

L'astate-211 : traiter le cancer par les rayonnements alpha.

L'astate-211 est un atome radioactif prometteur pour soigner certains cancers. Ses caractéristiques permettent d'envisager de nouveaux traitements de radiothérapie dite « vectorisée ». Il pourra être utilisé dans le cas des petites tumeurs aujourd'hui difficiles à traiter.

La radioactivité au service des malades

A l'heure actuelle, plusieurs méthodes de traitement des cancers coexistent. La chirurgie, la chimiothérapie, l'immunothérapie ou les techniques de radiothérapie sont autant de moyens qui seront utilisés selon le type de tumeur, sa localisation ou son stade d'avancement. Ces méthodes sont dans de nombreux cas associées entre elles pour obtenir une guérison complète. La radiothérapie vectorisée est une méthode de traitement émergente qui utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cancers. Il s'agit de rayonnements très énergétiques qui interagissent avec la matière qu'ils traversent, causant des dommages aux tumeurs exposées. Ils sont issus de la désintégration d'atomes radioactifs (appelés radionucléides) administrés sous forme de médicament aux malades.

Cibler le cancer et épargner les cellules saines

Malheureusement, les rayons ionisants ne font pas la différence entre les cellules qu'ils traversent et une cellule saine est détruite aussi facilement qu'une cellule cancéreuse! C'est pourquoi de nombreux chercheurs en physique, en chimie et en biologie travaillent depuis plusieurs années sur des méthodes permettant d'irradier les cellules cancéreuses sans affecter les cellules saines.

Une méthode de choix utilisée aujourd'hui est la radioimmunothérapie. Elle consiste à attacher l'atome radioactif sur une molécule capable de reconnaître les cellules cancéreuses. Une fois injectées au patient, ces biomolécules radioactives se dirigent vers les tumeurs où l'atome radioactif se désintègre en émettant son rayonnement ionisant. Ces systèmes peuvent être comparés à des missiles à tête chercheuse à l'échelle de la cellule (voir encadré ci-dessous). Le radionucléide et la biomolécule peuvent être adaptés selon l'effet désiré. Ce type de traitement est aujourd'hui utilisé en clinique, mais il est encore loin d'avoir livré tout son potentiel...

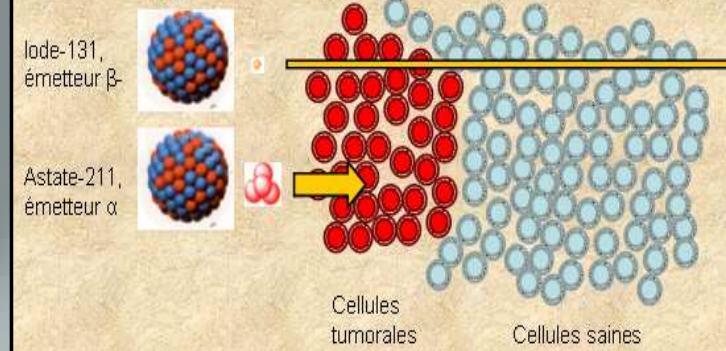
De l'astate-211 pour détruire les plus petites tumeurs

... Car en effet, tout est encore loin d'être parfait. Les radionucléides utilisés à ce jour (yttrium-90 et iode-131 principalement) sont des émetteurs de rayonnements bêta qui interagissent avec la matière sur plusieurs millimètres de profondeur. S'ils sont efficaces sur des tumeurs de grosse taille (plusieurs millimètres), ils ne peuvent en revanche être utilisés sur les tumeurs les plus petites car l'essentiel de la radioactivité se retrouverait déposée en dehors des cellules cancéreuses, amenant à la destruction de tissus sains. L'astate-211 a pour différence d'être un émetteur de particules alpha. Ce type de rayonnement dépose de

Fonctionnement de la radioimmunothérapie.

Dans ce type de traitement, le transport de la radioactivité vers le cancer se fait avec des anticorps. Ces molécules (représentées ici en forme de "Y" sont choisies pour leur capacité à reconnaître les cellules cancéreuses (en haut). Leurs extrémités leur permettent de s'ancrer aux antigènes présents à la surface des cellules tumorales et d'y déposer le rayonnement radioactif. Les cellules non malades possèdent des antigènes différents auxquels ces anticorps ne peuvent se fixer. Elles ne sont donc pas affectées par le traitement.

Rayonnements alpha et rayonnements bêta



Actuellement, ce sont des émetteurs de particules bêta (β^-) tels que l'iode-131 qui sont utilisés en radiothérapie vectorisée. Les particules bêta sont très petites et pénètrent profondément dans la matière. Elles permettent le traitement de tumeurs de plusieurs millimètres, mais les cellules saines alentours sont aussi affectées.

L'astate-211 est un émetteur de particules alpha (α). Beaucoup plus grosses que les bêta, ces particules déposent une énergie très importante sur une très faible distance d'environ 80 micromètres soit 3 à 4 cellules. Dès études *in vitro* montrent qu'il faut jusqu'à 50 000 fois moins de particules alpha pour détruire le même nombre de cellules tumorales. La quantité de radioactivité nécessaire au patient est donc beaucoup plus faible et les tissus sains sont beaucoup moins exposés à la radioactivité.

très grandes quantités d'énergie sur quelques dizaines de micromètres seulement, ce qui permet la destruction des tumeurs les plus petites, sans lésions des tissus environnants (voir encadré ci-dessus). L'astate-211 pourrait ainsi trouver une place dans le traitement des micrométastases disséminées dans le cas d'une rechute après un traitement, ou pour éliminer les traces de cancers résiduels suite à une chirurgie.

L'équipe de recherche en oncologie nucléaire du CRCNA⁽¹⁾ à Nantes travaille aujourd'hui au développement de l'utilisation de l'astate-211. Toutefois les recherches sur ce radionucléide sont compliquées à cause de sa très faible disponibilité. Sa production nécessite en effet des accélérateurs de particules appelés cyclotrons. « Nous pouvons actuellement travailler avec de l'astate-211 produit par le cyclotron du CEMHTI⁽²⁾ d'Orléans », nous explique Jacques Barbet, directeur de cette équipe, « mais ce cyclotron n'a pas de capacité de production suffisante pour soigner des patients. Nous nous préparons en ce moment à la mise en route du cyclotron ARRONAX sur lequel reposent de grands espoirs ».

(1) CRCNA = Laboratoire Inserm, Centre de Recherche en Cancérologie Nantes Angers

(2) CEMHTI = Laboratoire CNRS, Conditions Extrêmes Matériaux Hautes Températures Irradiation

Des chimistes pour comprendre l'astate-211

Pourtant, si l'astate-211 semble être une solution parfaite, les chercheurs se heurtent depuis plusieurs années à un problème majeur qui empêche aujourd'hui son utilisation en clinique. En effet, les recherches menées à ce jour sur les animaux (principalement souris et rats) montrent qu'une fois injecté, une partie de l'astate se détache de la biomolécule censée le guider jusqu'au cancer. Un important travail de recherche reste à réaliser pour optimiser l'efficacité de ce type de traitement tout réduisant les effets secondaires potentiels.

Parmi les chercheurs du CRCNA, un groupe de chimistes s'intéresse tout particulièrement à la stabilisation du lien entre l'astate et la biomolécule. Ces chercheurs s'efforcent de comprendre les propriétés chimiques de cet atome afin de concevoir de nouvelles molécules beaucoup plus stables. « Nous travaillons sur de nouvelles formes de l'astate encore jamais étudiées à ce jour » nous précise François Guérard, qui prépare actuellement sa thèse de chimie. « L'objectif est de créer de nouvelles molécules qui permettent de renforcer le lien entre l'astate et la biomolécule, mais aussi d'échapper à l'action des enzymes responsables de la libération de l'astate *in vivo* ». De bons espoirs reposent sur cette nouvelle génération de molécules, et les tests sur animaux dévoileront bientôt si cette méthode a un avenir pour le traitement du cancer.

F.G.



Installé dans la périphérie nantaise, le cyclotron ARRONAX est un accélérateur de particules aux caractéristiques uniques au monde. Il permettra prochainement la production d'atomes radioactifs aujourd'hui rares. Il fournira les laboratoires de recherche de l'Europe entière pour le développement de nouveaux outils de diagnostic et de traitement des cancers.

**« Stabilisation du marquage des anticorps à l'astate-211 pour des applications en radioimmunothérapie alpha des cancers »
François GUERARD**