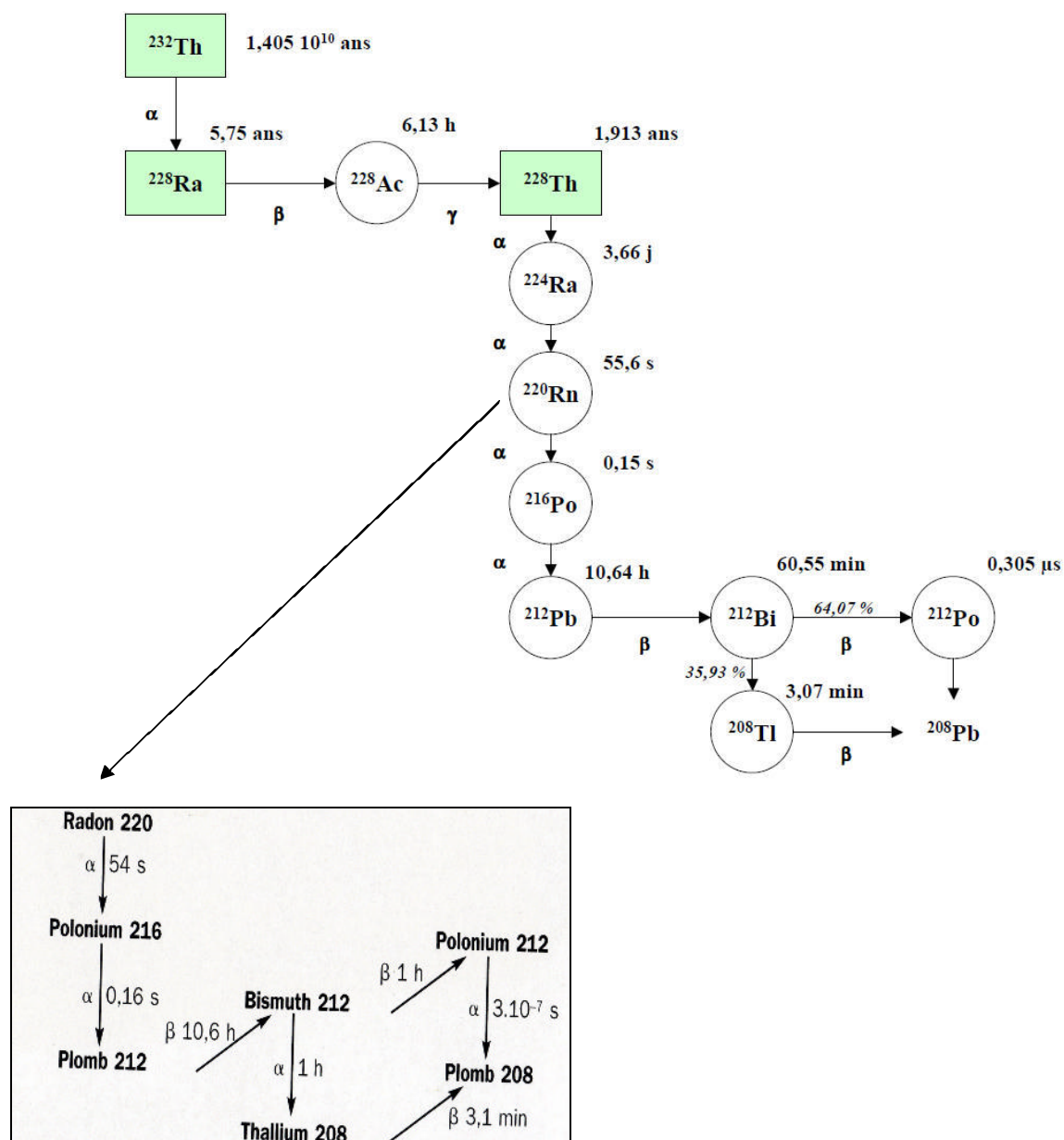
Ce concept de thérapie ciblée par des marqueurs spécifiques est de plus en plus utilisé en oncologie car, à la différence de la radiothérapie externe, cette thérapeutique interne permet de préserver une partie des tissus sains et de viser uniquement les cellules tumorales ou leur environnement proche. Il y a deux types de radio-isotopes utilisés en radio immunothérapie: des émetteurs β (^{90}Y , ^{177}Lu) ou des émetteurs α (^{211}At , ^{212}Bi et ^{213}Bi). La RIT alpha a l'avantage de délivrer un très fort rayonnement sur une distance très courte (50 μm) tandis que la RIT bêta, quoique localisée, s'étend sur une région de plusieurs millimètres. Cependant, la RIT alpha est encore à un stade de développement alors que la RIT bêta est déjà utilisée avec l'Yttrium90 (Zevalin pour traiter les lymphomes).

Un avantage de la RIT alpha est de pouvoir traiter plus efficacement encore des cancers disséminés comme les lymphomes, les leucémies, les cancers ovariens ou pancréatiques, le plus souvent en postopératoire. En effet, le ciblage peut dans ce cas permettre d'administrer la stricte dose nécessaire pour éradiquer les cellules tumorales et espérer ainsi améliorer le taux de survie en cas de dissémination. A signaler que ce taux est extrêmement faible pour certains cancers comme celui du pancréas, du foie, de l'œsophage ou de l'estomac. Le principal effet secondaire de la RIT est la toxicité médullaire jusqu'à la myélosuppression qui détermine en quelque sorte la limite maximale de dose à administrer.

Le positionnement d'AREVA Med

AREVA a fait le choix de l'isotope ^{212}Bi pour la RIT alpha, un isotope ayant une durée de demi vie de l'ordre d'une heure. Au cours de ces dernières années, les recherches *in vitro* puis *in vivo* sur des souris ont démontré que cette thérapie pouvait être efficace à condition d'administrer directement le produit à l'organe. Or, la préparation du produit et le trajet de l'anticorps dans l'organisme vers les cellules cibles nécessitent du temps, ce qui oblige, pour être réellement efficace, à injecter des doses trop importantes, en tout cas au-delà des seuils acceptables par la moelle osseuse. C'est pourquoi l'on s'est orienté vers l'administration non pas de l'élément lui-même, mais de son père radioactif, le ^{212}Pb , qui dispose de plus de 10h de durée de vie. Ainsi, la transformation du ^{212}Pb en ^{212}Bi se fait progressivement, chemin faisant, lors du trajet de l'anticorps vers sa cible. L'on espère ainsi réduire la quantité du produit à injecter à des doses tolérables par l'organisme tout en obtenant une efficacité

maximale. Le ^{212}Pb étant lui-même descendant du ^{224}Ra (3.6 jours), le problème technique revient en pratique à la fabrication de générateurs isotopiques à base de ^{224}Ra . Une fois fabriqués, ces générateurs devraient être rapidement acheminés vers les hôpitaux où seraient réalisées les étapes d'éluion du ^{212}Pb puis de son couplage sur l'anticorps avant l'injection intraveineuse au patient.



Réalisation du générateur de ^{212}Pb

Le ^{224}Ra se positionne à peu près au milieu dans la chaîne de décroissance de l'élément naturel thorium ^{232}Th . Or, il se trouve qu'une masse importante de thorium pur a été séparée il y a plus de 40 ans à l'usine du Bouchet à partir d'uranothorianites. Ce thorium est aujourd'hui entreposé à Cadarache.

. Ce stock est ancien et a produit une quantité importante de radium 228 (toutes proportions gardées, car sa masse est négligeable devant celle du thorium 232). Ce fait a dicté la première étape de production du bismuth 212 : faire passer le thorium en solution, puis précipiter sélectivement à partir de cette solution le radium 228. Cette étape est cruciale pour deux raisons :

- la réduction des volumes, des masses et de la radioactivité manipulés est importante pour l'économie et la radioprotection du traitement ultérieur,
- la sélectivité du processus est élevée et contribue à la pureté chimique et radiologique du produit fini.

La suite du procédé comprend deux étapes :

- la désorption du thorium 228 du précipité, puis sa fixation sur une première résine. Le thorium 228 ainsi fixé y décroît en radium 224.
- Ce radium 224 est ensuite élué, puis fixé sur une deuxième résine. Cette seconde résine chargée de radium 224, constitue le cœur du générateur de plomb 212.

Les résultats montrent que les puretés, particulièrement la pureté radiologique, sont élevées, ce qui est de bon augure pour les applications.

Commentaires

Bien qu'il reste encore énormément de travaux à réaliser avant une application à grande échelle de la RIT alpha, en particulier la connaissance de la toxicité due à l'utilisation du radio-isotope père ou les effets hématologiques induits, il va sans dire que cette technique offre à la médecine un arsenal nouveau et très prometteur dans le traitement de certains cancers, venant en complément de la chimiothérapie. Le projet TAO permet l'application effective de cette thérapie avec l'industrialisation d'un procédé mis au point grâce aux compétences des ingénieurs et techniciens d'AREVA. Le laboratoire Maurice Tubiana à Bessines, dont les premières productions sont attendues mi 2013, fournira les générateurs de ^{212}Pb nécessaires à la fabrication du médicament pour les programmes cliniques sur les patients.

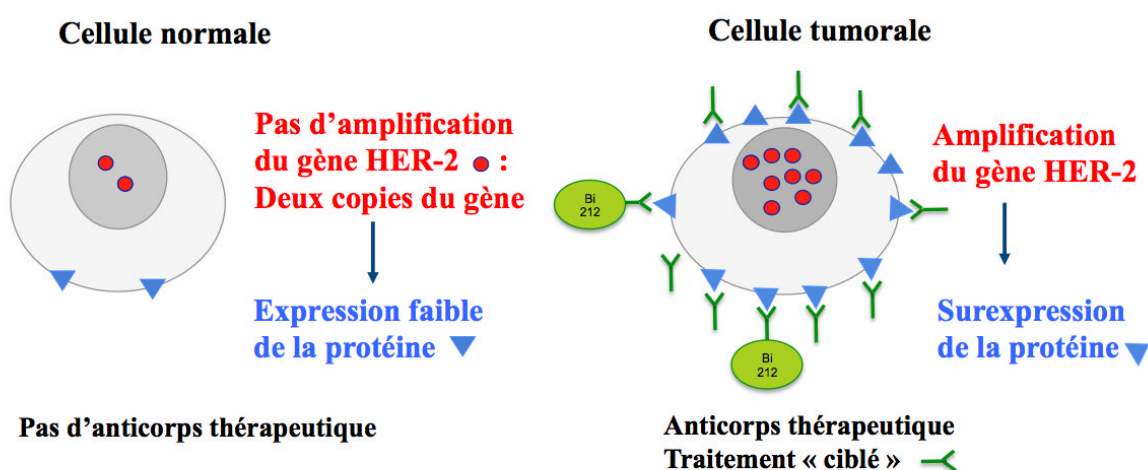
Il convient de souligner qu'AREVA Med, filiale à 100% du groupe AREVA sponsorise les essais précliniques, finance actuellement le développement de la RIT au ^{212}Pb aux Etats-Unis et travaille aussi en collaboration avec l'Inserm.

La radio immunothérapie choisie pour les premiers essais cliniques

La sélection de patients sur la base de critères d'éligibilité spécifiques a commencé au centre d'Alabama en vue de traiter des cancers du sein, du colon, de l'ovaire, du pancréas ou de l'estomac.

Dans une première étape la radio immunothérapie au ^{212}Pb choisie consistera à administrer un anticorps monoclonal appelé Herceptin couplé au $\text{Pb } 212$ dans des chélates produits par Macrocylics.

L'Herceptin (ou Trastuzumab) permet une thérapie ciblée utilisée en clinique dans le cancer du sein HER-2 positif. En effet, environ 25% des cancers du sein présentent une surexpression (un excès) du récepteur HER-2 situé à la surface de la cellule, due à une amplification du gène HER-2 (anomalie moléculaire au niveau génique). Cette surexpression participe au développement et la progression du cancer. L' Herceptin est un anticorps monoclonal anti-HER2 qui se lie à la membrane cellulaire au niveau du récepteur HER-2, bloquant ainsi spécifiquement la progression tumorale et/ou détruisant la cellule cancéreuse. L'Herceptin, utilisé par voie intraveineuse, et combiné avec une chimiothérapie donne des résultats très positifs en particulier pour le cancer du sein.



Les patients sélectionnés et admissibles auront un cathéter. Avant l'injection de l'anticorps marqué il recevra de l'iodure de potassium (SSKI) et du furosémide. L' Herceptine sera administrée, suivie d'une perfusion d'IP(Intrapéritonéal) unique de ^{212}Pb -TCMC-Herceptin.

La dose de départ sera de $200\text{microCi}/\text{m}^2$ (surface donnée par un abaque en fonction des caractéristiques physiques du patient) de ^{212}Pb -TCMC-Trastuzumab. Trois à six patients seront traités à des niveaux de doses différents jusqu'à la dose limite de toxicité. Six patients seront traités à la dose maximale tolérée (4 m g/kg de Trastuzumab).

On effectuera des séries de prélèvements de sang, d'urine et de dosimétrie après le traitement afin de déterminer la toxicité, la pharmacocinétique, l'Immunogénicité et bien sûr les effets anti tumoraux.

Les chercheurs espèrent ainsi traiter des cancers très agressifs avec des anticorps spécifiques mais beaucoup d'essais sont encore nécessaires avant la commercialisation des Radio immunothérapies au $\text{Pb}212$.