La médecine nucléaire thérapeutique

D'une niche à une révolution médicale

Pr David TAÏEB Département de médecine nucléaire, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), université Aix-Marseille
Dr Léa TURPIN Département de médecine nucléaire, hôpital Foch
Dr Désirée DÉANDRIS Département de médecine nucléaire, Gustave-Roussy, université Paris-Saclay

Longtemps confidentielle, la médecine nucléaire thérapeutique s'impose aujourd'hui comme un pilier de l'oncologie moderne, incarnant un modèle de médecine de précision.

La médecine nucléaire repose sur une approche radiothérapeutique « innovante », le plus souvent systémique (administration dans la circulation générale), utilisant des isotopes radioactifs pour leur effet thérapeutique, associés à des molécules vectrices capables de cibler spécifiquement les tissus malades : c'est le principe de la radiothérapie interne vectorisée. Ces dernières années, la radiothérapie ciblant les récepteurs peptidiques s'est affirmée comme un traitement de référence pour les tumeurs neuroendocrines avancées et, plus récemment, pour le cancer de la prostate. Son essor rapide résulte de plusieurs avancées majeures : l'évidence de son impact sur la survie des patients dans des essais randomisés de phase III, la disponibilité d'isotopes plus performants, sur les progrès en biotechnologie permettant de modifier les vecteurs moléculaires, une meilleure compréhension de la biologie tumorale ouvrant de nouvelles cibles thérapeutiques dans de nombreux cancers, et enfin l'émergence de stratégies combinées, notamment avec l'immunothérapie. Cette dynamique est soutenue par l'implication croissante de l'industrie, qui s'investit activement dans le développement de nouvelles approches, susceptibles d'intégrer à terme l'arsenal thérapeutique de nombreuses pathologies.

Fondements de la médecine nucléaire thérapeutique

La médecine nucléaire thérapeutique est une forme de radiothérapie interne moléculairement ciblée. Elle repose le plus souvent sur l'administration systémique de médicaments radiopharmaceutiques (MRP), induisant des effets radiobiologiques comparables à ceux de la radiothérapie externe. Le mécanisme d'action s'appuie sur l'irradiation de l'ADN et des constituants cellulaires, entraînant la mort cellulaire. À la différence de la radiothérapie externe, où l'exposition aux rayonnements est brève, l'irradiation en médecine nucléaire se prolonge en raison de la longue demi-vie des isotopes et de la recirculation des MRP.

Cette approche thérapeutique est principalement utilisée en oncologie. Elle privilégie une sélection des patients reposant non sur le type histologique tumoral, mais sur les caractéristiques moléculaires des cancers, indépendamment de leur origine tissulaire : c'est le principe dit « tissu agnostique ».

La médecine nucléaire illustre ainsi parfaitement la médecine de précision. Avant toute administration thérapeutique, l'expression de la cible moléculaire est évaluée à l'échelle du corps entier par imagerie nucléaire compagnon, généralement un TEP-scan. Si la cible est exprimée de manière suffisante et homogène sur l'ensemble des sites tumoraux, le patient est éligible au traitement. Cette intégration du diagnostic et du traitement constitue le concept central de « théranostique ».

Les cures sont administrées par voie systémique, selon des cycles réguliers espacés de 6 à 8 semaines, avec un « schéma posologique » le plus souvent fixe. Les consultations et bilans réalisés entre les cycles permettent de détecter et de prendre en charge les éventuelles toxicités, qui restent rares, ce qui contribue à une bonne tolérance de cette thérapie par les patients.

Diversité des applications cliniques

Les applications cliniques courantes sont diverses :

- **hyperthyroïdie et cancer thyroïdien** : utilisation de l'iode 131 (^{131}I) ;
- **Neuroblastomes et phéochromocytomes** : MIBG (métaiodobenzylguanidine) marquée à l'^{131}I ;
- **cancers du foie** : radiothérapie interne sélective (ou radioembolisation), reposant sur l'administration intra-artérielle de microsphères marquées au ^{90}Y ;
- **métastases osseuses douloureuses** : traitement avec le $^{223}RaCl_2$;
- **tumeurs neuroendocrines et cancers de la prostate métastatiques résistant à la castration** : les radioligands marqués au bêta-émetteur ^{177}Lu, ciblant les récepteurs de la somatostatine, et le Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) ont respectivement démontré leur efficacité. Ces traitements ont été validés par des essais cliniques randomisés de phase III, montrant un bénéfice significatif en termes de survie sans progression et/ou de survie globale.

Déploiement en France

La mise en œuvre de ces traitements requiert des infrastructures radioprotégées, des équipes médicales et pharmaceutiques expérimentées, ainsi que des compétences spécifiques pour la radioprotection du personnel, la décontamination et la gestion des déchets radioactifs.

La capacité nationale de prise en charge repose sur plusieurs leviers : disponibilité des ressources humaines et logistiques, formation structurée des professionnels, renforcement des équipes dans les centres déjà opérationnels, extension progressive du nombre de sites autorisés, et sécurisation d'une chaîne d'approvisionnement robuste en MRP.

La Société française de médecine nucléaire (SFMN) a lancé l'étude « Capacité théranostique 2023-2024 » afin d'évaluer l'état des lieux et de promouvoir un accès rapide et équitable à cette innovation thérapeutique[1].

Quelles perspectives ?

Traditionnellement, ces traitements sont introduits aux stades avancés de la maladie, avant d'être progressivement évalués à des phases plus précoces. L'exemple du ciblage du PSMA est emblématique : après avoir prouvé son efficacité dans les formes réfractaires à la castration, il est désormais testé dans des essais cliniques en néoadjuvant, au stade oligométastatique, et chez les patients métastatiques sensibles à la castration. L'avenir de la médecine nucléaire thérapeutique repose sur l'émergence de nouveaux radioligands, notamment l'utilisation d'isotopes aux performances accrues. Cela est démontré par l'attrait actuel pour les émetteurs alpha (alphathérapie), particulièrement cytotoxiques, avec des molécules en cours d'évaluation marquées à l'actinium-225, au plomb-212 ou à l'astate-211. Le terbium-161 pourrait également venir concurrencer le lutétium-177 en combinant émission bêta et électrons Auger, efficaces notamment contre les micrométastases et en situation adjuvante. Le développement de vecteurs aux affinités renforcées et aux biodistributions optimisées ou encore des molécules hybrides ciblant simultanément les cellules tumorales et leur microenvironnement peut également être imaginé. Plus de 200 essais cliniques en cours devraient aboutir dans les années à venir à l'intégration de nouvelles molécules et de nouvelles indications en pratique clinique. Cependant, le développement d'un MRP reste long et exigeant : identification de la cible moléculaire, validation en préclinique, puis essais cliniques progressifs jusqu'à la phase 3 pour l'autorisation de mise sur le marché. Malgré son essor fulgurant, la médecine nucléaire thérapeutique fait aussi face à une concurrence croissante d'autres approches ciblées — anticorps conjugués (ADC), immunothérapies, CAR-T cells, vaccins ou thérapies géniques. Ces innovations attirent d'importants investissements, soulignant la difficulté à prédire la place exacte que prendra la médecine nucléaire dans les stratégies thérapeutiques de demain.

L'avenir de la médecine nucléaire thérapeutique repose sur l'émergence de nouveaux radioligands, notamment l'utilisation d'isotopes aux performances accrues.

1. Giraudet *et al.*, *Médecine nucléaire*, vol. 48, Issues 4–5, October 2024;169-188.