

Radiopharmacie: Les nouvelles techniques

par Hernan Vera-Ruiz

En dix ans, la radiopharmacie a fait des progrès spectaculaires: de nouveaux concepts et une démarche innovatrice ont permis de mettre au point des produits radiopharmaceutiques améliorés qu'on utilise en médecine nucléaire à des fins de diagnostic.

Les derniers faits intervenus dans ce domaine ont été passés en revue au mois d'octobre dernier à la Conférence de l'AIEA sur les radiopharmaceutiques et les composés marqués, organisée conjointement avec l'Association japonaise des radioisotopes et tenue à Tokyo à l'invitation du gouvernement du Japon. Cette conférence faisait suite à une réunion analogue organisée conjointement avec l'OMS et tenue à Copenhague en 1973; 156 participants représentant 34 Etats Membres de l'AIEA et une organisation internationale y ont assisté.

Voici un compte rendu succinct des thèmes abordés:

Production de radionucléides

C'est désormais un fait accompli: dans les pays développés, la plupart des radionucléides utiles sont disponibles à tout moment lorsqu'on en a besoin, et ce dans la qualité et les quantités voulues pour les examens de médecine nucléaire, et plus particulièrement les radionucléides qui proviennent de réacteurs nucléaires, tels le technétium 99m, l'iode 131 et d'autres que l'on peut se procurer auprès de sources commerciales bien établies. Dans la plupart des pays en développement, par contre, la situation laisse à désirer, essentiellement en raison du manque de flux de neutrons adéquats dans les réacteurs existants ou de la pénurie de devises pour importer les radionucléides.

Les progrès enregistrés au cours des années passées portent essentiellement sur la production de radionucléides en cyclotron. De nombreuses installations ayant des programmes actifs de radioisotopes ont été mises en service. On a réalisé des cyclotrons ultra-compacts pour la production sur place, automatisée, d'émetteurs de positons, tels le carbone 11, l'azote 13, l'oxygène 15 et le fluor 18. Les constantes nucléaires nécessaires à leur production sont bien connues; la radiochimie indispensable à la préparation de composés simples est bien établie. Les «boîtes noires» — mini-usines de synthèse organique, automatisées et informatisées, utilisant des émetteurs de positons — prendront sans doute de plus en plus d'importance dans la production courante de composés marqués.

Générateurs de radionucléides

Ils ont joué un rôle important dans la diffusion des techniques de médecine nucléaire en se révélant une source fiable de radioéléments de courte période.

Le plus remarquable de ces générateurs actuellement utilisé est le générateur dit «chromatographique» ou «à colonne», basé sur le système molybdène 99/technétium 99m, préparé presque exclusivement à partir de molybdène 99 de fission à forte radioactivité spécifique dans de grands centres de production du monde industria-

lisé. En raison de la haute technicité et des gros investissements qu'il faut pour préparer les générateurs chromatographiques utilisant ce procédé, les pays en développement ont cherché à résoudre le problème de l'approvisionnement en produisant du «technétium instantané» par le procédé de l'extraction par solvant — avec de l'éthylméthylcétone — ou par la méthode de la sublimation.

Des chercheurs hongrois et australiens assistant à la conférence ont fait état de percées dans la préparation de générateurs molybdène 99/technétium 99m permettant de résoudre le problème du molybdène 99 de fission et de forte radioactivité spécifique en utilisant exclusivement du molybdène 99 peu cher et non-polluant. Les hongrois ont signalé la mise au point d'un nouveau générateur à sublimation transportable pouvant utiliser du molybdène 99 de faible activité spécifique, produit dans des réacteurs de recherche de faible puissance, et les australiens la mise au point d'un générateur à gel. Ces découvertes sont manifestement très importantes pour les pays en développement car la plupart des réacteurs de recherche en service ont de faibles flux de neutrons thermiques.

La recherche en radiopharmacie

Depuis quelques années, on est plus systématique dans la synthèse des nouveaux agents au technétium 99m ayant des caractéristiques améliorées pour la visualisation aux fins de diagnostic *in vivo*. La recherche en radiopharmacie est actuellement marquée par l'utilisation de meilleurs outils analytiques tels la chromatographie en phase liquide à haute performance, la spectrométrie de masse, la cristallographie par rayons X et d'autres, par une meilleure connaissance des rapports entre structure chimique et répartition biologique et par des intuitions et perspectives plus approfondies. On comprend notamment un peu mieux la chimie du technétium 99 et du technétium 99m avec ou sans entraîneur. On a signalé des résultats prometteurs dans la recherche sur les complexes atomiques monovalents de technétium pour les agents de contraste utilisés dans les affections du myocarde (tels l'éthane diméthylphosphate) et aussi sur les complexes lipophiles pour les agents de contraste utilisés dans la visualisation des flux sanguins cérébraux (tels l'amino-oxine, le bis-amino-ethanethiol et les complexes dérivés du glucose).

On assiste aussi à la montée d'une autre nouvelle famille de produits radiopharmaceutiques intéressants. Ceux-ci promettent d'être d'un grand secours dans le diagnostic en médecine nucléaire, permettant d'élucider des processus physiologiques, pharmacologiques ou biochimiques rencontrés dans les états aussi bien normaux que pathologiques. Il s'agit de produits radiopharmaceutiques bifonctionnels ayant une molécule active biologique, ainsi qu'une fraction à groupe fonctionnel capable de chélater les nucléides radiométalliques tels que le gallium 67, le gallium 68, l'indium 111, l'indium 113 et le technétium 99m. Divers types de macromolécules — anticorps monoclonaux, enzymes, protéines, etc. — ont été utilisés pour marquer les agents bifonctionnels.

On a récemment utilisé diverses molécules — le glucose, les acides gras, les dérivés des acides aminés et de la

M. Vera-Ruiz est membre de la Division de la recherche et des laboratoires de l'AIEA.

phtaléine — pour marquer des agents susceptibles de localisation sélective dans le cerveau, le cœur ou le système hépato-biliaire. Les complexes de nitro-technétium du groupe des nitrures plutôt que du groupe des oxydes ont fait preuve d'un comportement biologique intéressant qui pourrait en faire des produits radiopharmaceutiques tout aussi intéressants.

Des composés utiles sur le plan clinique, marqués au carbone 11 et à d'autres éléments de la matière vivante ont déjà démontré leur brillant avenir dans l'analyse biochimique quantitative chez l'homme. On a fait remarquer que plusieurs idées en étaient actuellement au stade des essais cliniques; certaines seraient bientôt sur le point d'ouvrir de nouvelles portes à la pratique courante en médecine nucléaire. On a fait état de résultats très prometteurs dans les recherches sur la visualisation de la répartition des neuro-récepteurs — chez le malade comme chez l'homme sain — ainsi que sur les émetteurs de positons

servant à étudier la démence, la maladie d'Alzheimer, l'épilepsie et les tumeurs du cerveau.

Les anticorps monoclonaux

On a démontré l'utilité de divers anticorps pour la détection, par radio-immunodosage, du cancer du colon/rectum et de l'estomac, des mélanomes, des neuroblastomes, du cancer des ovaires, et de la myosite cardiaque. Des recherches récentes ont montré que lorsque l'on administre des anticorps à un organisme atteint d'une tumeur, ceux-ci se fixent sur la cellule tumorale et peuvent être détectés par scintigraphie externe.

Les essais sur l'animal de divers anticorps monoclonaux sont prometteurs. A l'heure actuelle, divers essais cliniques sont en cours dans plusieurs laboratoires. Ce n'est qu'avec le temps que nous connaîtrons l'efficacité réelle des anticorps monoclonaux dans le diagnostic *in vivo*.

Les produits radiopharmaceutiques rendent de précieux services en médecine nucléaire; dans les hôpitaux du monde industrialisé, on les trouve en abondance, tandis que dans maints pays en développement il arrive souvent que les médecins en manquent. Fort heureusement, il semble que l'approvisionnement va s'améliorer. (Photo Atomic Industrial Forum, Inc.)

