

# les produits radio-pharmaceutiques

Les radioisotopes sont utilisés dans une mesure toujours croissante en médecine pour le diagnostic et la thérapie. Dans le présent article, Walter Wolf, professeur à l'Ecole de pharmacie de l'Université de Californie du Sud, à Los Angeles (Etats-Unis) et Alexandru T. Balaban, qui a été cadre supérieur à la Division de la recherche et des laboratoires de l'AIEA et fait maintenant partie de la Section de chimie de l'Institut de physique nucléaire de Bucarest (Roumanie) étudient certaines applications des radioisotopes et envisagent leurs possibilités futures.

Un composé marqué est une substance dans laquelle la teneur isotopique naturelle de l'un des éléments constitutifs a été modifiée à dessein. Cette définition s'applique aux composés marqués au moyen de radionucléides ou de nucléides stables. Parmi les composés marqués au moyen de radionucléides figurent des préparations pouvant être administrées à l'homme, qui portent le nom de produits radiopharmaceutiques. Ces préparations relèvent de la définition du médicament donnée par l'Organisation mondiale de la santé — c'est à dire toute substance ou composition fabriquée, mise en vente ou présentée comme pouvant être employée:

- 1) pour traiter, atténuer, prévenir ou diagnostiquer une maladie, un état physique anormal ou leurs symptômes chez l'homme ou l'animal;
- 2) pour restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal.

Elles doivent donc répondre à des normes sévères à différents points de vue: pureté, stérilité, apyrogénicité, etc.

Il existe deux méthodes pour obtenir des composés marqués au moyen de radioisotopes. L'une d'elles consiste à remplacer une certaine proportion des atomes stables d'un élément par un radioisotope; c'est par exemple le cas de  $^{131}\text{I}$ -hippuran dans lequel certains atomes de  $^{127}\text{I}$  ont été remplacés par le radioisotope  $^{131}\text{I}$  («marquage par un isotope»); l'autre méthode consiste à fixer un radionucléide sur une molécule comme l'albumine pour former un nouveau produit radioactif, par exemple  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -albumine («marquage par un nucléide étranger»).

## Utilisations

Les applications des produits radiopharmaceutiques en médecine nucléaire se répartissent entre quatre catégories: études destinées à visualiser l'organe; études dynamiques; études du métabolisme; thérapie. La raison pour laquelle les produits radiopharmaceutiques sont utilisés à ces fins tient à leurs caractéristiques — sensibilité, sélectivité et faculté

de «visualiser» les organes. Ainsi, lorsque nous procédons à une scintigraphie de la thyroïde, non seulement nous traçons le contour de l'organe — nous le visualisons — mais nous pouvons aussi déterminer les anomalies qu'il peut présenter, par exemple la présence de nodules froids ou chauds, c'est-à-dire de zones dans lesquelles la pathologie a modifié une partie de l'organe, que l'on peut localiser suivant le taux de fixation du produit radiopharmaceutique qui a été utilisé. Ces renseignements sont extrêmement utiles pour le diagnostic.

En 1946, lorsque le Laboratoire national d'Oak Ridge a envoyé pour la première fois du  $^{14}\text{C}$  au Centre national du Cancer de la peau (Free Skin Cancer Clinic) à St. Louis (Missouri, Etats-Unis), il a inauguré officiellement l'emploi de composés marqués pour le diagnostic, l'étude et le traitement des maladies humaines. Au cours des 24 années qui se sont écoulées depuis, des progrès remarquables ont été accomplis.

Nombreux parmi les premiers produits radiopharmaceutiques fabriqués étaient les composés marqués avec  $^{131}\text{I}$ . Ce radionucléide présente de nombreux avantages importants. Il permet de préparer facilement de grandes quantités de composés marqués. Il est peu coûteux, facile à manipuler et sa période (8,04 jours) est assez longue pour permettre à un fabricant de produits radiopharmaceutiques de préparer un composé marqué avec ce radionucléide et de le livrer à un service de médecine nucléaire sous une forme répondant aux normes pharmaceutiques et autres.  $^{131}\text{I}$  émet à la fois des rayons bêta et des rayons gamma; grâce aux rayons gamma il peut être utilisé pour visualiser des organes (scintigraphie) et les rayons bêta permettent son utilisation à des fins thérapeutiques.

Mais le produit radiopharmaceutique choisi n'est que l'un des éléments de toute méthode appliquée en médecine nucléaire. Pour assurer au malade le meilleur traitement possible, il faut associer trois facteurs: l'instrumentation, les produits radiopharmaceutiques et le personnel dont l'ensemble constitue ce que l'on pourrait appeler le triangle de la médecine nucléaire.

Les scintigraphes à balayage rectiligne, qui utilisent des détecteurs à scintillation à cristal d'iodure de sodium fonctionnent de manière remarquable avec  $^{131}\text{I}$ , mais l'établissement du scintigramme peut demander de 20 à 40 minutes suivant les dimensions de l'organe et la quantité de radioactivité qui est administrée. Un progrès important a été accompli avec la mise au point de la chambre Anger, appareil comportant un cristal mince de grande dimension (25 à 30 cm de diamètre) et de multiples tubes photoélectriques, ce qui permet d'obtenir en peu de temps l'image d'un organe entier et d'exécuter des études dynamiques. Le cristal mince, nécessaire pour obtenir une bonne résolution a une efficacité maximale pour les rayons gamma de 150 keV et il est beaucoup moins sensible aux photons gamma de 364 keV qui constituent la principale émission de  $^{131}\text{I}$ . En outre, la plupart des méthodes de traitement utilisées en médecine nucléaire demandent de quelques minutes à 24 heures pour être menées à bien; l'utilisation d'un composé marqué avec  $^{131}\text{I}$  a souvent pour résultat d'exposer le malade à une dose de rayonnement supérieure à celle qui est nécessaire pour une méthode de traitement donnée.

#### La «nourrice» à radioisotopes

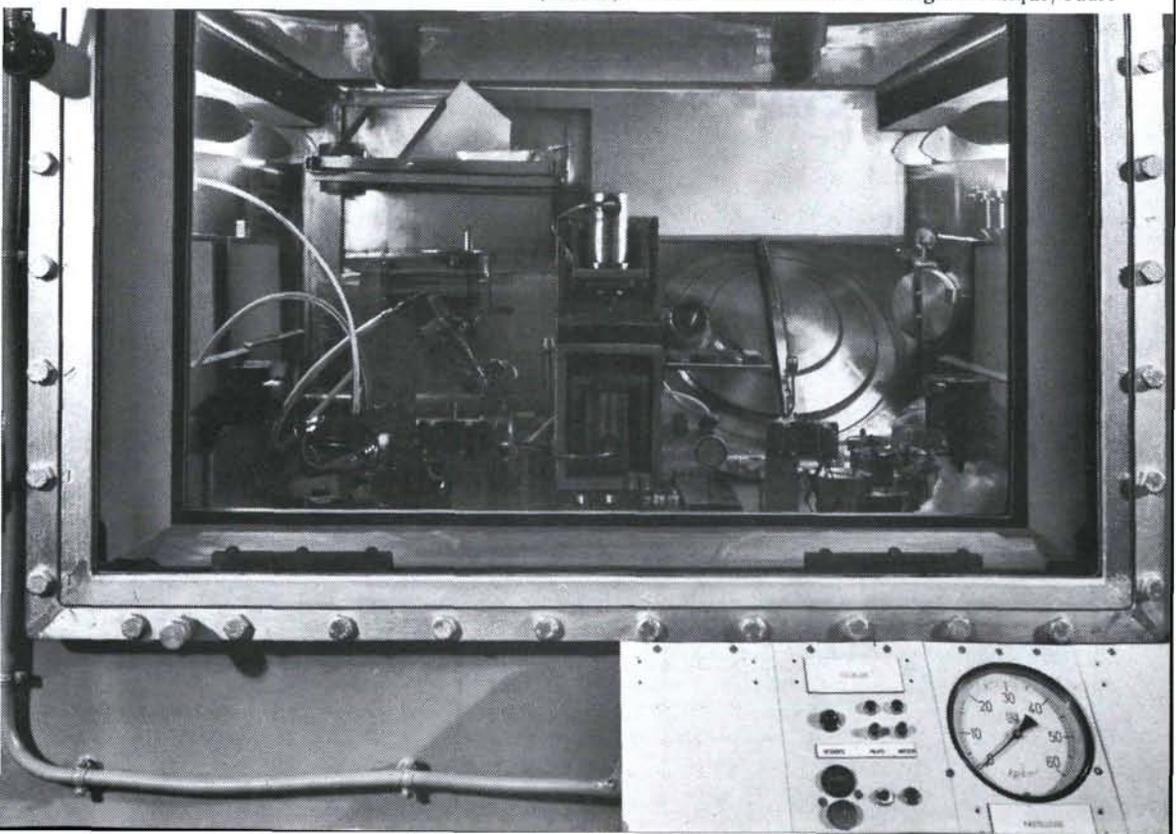
Compte tenu de ces facteurs, on s'est efforcé de réduire la dose reçue par le malade. L'une des solutions les plus heureuses a été d'utiliser

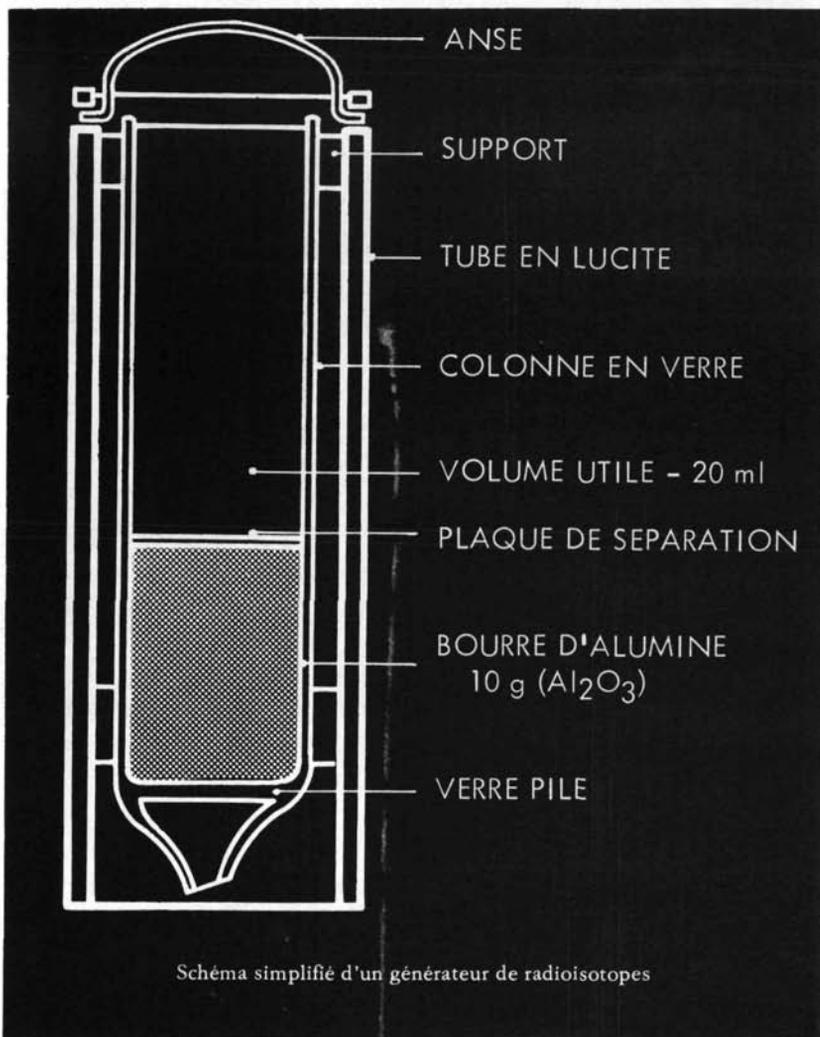


Appareil utilisé dans un hôpital anglais pour l'étude de la fonction rénale.

On place un détecteur sur chaque rein et un autre sur le cœur, puis on fait au patient injection intraveineuse de  $^{131}\text{I}$ -hippuran; les indications fournies par les détecteurs servent à établir un graphique ou un nephrogramme, montrant, en fonction du temps, la quantité de radioactivité contenue dans chaque rein et dans le sang qui traverse le cœur. Photo: UKAEA

Matériel utilisé pour la préparation du radioisotope caesium-137 au Centre d'études nucléaires de Saclay (France). Photo: Commissariat à l'énergie atomique/Sudre





des radionucléides à période plus courte comme le  $^{99m}Tc$ , qui a une période de six heures. Ce radionucléide présente deux avantages supplémentaires: son comportement chimique est celui d'un pseudo-halogène, c'est-à-dire que les méthodes mises au point pour des composés marqués à l'iode peuvent dans l'ensemble être également appliquées aux composés marqués au technetium, et il émet des rayons gamma de 140 keV, c'est-à-dire très proches de l'énergie optimale pour la chambre Anger. Ces avantages ont amené à utiliser abondamment ce radionucléide.

Si la plupart des radionucléides sont obtenus par bombardement d'une cible placée dans un réacteur ou dans un cyclotron, un petit nombre d'entre eux sont les «produits de filiation» de radionucléides de périodes plus longues. Le produit de filiation peut être obtenu à partir du radionucléide dans un dispositif appelé générateur, représenté sur la figure. Le radionucléide de plus longue période, dans ce cas le  $^{99}Mo$  est introduit dans la colonne et fixé par un agent de liaison de manière qu'une solution éluante dissoudra seulement le produit de filiation. Ce système, appelé également «nourrice», a l'avantage de permettre d'obtenir

fréquemment, pendant toute la durée de vie du générateur, de nouveaux radionucléides ayant une activité spécifique très élevée.

L'emploi de ces générateurs s'est sensiblement étendu depuis leur introduction au cours des années 1960. Étant donné toutes les conséquences de cette évolution et ce que nous pouvons voir de ses perspectives futures, il est nécessaire de réévaluer les différents éléments entrant dans la composition du triangle de médecine nucléaire. Alors que la plupart des sociétés radiopharmaceutiques pouvaient autrefois parfaitement fabriquer un produit de ce genre, contrôler sa pureté et le livrer à n'importe quel service de médecine nucléaire dans n'importe quelle région, l'importance actuellement donnée aux radionucléides de courte période restreint cette possibilité et augmente la demande de produits radiopharmaceutiques préparés et contrôlés sur place. Il est devenu de plus en plus difficile de préparer des composés marqués avec un radionucléide à courte période comme  $^{99m}\text{Tc}$  et de les livrer au consommateur au moment et à l'endroit où celui-ci en a besoin. Ce genre d'opération se limite désormais à un périmètre très restreint. On a essayé de résoudre le problème de plusieurs façons, l'une consistant à fabriquer des «trousses» pour la production de produits radiopharmaceutiques dans l'établissement où ils doivent être utilisés. Cette méthode a obtenu un certain succès, mais son principal inconvénient est le prix élevé des trousses et surtout l'insuffisance du contrôle de la qualité du produit obtenu.

### Rôles du radiopharmacien

Une autre méthode a consisté à créer une nouvelle profession, celle de radiopharmacien. La présence de ce spécialiste est nécessaire au sein de l'équipe de médecine nucléaire. Ses responsabilités sont les suivantes:

Préparation et administration des produits radiopharmaceutiques:

- a) Faire la synthèse de produits radiopharmaceutiques;
- b) Préparer et distribuer les produits radiopharmaceutiques;
- c) Donner des conseils sur les doses et les intolérances;
- d) Contrôler l'application des mesures de radioprotection;
- e) Améliorer les installations de radioisotopes et en assurer l'entretien;
- f) S'occuper des questions de droit et de pharmacopée relatives aux produits radiopharmaceutiques;

Participation aux travaux de recherche et de mise au point:

- a) Améliorer les méthodes de préparation et de distribution;
- b) Étudier la synthèse et le métabolisme de nouveaux produits radiopharmaceutiques;
- c) Apporter son concours aux recherches concernant les composés marqués;

Participation à l'enseignement:

- a) Faire l'éducation du malade;
- b) Former des infirmières et techniciens;
- c) Faire des exposés à l'intention des internes et stagiaires;
- d) Enseigner la radiopharmacie aux pharmaciens.

### Perspectives d'avenir

Il semble probable que dans les années à venir on utilisera de radionucléides de périodes de plus en plus courtes et que les hôpitaux

disposeront de petits cyclotrons et de sources de neutrons qui produiront des radionucléides pratiquement au chevet du malade. Parmi les radionucléides qui prendront beaucoup plus d'importance, on peut citer  $^{11}\text{C}$  (période 20 minutes),  $^{13}\text{N}$  (période neuf minutes),  $^{18}\text{F}$  (période 108 minutes) et  $^{123}\text{I}$  (période 13 heures).

Il n'est pas inutile de rappeler que l'utilisation de ces nucléides nécessite un travail d'équipe. Par exemple,  $^{11}\text{C}$  dont la période n'est que de 20 minutes doit être produit dans un cyclotron à rendement élevé et quitter la cible sous une forme chimique acceptable — par exemple  $^{11}\text{CO}_2$ . Le radiochimiste ou le radiopharmacien doit alors, à partir de ce gaz, fabriquer un autre composé comme l'acide benzoïque marqué au  $^{11}\text{C}$  dont la pureté radiochimique, nucléaire, chimique et pharmaceutique doivent être contrôlées; le produit contrôlé doit alors être remis au médecin et celui-ci l'administre au malade, par exemple pour l'étude du rein. Le délai qui s'écoule entre la production du radionucléide et son utilisation ne doit pas dépasser une heure.

Une autre réalisation à prévoir est la synthèse de nouveaux types de produits radiopharmaceutiques intéressant plus directement les fonctions physiologiques. L'emploi de  $^{11}\text{C}$  et  $^{13}\text{N}$  facilitera certainement la tâche à cet égard, et la préparation de produits biochimiques marqués avec un radionucléide de courte période (délivrant une faible dose d'irradiation) pour l'étude des fonctions métaboliques ou la recherche en pharmacologie clinique peut nous faire entrer à brève échéance dans une ère entièrement nouvelle de la médecine nucléaire.

En vue de toutes ces réalisations, il est indispensable d'étudier de près le fonctionnement de l'ensemble que constitue le triangle de la médecine nucléaire: instrumentation — produits radiopharmaceutiques — personnel spécialisé. L'association de ces facteurs implique un effort particulier de la part des spécialistes. Il faut qu'une collaboration étroite s'établisse entre les membres de l'équipe de médecine nucléaire: médecins, radiopharmaciens et techniciens, collaboration qui s'étendra aussi aux spécialistes de la chimie radioactive, du génie nucléaire et de la physique nucléaire.

Il est évident que ces nouvelles réalisations exigeront des concepts nouveaux; c'est ici que les organismes nationaux et internationaux sont appelés à jouer un rôle de premier plan. Des organismes tels que les commissions nationales de l'énergie atomique et les services de la santé publique occupent des positions-clé dans la réalisation de cette tâche.

## Activités de l'Agence

En règle générale, parmi les premières aussi et les plus intéressantes opérations confiées à un réacteur de recherche qui vient d'être mis en service, figure la production de radioisotopes et leur incorporation aux produits radiopharmaceutiques. Pour encourager les pays en voie de développement sur cette voie, l'Agence a organisé des groupes d'étude régionaux de la production des radioisotopes (en 1968, à Lucas Heights (Australie), pour l'Extrême-Orient, et en 1969 à São Paulo (Brésil), pour l'Amérique latine), et elle a publié des rapports techniques sur la question. Au début, on s'occupait surtout de la production, mais plus récemment on s'est davantage soucié du contrôle de la qualité. Un *Manuel sur la production des radioisotopes* publié par l'Agence en 1966 n'indiquait des méthodes de fabrication que pour 15 radioisotopes

pouvant être obtenus dans un réacteur; une version revue et augmentée de cet ouvrage, qui doit paraître au début de cette année sous le titre *Production des radioisotopes et contrôle de leur qualité*, traitera des procédés de production de 22 radioisotopes et comportera, en outre, des chapitres et des directives sur les techniques spéciales (emploi de sources scellées, production de radioisotopes par réactions nucléaires secondaires et méthode de Szilard-Chalmers), les générateurs de radioisotopes, les radioisotopes produits à l'aide d'accélérateurs, les composés marqués, et les produits radiopharmaceutiques.

La première réunion de l'Agence expressément consacrée aux produits radiopharmaceutiques s'est tenue en juillet 1969, à Vienne. Ce groupe d'étude dont les travaux ont donné lieu à la publication d'une monographie intitulée «Contrôle analytique des produits radiopharmaceutiques», a formulé des propositions précises concernant le rôle des organisations internationales dans ce domaine et l'établissement de centres chargés de contrôler la pureté des produits radiopharmaceutiques préparés en laboratoire. Vu la tendance à employer de plus en plus des radionucléides de courte période, la production et le contrôle de la qualité incombent en partie aux services médicaux utilisateurs. Pour faire le point des problèmes que posent ces radioisotopes obtenus par filiation à partir de précurseurs de périodes plus longues, l'Agence a réuni en mai 1970, à Vienne, un groupe d'étude de la préparation et du contrôle, dans les laboratoires médicaux de radioisotopes, des produits radiopharmaceutiques obtenus à partir de radioisotopes provenant d'un générateur. En 1971, l'Agence doit organiser un autre groupe d'étude de la fabrication de composés marqués avec des radionucléides produits dans les accélérateurs.

Pour faciliter la diffusion de renseignements spécialisés dans les pays en voie de développement, un stage régional sur les produits radiopharmaceutiques pour l'Extrême-Orient a eu lieu en octobre 1970, à Trombay (Inde). En novembre-décembre 1971, un cours interrégional sur la préparation et le contrôle des produits radiopharmaceutiques se tiendra à Prague; l'organisation d'autres cours de formation régionaux est envisagée.

La section de chimie de la Division de la recherche et des laboratoires et la section des applications médicales de la Division des sciences biologiques, de l'AIEA, ont lancé conjointement, en 1970, un programme de recherches coordonnées sur les produits radiopharmaceutiques. En 1971, ce programme doit permettre d'élaborer des méthodes rapides pour contrôler la pureté des produits radiopharmaceutiques à base de radioisotopes obtenus par filiation nucléaire.

Toutes ces activités sont entreprises en étroite collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les résultats des recherches coordonnées dont il vient d'être question et les données des études qui sont faites dans les laboratoires de l'Agence de Seibersdorf, près de Vienne, sur des sujets connexes, sont mis à la disposition de l'OMS; il a été convenu que, dans le cadre de cette collaboration, l'Agence communiquera à l'OMS des renseignements techniques et que l'OMS définira les normes à observer pour les produits radiopharmaceutiques en vue de les inclure dans la Pharmacopée internationale publiée par ses soins. Des monographies sur la plupart des principaux produits radiopharmaceutiques ont déjà été rédigées ou sont en préparation; elles contiennent des indications très utiles précieuses pour les pharmacopées nationales ou multi-nationales qui, dans certains cas, ont force de loi.