

L'astate-211 pour la radiothérapie vectorisée des cancers

L'astate-211, un halogène radioactif émetteur de particules α

L'astate (At), élément 85 du tableau périodique et le plus lourd des halogènes, est le plus rare des éléments naturels sur Terre. Il n'existe que sous forme d'isotopes radioactifs de courte demi-vie physique (quelques ns à 8 h pour les 32 isotopes identifiés) qui sont issus principalement de la désintégration radioactive de radioisotopes naturels de l'uranium et du thorium. Malgré sa découverte en 1940, beaucoup de ses caractéristiques physiques et chimiques restent aujourd'hui à élucider. La principale raison expliquant les connaissances encore largement incomplètes sur cet élément est son extrême rareté à l'état naturel (on estime qu'à peine 20 à 30 g d'astate existent à un instant t sur la totalité de la croûte terrestre). Seuls quelques laboratoires dans le monde disposant de cyclotrons de haute énergie pour le produire artificiellement y ont accès, mais en quantités très limitées (quelques picomoles au mieux par production), ce qui exclut un grand nombre de techniques d'analyse spectroscopique utilisées classiquement pour caractériser le comportement des éléments chimiques [1].

Pourtant, un des isotopes de cet halogène revêt un intérêt médical important : l'astate-211. D'une demi-vie de 7,2 h, il se désintègre en plomb-207 (stable) en émettant une particule α (un noyau d'hélium, He^{2+}) de haute énergie (5,9-7,5 MeV). Cette gamme d'énergie peut être utilisée pour détruire efficacement les cellules cancéreuses traversées tout en préservant les tissus sains environnants, les particules α étant freinées en moins de 100 μm dans les tissus (soit le diamètre de 3 à 4 cellules). Associé à un système de vectorisation vers les cellules tumorales, les émetteurs α tels que ^{211}At sont particulièrement intéressants pour le traitement des cellules tumorales isolées (cancers hématologiques tels que leucémies ou lymphomes), les micrométastases, ou pour éliminer les traces de cancer résiduelles suite aux traitements classiques (chirurgie ou chimiothérapie) [2]. Les particules α sont ainsi complémentaires des particules β^- , d'énergie moins élevée (0,3-2,5 MeV) mais bien plus pénétrantes dans les tissus, et donc plutôt appropriées au traitement des tumeurs de plus grosse taille (> 1 cm) grâce à une irradiation à distance du site de fixation du radionucléide jusqu'au cœur de la tumeur (figure 1). Ce type de traitement, appelé radiothérapie vectorisée, relève de la médecine nucléaire et nécessite le développement de molécules vectrices du radionucléide capables de reconnaître

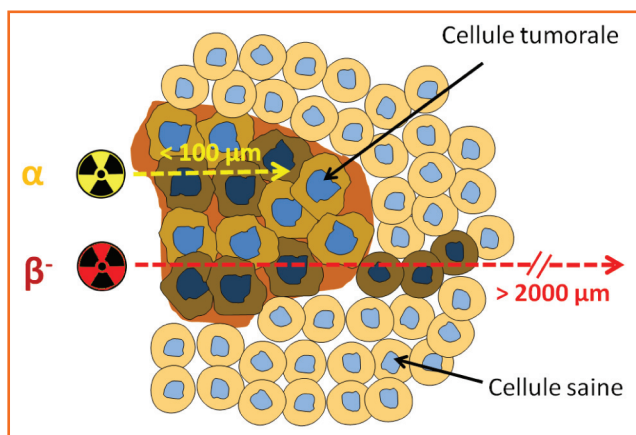


Figure 1 - Les particules α pénètrent les tissus sur une profondeur d'environ 100 μm , ce qui permet la destruction de petits clusters tumoraux tout en préservant les tissus sains environnants. Dans le cas des microtumeurs, l'essentiel de la dose radioactive des particules β^- , bien plus pénétrantes, serait déposé en dehors d'une tumeur de si petite taille, irradiant alors principalement des cellules saines.

spécifiquement les cellules cancéreuses ciblées et de s'y fixer, l'ensemble « vecteur + radionucléide » étant appelé un radiopharmaceutique. Nous présentons ici les différents aspects du développement d'un radiopharmaceutique marqué au ^{211}At , de la production de l'isotope aux premiers essais cliniques réalisés chez le patient.

Un radioisotope qui peut être produit artificiellement par des cyclotrons

La découverte de l'élément 85 est attribuée à Emilio Segrè (Dép. de physique, Univ. de Berkeley) qui rapporta en 1940 l'étude du bombardement du bismuth par des particules α . Un faisceau de particules α accélérées à 27-28 MeV conduit essentiellement à la production de ^{211}At . Au-delà de 28 MeV, une proportion trop importante de ^{210}At , très nocif pour une utilisation chez l'homme, est produite.

Peu d'accélérateurs de particules au monde possèdent les caractéristiques nécessaires à la production de ^{211}At , c'est-à-dire la possibilité d'accélérer des particules α à 28 MeV associée à une intensité de faisceau suffisante pour obtenir les quantités de ^{211}At nécessaires à la production de radiopharmaceutiques. Dans la région nantaise a été récemment implanté le cyclotron Arronax dont les caractéristiques uniques au monde (multi-particule, haute énergie et intensité) vont permettre la production de radionucléides exotiques d'intérêt médical (^{82}Sr , ^{64}Cu , ^{44}Sc pour l'imagerie nucléaire, ou ^{67}Cu pour la thérapie), et en particulier ^{211}At en quantité suffisante pour la recherche en chimie et en médecine, avec à terme la capacité de mener à bien des essais cliniques de thérapie [3].

Une fois produit, ^{211}At est isolé de ^{209}Bi et des autres impuretés, soit par distillation, soit par dissolution de la cible de bismuth dans l'acide suivie d'extractions liquide/liquide, afin de disposer de ^{211}At pur en solution pour réaliser les synthèses radiochimiques.

Thérapie à l'astate-211 : du laboratoire de synthèse au patient

Les molécules vectrices les plus largement étudiées pour transporter ^{211}At sur les cellules tumorales sont les anticorps en raison de leur haute affinité pour des antigènes tumoraux choisis, permettant une haute spécificité de ciblage. L'efficacité de ce type de vectorisation pour de nombreux radionucléides dont ^{211}At a été démontrée dans plusieurs études précliniques et cliniques [2]. Un certain nombre de composés de plus petite taille tels que des peptides ou d'autres composés de faible poids moléculaire spécifiques de récepteurs tumoraux (par ex. la *meta*-astatobenzylguanidine qui cible les cellules de gliome) ont également été préparés et investigués. Dans tous les cas, des procédés de radiosynthèse appropriés aux caractéristiques de l'astate et de sa biomolécule vectrice sont à considérer pour réaliser l'association radionucléide-vecteur formant le radiopharmaceutique.

En raison de la forte analogie de l'astate avec l'iode, les radiosynthèses employées pour lier l'astate à une molécule ont largement été calquées sur son voisin bien connu du tableau périodique. Ainsi, l'astate électrophile (At^+) ou nucléophile (At^-) a été utilisé dans diverses réactions connues comme efficaces avec l'iode pour former des liaisons carbone-halogène. Cependant, la liaison avec un carbone aromatique est préférable afin d'assurer une stabilité acceptable pour des applications biologiques ($\text{C}_{\text{arom}}-\text{At} \approx 200 \text{ kJ/mol}$, $\text{C}_{\text{alkyl}}-\text{At} \approx 160 \text{ kJ/mol}$). En raison de la courte demi-vie de ^{211}At , les étapes de radiosynthèse doivent être de courte durée et de haut rendement pour optimiser l'activité finale du radiopharmaceutique obtenu. Il est également souvent nécessaire de pouvoir les réaliser en conditions douces pour ne pas dénaturer les biomolécules vectrices souvent fragiles. La réaction qui a été de loin la plus employée est la démétallation électrophile de précurseurs organométalliques,

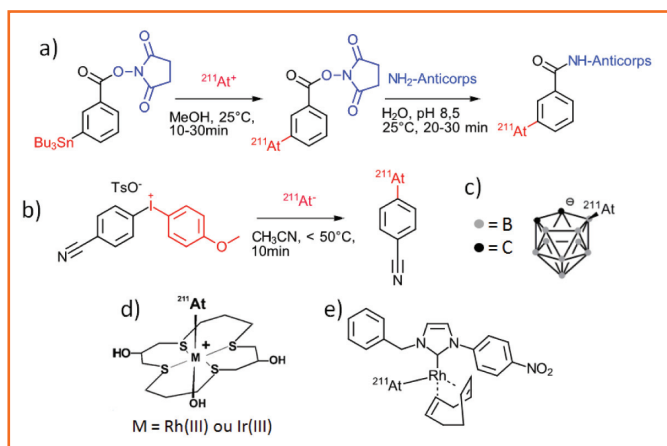


Figure 2 - Approches de radiosynthèse avec l'astate. a) Radiomarquage d'un anticorps par astatodestannylation électrophile d'un précurseur bifonctionnel, suivi du couplage sur une amine de l'anticorps. b) $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ avec un sel de diaryliodonium. c) Exemple de liaison bore-astate dans un cluster de type nido-carborane. d) Complexe métallique dans une structure macrocyclique dans lequel l'astate est un ligand du rhodium(III) ou de l'iridium(III). e) Complexe de carbène N-hétérocyclique dans lequel l'astate est un ligand du rhodium(I).

en particulier des aryltrialkylstannanes, réalisée en présence d'un oxydant doux pour obtenir la forme At^+ nécessaire à la réaction (figure 2a). Cependant, cette approche présente plusieurs inconvénients : en plus des problèmes liés à l'utilisation de composés organostanniques très toxiques, elle conduit à des rendements extrêmement variables en raison des difficultés à stabiliser la forme At^+ nécessaire à la réaction. Il a notamment été rapporté que sous l'effet de ses propres radiations, ^{211}At conduisait à la dégradation du solvant de réaction par radiolyse, avec pour effet la production d'espèces radicalaires pouvant modifier l'état d'oxydation de l'astate en solution au cours du temps [4].

La forme At^+ étant assez complexe à maîtriser, At^- apparaît plus attractive pour réaliser des radiomarquages de façon plus reproductible puisque seule la forme réduite At^- peut se former en présence d'un réducteur contrairement aux multiples formes oxydées potentiellement formées en milieu oxydant. Un nombre assez limité d'approches utilisant At^- a cependant été proposé telles que la substitution nucléophile aromatique ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) des sels de diazonium, ou l'échange d'halogène sur des bromoarènes ou des iodoarènes en présence catalytique de sels de cuivre. Ces approches sont toutefois peu efficaces et nécessitent des conditions assez drastiques incompatibles avec bon nombre de substrats sensibles. Une alternative intéressante découverte plus récemment est la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ des sels d'iodonium (figure 2b) avec lesquels la réactivité de l'astate s'est révélée particulièrement élevée [5]. Ce type d'approche permet d'envisager des procédures de radiomarquage simplifiées, plus robustes, tout en employant des précurseurs beaucoup moins toxiques que les aryltrialkylstannanes [6]. L'étude de cette réaction a en particulier mis en évidence une réactivité de l'astate bien plus élevée que ce qui était attendu des observations de l'iode. Il s'agit d'une illustration parmi de nombreuses autres du caractère particulier et souvent imprévisible de l'astate en comparaison avec les autres halogènes. En particulier, sous certaines conditions, l'astate a une tendance à démontrer un comportement plus proche des métaux que des halogènes. Des calculs quantiques réalisés par Hermann *et coll.* prédisent ainsi que l'astate élémentaire n'existerait pas sous forme diatomique (At_2) comme les autres halogènes, mais sous forme monoatomique, similairement aux métaux. De plus, il serait superconducteur à pression atmosphérique [7]. Le caractère métallique des formes cationiques de l'astate a pu être observé lors d'études de complexation de ces espèces par divers ligands, similairement à ce qui est connu des cations métalliques.

Il reste aujourd'hui encore beaucoup à apprendre sur la chimie de cet élément pour mieux concevoir les radiopharmaceutiques marqués au ^{211}At . En particulier, un point crucial est de trouver des alternatives à la liaison C-At qui se révèle insuffisamment stable *in vivo* dans certains cas. C'est le cas des petits composés vecteurs ou de certains anticorps capables de pénétrer à l'intérieur des cellules tumorales ciblées où ils sont alors soumis à des processus catalytiques (suggérés récemment être oxydatifs) [8] conduisant à la rupture de la liaison C-At. Des approches utilisant la liaison bore-astate ont par exemple été proposées dans des dérivés de type carborane ou borate, avec un impact positif démontré sur la stabilité *in vivo* (figure 2c), et plus récemment, l'intérêt de la liaison astate-métal (Rh(I), Rh(III) ou Ir(III), figure 2d-e) a également fait l'objet d'études. Néanmoins, la chimie classique dérivée de l'iode reste aujourd'hui encore de loin la plus utilisée et a permis un nombre important d'études précliniques prometteuses dans le cadre du traitement de divers cancers disséminés (leucémies, carcinomes, cancers ovariens métastasés, etc.) [4]. Les résultats prometteurs obtenus lors de ces vingt-cinq dernières années sur le petit animal ont conduit plus récemment aux premiers essais chez l'homme. Le premier, réalisé aux États-Unis, a eu pour objet le traitement de tumeurs cérébrales (glioblastomes). Le protocole de thérapie a consisté à enlever la tumeur par chirurgie tel qu'effectué de façon habituelle pour ce type de pathologie, mais afin d'éliminer les traces de tumeur ayant pu échapper à l'étape de chirurgie, a été adjoind un traitement par un anticorps radiomarqué au ^{211}At ayant des propriétés de reconnaissance des cellules de glioblastome. L'efficacité de ce traitement a été observée avec un allongement de l'espérance de vie des patients, sans effets secondaires sévères contrairement à ce qui était connu de ce type de traitement avec des émetteurs de particules β^- bien plus pénétrantes, donc plus toxiques pour les tissus sains [9]. Une seconde étude clinique de phase I, encore en cours en Suède, a été initiée dans le cadre du traitement de cancers ovariens métastasés. Dans ce cas, c'est un anticorps radiomarqué au ^{211}At et ciblant l'antigène LeY présent dans 90 % des cancers épithéliaux ovariens qui a été utilisé. Dans la première partie de l'étude, le but était d'évaluer la toxicité de ce type de traitement chez des patientes ayant été préalablement traitées conventionnellement par chimiothérapie [10]. La faible toxicité du traitement permet d'envisager cette approche pour éliminer les traces de cancers résiduels qui auraient échappé à la chimiothérapie et diminuer le risque de rechute.

Ces résultats prometteurs, associés à l'augmentation attendue des capacités mondiales de production de ^{211}At devraient accroître les recherches indispensables sur cet élément, tant du côté de la recherche fondamentale pour mieux le caractériser, que des approches chimiques pour améliorer sa vectorisation et étendre les potentielles applications dans le traitement des cancers.

- [1] Wilbur D.S., Enigmatic astatine, *Nat. Chem.*, **2013**, 5, p. 246.
- [2] Kraeber-Bodéré F. *et al.*, Tumor immunotargeting using innovative radionuclides, *Int. J. Mol. Sci.*, **2015**, 16, p. 3932.
- [3] www.cyclotron-nantes.fr
- [4] Pozzi O.R., Zalutsky M.R., Radiopharmaceutical chemistry of targeted radiotherapeutics, Part 3: α -particle-induced radiolytic effects on the chemical behavior of ^{211}At , *J. Nucl. Med.*, **2007**, 48, p. 1190.
- [5] Guérard F. *et al.*, Unexpected behavior of the heaviest halogen astatine in the nucleophilic substitution of arylidonium salts, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, p. 12332.
- [6] Guérard F. *et al.*, Bifunctional arylidonium salts for highly efficient radioiodination and astatination of antibodies, *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, sous presse, doi:10.1016/j.bmc.2017.09.022.
- [7] Hermann A., Hoffmann R., Ashcroft N.W., Condensed astatine: monatomic and metallic, *Phys. Rev. Lett.*, **2013**, 111, p. 116404.
- [8] Teze D. *et al.*, Targeted radionuclide therapy with astatine-211: oxidative dehalogenation of astatobenzoate conjugates, *Sci. Rep.*, **2017**, 7, p. 2579.
- [9] Zalutsky M.R. *et al.*, Clinical experience with alpha-particle emitting ^{211}At : treatment of recurrent brain tumor patients with ^{211}At -labeled chimeric antitenascin monoclonal antibody 81C6, *J. Nucl. Med.*, **2008**, 49, p. 30.
- [10] Andersson H. *et al.*, Intraperitoneal alpha-particle radioimmunotherapy of ovarian cancer patients: pharmacokinetics and dosimetry of ^{211}At -MX35 F(ab')₂. A phase I study, *J. Nucl. Med.*, **2009**, 50, p. 1153.

Cette fiche a été préparée par **François Guérard**, chargé de recherche CNRS, Équipe d'oncologie nucléaire au Centre de recherche en cancérologie et immunologie de Nantes-Angers à Nantes (francois.guerard@univ-nantes.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon et Séverine Bléneau-Serdel (contact : bleneau@lactualitechimique.org). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.