

Les médicaments radiopharmaceutiques (MRP)



Dr BENATTA Dalila maitre de conférences en pharmacie galénique

Introduction

• Définition

- Un médicament radiopharmaceutique (MRP) est un médicament contenant un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs) incorporés à des fins médicales, soit diagnostiques, soit thérapeutiques. Ces médicaments sont utilisés principalement en médecine nucléaire pour l'imagerie fonctionnelle ou le traitement ciblé de maladies, notamment les cancers.

Introduction

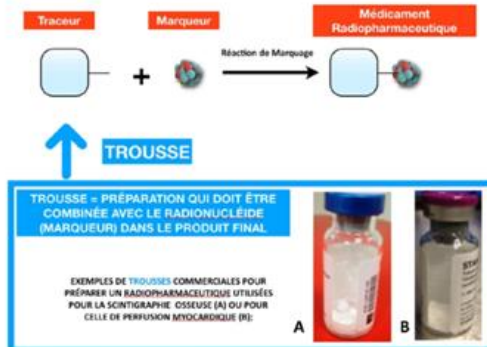
- Les MRP connaissent un développement rapide, en raison de leur utilisation croissante dans :
- **L'imagerie médicale** : pour visualiser des organes ou tissus via des techniques comme la scintigraphie ou la tomographie par émission de positons (TEP/PET).
- **Les thérapies de précision** : pour traiter des pathologies spécifiques, comme les cancers, en ciblant des cellules ou tissus précis.

Composition et propriétés des MRP

Structure des MRP : Un MRP est composé de :

- **Un radionucléide** : élément radioactif émettant des rayonnements (γ pour le diagnostic, β^- ou α pour la thérapie). Une **espèce atomique instable**
- **Une molécule vectrice** : une substance biologique ou chimique qui transporte le radionucléide vers une cible spécifique (organe, tissu ou cellule). Exemples : anticorps monoclonaux, peptides, ou molécules simples comme le pertechnétate (technétium 99m).
- **Trousse de radiomarquage** : ensemble de réactifs stériles permettant de lier le radionucléide à la molécule vectrice.

- La trousse est toute préparation issue de la reconstitution ou de la combinaison avec des radionucléides dans le produit pharmaceutique final ;



Composition et propriétés des MRP

Principaux radionucléides

- **Technétium-99m (^{99m}Tc)** : le plus utilisé en diagnostic pour son émission γ pure (idéale pour les gamma-caméras) et sa demi-vie courte (6 heures), utilisé en scintigraphie,
- **Gallium-68 (^{68}Ga)** : utilisé en TEP pour des diagnostics précis, notamment en oncologie.
- **Iode-131 (^{131}I)** : utilisé en thérapie (émission β^-) pour des maladies thyroïdiennes.
- **Fluor-18 (^{18}F)** : utilisé dans des traceurs comme la Fluoro-Ethyl-Normemantine (^{18}F ENM) pour l'exploration cérébrale.
- **^{177}Lu lutétium** : Le ^{177}Lu -PSMA est un médicament radiopharmaceutique indiqué dans le traitement de certains cancers de la prostate au stade métastatique dont le but est de ralentir l'évolution de la maladie. Un radionucléide émetteur β^- .

Composition et propriétés des MRP

Propriétés spécifiques

- **Dose traceur** : les MRP sont administrés en quantités infimes, minimisant les effets pharmacologiques.
- **Période physique et biologique** :
 - La période physique (T_p) est le temps de décroissance radioactive du radionucléide.
 - La période biologique (T_b) est le temps d'élimination par l'organisme.
 - La période effective (T_e) combine les deux : $1/T_e = 1/T_p + 1/T_b$.

Applications des MRP

- **Usage diagnostique**
- Les MRP diagnostiques permettent des explorations fonctionnelles et morphologiques via :
 - **Scintigraphie** : utilise des gamma-caméras pour détecter les rayonnements γ (ex. : ^{99m}Tc -MDP pour détecter des métastases osseuses).
 - **Principe** : Utilise des **traceurs radioactifs** (généralement des gamma-émetteurs comme le technétium-99m) injectés dans le corps. Une caméra gamma détecte les rayonnements émis et crée une image.
 - **TEP (Tomographie par Émission de Positons)** : utilise des émetteurs de positons comme le ^{18}F pour des diagnostics précis, notamment en oncologie et neurologie,
 - **Principe** : Utilise des **molécules marquées par des émetteurs de positons** (ex. : FDG au fluor-18). Les positons annihilent (collision) avec des électrons, produisant des photons détectés par la caméra TEP.

Applications des MRP

- **Usage thérapeutique**
- Les MRP thérapeutiques ciblent des tissus spécifiques pour détruire les cellules pathologiques :
- Exemple : ^{131}I pour le traitement du cancer de la thyroïde.
- Les émetteurs β^- ou α sont privilégiés pour leur effet localisé.
- **Théranostique**
- l'émergence du concept de *théranostique* a été souligné: combinaison du diagnostic et de la thérapie en utilisant le même radiopharmaceutique ou des paires de radionucléides (ex. : ^{68}Ga pour le diagnostic et ^{177}Lu pour la thérapie).

Applications Médicales

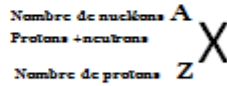
Radionucléide	Émission	Usage
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	γ	Scintigraphie osseuse/cardiaque.
^{18}F	β^+	TEP (FDG pour les cancers).
^{131}I	β^-, γ	Thérapie de l'hyperthyroïdie.
^{177}Lu	β^-	Thérapie des tumeurs neuroendocrines.

Développement et fabrication des MRP

- La fabrication des MRP est un processus complexe nécessitant des installations spécialisées, des mesures de radioprotection strictes et un contrôle qualité rigoureux. les étapes principales sont :
 - Fabrication du radionucléide
 - Purification
 - Synthèse de la molécule vectrice
 - radiomarquage

Développement et fabrication des MRP

- **Production des radionucléides** : via des cyclotrons (ex. : ^{18}F , ^{68}Ga) ou des générateurs (ex. : $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$).
- **1.Méthodes :**
- Tous les **radioisotopes** sont des **radionucléides**:
- Des isotopes sont des noyaux ayant le même nombre Z de protons .2 nucléides sont isotopes s'ils ont le même numéro atomique Z mais des nombres de masses A différents. Un isotope, lorsqu'il est radioactif on parle de radionucléide ou radioisotope.

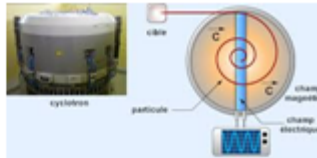


- C'est un isotope radioactif, appelé marqueur, qui permet de visualiser la localisation du vecteur. Le radionucléide peut être employé seul, il joue alors le double rôle de vecteur et de marqueur.

Développement et fabrication des MRP

• Production des radionucléides

- **Cyclotrons** : Utilisés pour produire des radionucléides à courte demi-vie comme le fluor-18 (demi-vie : 110 minutes) ou le carbone-11 (demi-vie : 20 minutes).
- Un **cyclotron** est un **accélérateur de particules** circulaire qui utilise un champ électrique haute fréquence et un champ magnétique constant pour accélérer des particules chargées (comme des protons, des deutérons) à des vitesses élevées, produisant ainsi des **rayonnements**, pour une **radiothérapie**,
- Exemples :
 - $^{18}\text{O} + \text{proton} \rightarrow ^{18}\text{F}$ (Fluor-18, utilisé en TEP)



Développement et fabrication des MRP

• Production des radionucléides

:

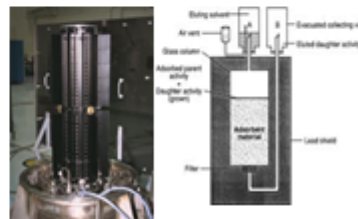
• 1.Méthodes :

• Générateurs :

- Un générateur produit des isotopes radioactifs à partir de la **désintégration naturelle** d'un **élément parent** en un **élément fille**.

• Exemple : Générateur de Technétium- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ à partir de Molybdène- ^{99}Mo .

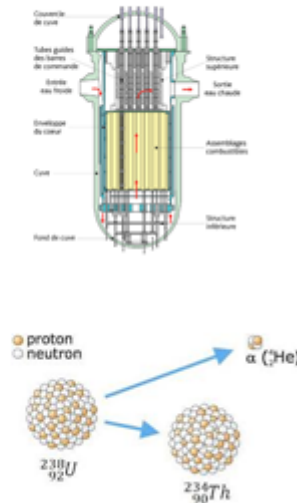
- ^{99}Mo ($T_{1/2} = 66 \text{ h}$) $\rightarrow$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6 \text{ h}$) + β^-



Développement et fabrication des MRP

▫ Réacteurs nucléaires :

- C'est une installation qui utilise des **réactions de fission nucléaire contrôlée** de l'**uranium-235** (^{235}U) ou du **plutonium-239** (^{239}Pu) pour produire **neutrons libres** → utilisés pour la recherche ou la production d'isotopes médicaux (ex : production de **Technétium-99m**).
- $^{235}\text{U} + \text{neutron} \rightarrow \text{isotope} + \text{énergie}$,
- Durée de vie: Longue (heures à années)



Développement et fabrication des MRP

- **Purification du radionucléide**
- **Processus** : Le radionucléide brut est purifié pour obtenir une forme chimique adaptée (ex. : sel ou complexe métallique). Cette étape est cruciale pour garantir la pureté et la stabilité du produit.
- **Equipements** : Utilisation de systèmes automatisés dans des enceintes blindées pour minimiser l'exposition aux rayonnements.
- La purification est souvent réalisée dans des unités de radiopharmacie hospitalière, mais des installations industrielles sont nécessaires pour une production à grande échelle.

Développement et fabrication des MRP

- **Synthèse de la molécule vectrice**
 - **Rôle** : La molécule vectrice (ex. : anticorps monoclonaux, peptides, glucose analogue) transporte le radionucléide vers l'organe ou le tissu cible.
 - Exp: **FDG** → **Métabolisme du glucose** (standard en oncologie).
 - **DOPA** (^{18}F -DOPA) → **Tumeurs neuroendocrines**.
 - **Choline** (^{18}F -Choline) → **Cancer de la prostate**.
- FDG au fluor-18** C'est un **analogue du glucose** (sucre), où un atome d'hydrogène est remplacé par du **fluor-18** (^{18}F), un isotope radioactif. Formule chimique : **2-désoxy-2-[^{18}F] fluoro-D-glucose**. **Radioactivité** :
- Le **fluor-18** émet des **positons** (β^+), détectables par la caméra TEP.
 - Demi-vie courte : **110 minutes** (nécessite une production locale par cyclotron).
 - Les cellules cancéreuses et certaines cellules inflammatoires ont un **métabolisme glucidique**.
 - Le **FDG** :
 - **Est capté** comme le glucose par les cellules (via les transporteurs **GLUT**).
 - **Est phosphorylé** (par l'hexokinase) en **FDG-6-phosphate**.
 - **Ne peut pas être métabolisé** (blocage enzymatique) → s'accumule dans les cellules hyperactives. **Émet des positons** → détection par la TEP.
 - **Production** : En Algérie, les molécules vectrices sont souvent importées sous forme de trousses lyophilisées stériles, mais des efforts de R&D visent à développer des vecteurs localement.

Développement et fabrication des MRP

- **Radio-marquage** : liaison du radionucléide à la molécule vectrice, souvent via des trousse lyophilisées.
 - **Processus** : Le radionucléide est lié à la molécule vectrice via une réaction chimique (ex. : réduction et complexation pour le ^{99m}Tc).
 - **Équipements** : Utilisation de systèmes automatisés (ex. : All-in-One Trasis®) dans des salles blanches pour garantir l'asepsie et la radioprotection.

Développement et fabrication des MRP

- **Les systèmes automatisés:**
- Exemple: Le Trasis All-in-One est un système automatisé de synthèse de radiopharmaceutiques conçu pour la production d'isotopes utilisés en médecine nucléaire (TEP, scintigraphie). Il combine en un seul module :
 - Synthèse chimique
 - Purification
 - Formulation finale
 - Contrôle qualité



Développement et fabrication des MRP

- **Fonctionnement**
- **Chargement des réactifs** :
 - ^{18}F (produit par cyclotron) est transféré dans le module.
 - Précurseurs chimiques (ex : mannose triflate pour le FDG).
- **Synthèse automatisée** :
 - Marquage du fluor-18 sur la molécule cible (ex : glucose modifié).
 - Réactions contrôlées par logiciel (température, pression, temps).
- **Purification** :
 - Chromatographie pour éliminer les impuretés (HPLC)
- **Formulation** :
 - Stérilisation et préparation en solution injectable: Stérilisation (filtration $0.22\ \mu\text{m}$).
- Ajustement du pH et formulation finale.
- **Contrôle qualité rapide** :
 - Tests de pH, pureté radiochimique, endotoxines.
- **Durée totale** : ~30-45 min pour le FDG.
- Production de multi-traceurs (FDG, Ga-68, etc.).

Développement et fabrication des MRP

- Les **systèmes classiques** de synthèse de MRP reposent sur une **chaîne d'équipement séparé**.
- **Exemples:**
- **GE Healthcare TracerLab MX:** Production de **FDG**.
- **IBA Synthera®** Permet de produire **^{18}F -FDG** et **^{68}Ga -DOTATATE**.
- **Eckert & Ziegler Modular-Lab:** Production de **$^{99\text{m}}\text{Tc}$** , **^{68}Ga** , et **^{18}F** .

Développement et fabrication des MRP

- **Contrôle qualité**
- **Contrôles galéniques** : Ils sont représentés par les caractères organoleptiques : couleur, aspect, limpidité, présence anormale de particules,
- la Stérilité et apyrogénicité : les MRP sont souvent injectables, nécessitant des conditions d'asepsie strictes.
- Détermination du pH : un intervalle de pH dans lequel la stabilité du produit est optimale.
- **Contrôles physiques** : Identification de l'isotope , Concentration radioactive, **Pureté radiologique** : vérification de l'absence de sous-produits radioactifs indésirables: HLPC

Développement et fabrication des MRP

- **Radioprotection**
- Utilisation d'équipements blindés (enceintes, seringues protégées).
- Formation du personnel pour minimiser l'exposition aux rayonnements.
- Gestion des déchets radioactifs.
- Mettre les sondes radioactifs (dosimètre)

Les exigences réglementaires à la préparation

- La préparation extemporanée des MRP Suit les Bonnes Pratiques de Préparation (**Art. L.5121-1 du CSP, BPP**), d'hygiène mais aussi de radioprotection mais en production industriel il est nécessaire de suivre les BPP. L'unité de radiopharmacie doit disposer:
- Une enceinte blindée de nature et d'épaisseur adaptée aux rayonnements émis.



Les exigences réglementaires à la préparation

- Un compteur approprié pour la détermination de la pureté radiochimique une fois la préparation est terminée.
- Un détecteur de radioactivité adapté à la mesure de l'élément radioactif pour la recherche de contamination radioactive



Les exigences réglementaires à la préparation

- Des protège-flacons en matériau composite.



Des protège seringues en plomb ou en tungstène .



Conditionnement et transport

- **Conditionnement**: Les MRP sont conditionnés dans des flacons blindés ou des seringues protégées pour minimiser les risques d'exposition.
- **Transport**: En raison de la courte demi-vie, le transport doit être rapide et sécurisé, souvent via des valisettes blindées. La logistique est un défi majeur en dehors des grands centres urbains.

Les modalités d'utilisation des RPM

- **Les radiopharmaceutiques sans vecteur:**

- Les radionucléides peuvent être utilisés seuls sous leurs formes chimiques, ils sont obtenus par :
- Une dissolution d'une cible irradiée ou par une séparation physico chimique (chromatographie, distillation, oxydation/réduction...).
- **Exemple :** Iodure ^{123}I de sodium.
- Chlorure de ^{201}Tl (Thalium 201).

Les modalités d'utilisation des RPM

- **Les RPM obtenus par radiomarquage**

- La liaison d'un radionucléide à un vecteur pour un tropisme particulier peut être obtenue :
- **Par fixation:** Ces molécules sont obtenues par synthèse chimique, biosynthèse ou échanges isotopiques : marquage au Carbone 14 .
- **Par complexation:** Cas de métaux de transition qui impliquent un site de complexation pouvant induire plusieurs liaisons métal-ligand.
Exemple: trousseaux marqués au $^{99\text{m}}\text{Tc}$,
- **Radio marquage cellulaire in vitro:**
- Les marquages cellulaires nécessitent plusieurs étapes de préparations :
- Après prélèvement sanguin du patient, les cellules à marquer sont isolées puis incubées en présence du radionucléide. Plusieurs lavages sont ensuite réalisés afin d'éliminer le radionucléide non fixé sur les cellules avant de réinjecter les cellules radiomarquées au patient.

Aspects réglementaires

- **Autorisations**

- L'autorisation de préparation des MRP est délivrée par COMENA : Commissariat à l'Energie Atomique et du ministère de l'industrie pharmaceutique.
- Conformité avec les normes de l'AIEA: Agence Internationale de l'Energie Atomique,
- La réglementation suit les BPF , chapitre 1 à 9 mais également les exigences de la ligne directrice particulière relative aux radiopharmaceutiques.