

La radio-immunoanalyse au service de la médecine dans les pays en développement

*Grâce à la coopération de l'AIEA,
quelques problèmes fondamentaux ont pu être résolus.*

par R.D. Piyasena, P.L. Airey, R.D. Ganatra et M. Nofal

La radio-immunoanalyse (RIA) est une méthode microanalytique qui utilise des radionucléides pour mesurer, aux fins de diagnostic, des concentrations infinitésimales de substances, tels les hormones, les vitamines et les médicaments, dans les fluides de l'organisme. Elle a l'avantage d'être particulièrement sensible et spécifique, de sorte que l'on peut faire ces mesures sur des spécimens de faible volume et, la plupart du temps, sans devoir procéder à des opérations compliquées d'extraction et de purification. De surcroît, la mesure de la radioactivité, qui est l'opération finale, donne des résultats plus précis que ceux que l'on obtient par voie chimique.

Depuis son apparition vers le début des années 60, la RIA a recueilli tous les suffrages; elle est adoptée par un nombre croissant de pays en développement car elle est parfaitement applicable dans les conditions des infrastructures locales. Renseignements pris, il semble qu'il y ait à présent plus de 500 hôpitaux, universités ou autres laboratoires de pays en développement qui l'utilisent plus ou moins.

Dans les pays en développement, la RIA est essentiellement utilisée à des fins de traitement médical, mais aussi de plus en plus pour la recherche, à mesure que les compétences et les ressources se développent. La plupart des analyses radio-immunologiques concernent les troubles thyroïdiens, les dosages de la thyroxine (T_4), de la tri-iodothyronine (T_3) et de la thyrotrophine (TSH) étant les opérations les plus fréquentes. Cette technique est aussi largement utilisée pour l'étude d'autres infections endocriniennes et de certains problèmes de santé publique. Il est encourageant de constater que, dans quelques pays en développement, on est maintenant capable de pratiquer des microanalyses

radio-isotopiques d'un intérêt particulier pour le médecin et le chercheur, tels la quantification des récepteurs de stéroïdes dans le tissu du sein, le diagnostic des infections bactériennes et parasitaires, l'étude de l'infécondité et de la stérilité, la toxicomanie et les greffes d'organes.

Développement de l'infrastructure

La section de médecine nucléaire (anciennement «des applications médicales») de la Division des sciences biologiques et la Division de l'assistance et de la coopération techniques de l'AIEA ont été les promoteurs de la RIA dans de nombreux pays où, bien souvent, elle n'était pas pratiquée auparavant. On s'efforce en particulier de favoriser le transfert de cette technologie aux pays en développement en aidant les laboratoires à se procurer des réactifs peu onéreux et à vérifier la qualité de leurs analyses.

Une attention particulière a été accordée à la création de l'infrastructure nécessaire, compte tenu des difficultés et des contraintes locales, afin que la RIA puisse jouer son rôle au service de la médecine. Comme il s'agit d'une technique pluridisciplinaire, son adoption est conditionnée par l'existence de laboratoires compétents dans les diverses disciplines en cause. Au départ, il faut le matériel, la formation et les réactifs. A titre complémentaire, il faut veiller à la qualité des analyses et à leur reproductibilité.

Matériel. Il est essentiel qu'un laboratoire de RIA possède un compteur gamma à scintillation fiable. Les compteurs à scintillation manuels à puits unique et de conception simple, précédemment utilisés même dans les pays industrialisés, ont été remplacés par des spectromètres gamma automatiques à scintillateur liquide.

Or, le prix des appareils a augmenté en fonction de leur perfectionnement et, vers le début des années 70, l'offre de compteurs était insuffisante pour répondre à la demande de RIA. Pour améliorer la situation, l'AIEA a facilité le recours à un compteur gamma relativement

M. Piyasena est un expert de la Division de l'assistance et de la coopération techniques de l'AIEA; M. Airey est également membre de cette division où il coordonne l'exécution de l'Accord régional de coopération pour l'Asie et le Pacifique. M. Nofal est directeur de la Division des sciences biologiques de l'AIEA et M. Ganatra est chef de la section de médecine nucléaire de cette division.

peu onéreux doté d'une unité de traitement informatique, qui était fabriqué industriellement, en aidant plusieurs laboratoires de RIA de pays en développement à acquérir ce système.

Si l'on considère l'augmentation des prix du matériel de médecine nucléaire *in vivo*, telles les caméras gamma, le prix des appareils de comptage pour la RIA a en fait diminué au cours des dernières années. Les compteurs gamma multicanaux éventuellement nécessaires sont désormais choisis parmi plusieurs modèles en vente sur le marché. Les spectromètres à scintillateur liquide sont désormais rarement demandés étant donné que l'on peut maintenant analyser un nombre croissant de substances, dont les stéroïdes, à l'aide de l'iode 125.

Le reste du matériel strictement nécessaire à la RIA est sans complication. Il faut avant tout disposer d'une bonne centrifugeuse. Ces centrifugeuses ont eu des fortunes diverses et certaines d'entre elles sont tombées en panne justement là où il était impossible de les faire réparer. Voyant cela, l'AIEA a recommandé des procédés nouveaux qui rendent la RIA moins tributaire de la centrifugation.

Formation. L'AIEA attache une très grande importance à l'existence d'un noyau de personnel compétent pour les projets de RIA. Un personnel qualifié est nécessaire dans deux secteurs principaux: l'application des techniques et des méthodes d'analyse proprement dite, et l'entretien, la maintenance et la réparation des instruments. Dans chacun de ces domaines, l'AIEA fournit des services d'experts et organise une formation en groupe et individuelle ainsi que des séminaires et des colloques.

En règle générale, chaque fois qu'un laboratoire de RIA est créé, ou rénové, dans un pays en développement, les services d'un expert sont assurés pendant le temps qu'il faut. L'expert veille à ce que le matériel soit correctement installé et enseigne les techniques pertinentes. La formation d'homologues est toujours jugée importante. Une centaine de ces missions ont eu lieu depuis 1980, la plupart dans les pays d'Asie et du Pacifique et en Amérique latine (35 à 40 dans chaque région), une douzaine en Afrique et le reste ailleurs dans le monde. Nombreux sont les pays qui ne connaissent pas encore la RIA. Toutefois, dans ceux où elle est en pratique, les missions d'experts ont permis d'améliorer les techniques et d'encourager la production locale de réactifs.

La formation en groupe du genre de celle qu'offrent les cours et ateliers interrégionaux et régionaux a permis de créer un personnel spécialisé et de le perfectionner. Cet enseignement est maintenant consacré à la «formation de formateurs», laquelle est confiée à des instructeurs de niveau international. A l'issue de leur stage, les participants peuvent à leur tour enseigner dans des cours organisés à l'échelon national ou local et surveillés par l'Agence. Cette solution s'est avérée profitable et rentable. Par exemple, deux cours régionaux organisés pour les pays d'Asie et du Pacifique en 1987, auxquels 16 nationalités étaient représentées, ont traité de l'emploi du réactif pur, du contrôle de la qualité et du traitement des données. Les cours organisés ensuite à l'échelon national sur les mêmes sujets ont multiplié par dix le nombre des élèves.

Le programme de coopération technique de l'AIEA offre des bourses de perfectionnement individuelles. Au niveau universitaire, les boursiers sont généralement placés dans des laboratoires de pointe. En moyenne, ces bourses sont prévues pour une durée de trois mois à un an, l'établissement d'accueil étant choisi en fonction des besoins du stagiaire. Grâce à ce programme, c'est l'AIEA qui a formé les cadres des laboratoires de RIA de la plupart des Etats Membres, en particulier de la région Asie et d'Amérique latine. En outre, les scientifiques de haut niveau ont bénéficié de voyages d'étude patronnés par l'Agence, d'une durée pouvant aller jusqu'à huit semaines, qui leur ont permis de se familiariser avec des techniques d'un intérêt particulier.

Les spécialistes et le personnel de pays en développement ont en outre pu se tenir au courant de l'évolution des méthodes RIA en assistant aux séminaires sur des sujets précis et aux colloques sur la radio-immunoanalyse et les méthodes connexes utilisées en médecine, qui ont été organisés environ tous les cinq ans depuis 1970. Ces réunions permettaient aux participants de présenter leurs propres travaux et d'échanger des idées avec leurs collègues.

Un autre programme a été développé au cours des dix dernières années pour faciliter la maintenance des instruments et la rendre autonome. L'assistance comporte la vérification du matériel, des services d'experts et une formation.

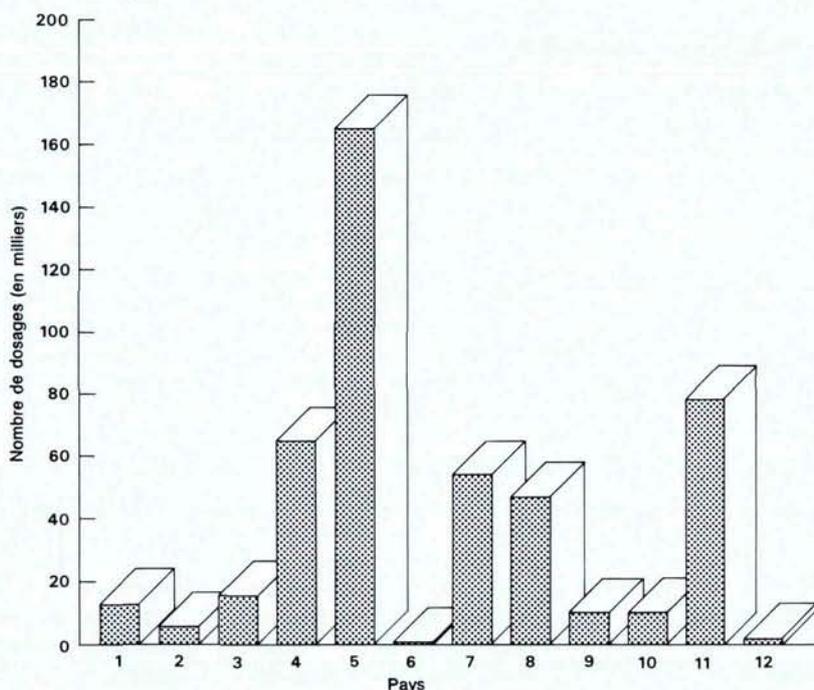
Le problème des fournitures et de leur coût

Le coût de l'instrumentation et des produits, surtout lorsqu'il doit être imputé sur de très modestes ressources en devises, a freiné l'adoption de la RIA et d'autres techniques dans les pays en développement. La principale difficulté est que les réactifs doivent être achetés à l'étranger, la plupart du temps sous forme de trousseaux toutes préparées. Elles sont généralement de bonne qualité et d'un emploi facile, de sorte que leur usage est assez répandu. En 1987, sur les quelque 120 laboratoires en service dans la région Asie et Pacifique, trois seulement pouvaient s'en passer partiellement.

Un certain nombre d'inconvénients sont apparus, néanmoins, en particulier lorsque la demande de soins médicaux s'est accrue. La plupart des laboratoires des régions en développement n'ont pas les moyens financiers de se procurer des trousseaux RIA en quantité suffisante, de sorte que l'emploi de cette méthode d'analyse devient très sélectif. C'est ainsi que le dosage de la TSH, par exemple, qui est nécessaire dans bon nombre de cas, ou bien est tout simplement exclu, ou ne peut se pratiquer que rarement, ce qui est inacceptable. Tous les laboratoires des pays d'Asie et du Pacifique pouvaient doser T₄ en 1987, et la plupart d'entre eux pouvaient aussi doser T₃, mais moins de la moitié étaient en mesure de doser TSH.

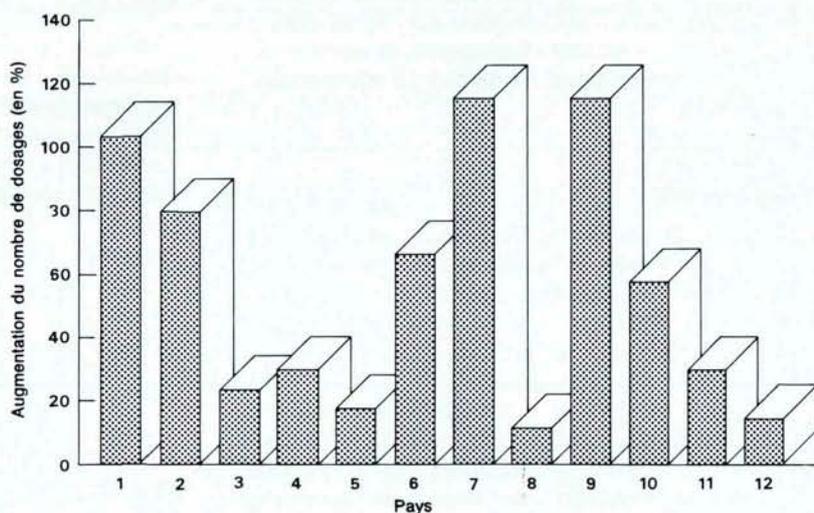
Au problème du prix viennent s'ajouter d'autres circonstances qui nuisent au développement de la RIA, en particulier la mauvaise organisation de l'approvisionnement, la lenteur des formalités douanières et les mauvaises conditions de stockage. Il s'ensuit que les services de RIA ne peuvent plus répondre à la demande et, ce qui est plus grave encore, leur qualité a baissé.

Nombre de dosages d'hormones thyroïdiennes effectués en 1987 dans la région Asie et Pacifique



Grâce à un projet régional de l'AIEA, les laboratoires ont pu se procurer des réactifs à moindre prix, ce qui leur a permis de multiplier leurs analyses radio-immunologiques.

Augmentation du nombre de dosages en 1986-1987, dans la région Asie et Pacifique



En effet, cherchant à tirer le meilleur parti des moyens dont ils disposaient, de nombreux laboratoires ont pris certaines habitudes qui nuisent beaucoup à la qualité de leurs analyses, omettant par exemple le double échantillonnage ou les opérations habituelles de contrôle de la qualité, ou encore négligeant les instructions des fabricants. En 1987, 38 seulement des 120 laboratoires de la région Asie procédaient à un contrôle de la qualité à peu près acceptable. Les autres ne s'en souciaient pas ou faisaient un contrôle rudimentaire.

Des dispositions ont été prises pour corriger cette situation. Deux projets de l'AIEA pour l'Asie et le Pacifique et l'Amérique latine ont été entrepris vers le milieu des années 80, essentiellement pour tenter

d'améliorer les approvisionnements en réactifs. Profitant de l'offre en gros de réactifs purs à moindre prix, on a cherché dans un premier temps à les obtenir d'un fournisseur unique et à encourager leur utilisation pour des analyses sur place. Le dosage des hormones thyroïdiennes a été choisi parce qu'il est le plus communément pratiqué.

Au titre de ces projets, près d'un million de tubes de réactifs purs pour le dosage de T_3 et de T_4 et pour le dosage immunoradiométrique de TSH ont été obtenus d'un seul fournisseur et distribués à plus de 150 laboratoires de pays d'Asie et du Pacifique et d'Amérique latine. Une formation intensive par des cours régionaux suivis de cours à l'échelon national a été

entreprise pour diffuser la nouvelle méthodologie, les procédures de contrôle interne de la qualité et les méthodes modernes de traitement des données. L'AIEA a suivi de près les résultats.

La fourniture de réactifs aux prix obtenus pour le projet, grâce à un système de coordonnateurs nationaux, a duré entre 12 et 18 mois. Dans ce laps de temps relativement court, les projets ont agi en profondeur dans trois domaines essentiels — l'adoption de la nouvelle technologie, la réduction des coûts et la fréquence des analyses. A la fin de 1987, on notait déjà quelques progrès: tous les pays participants d'Asie et du Pacifique avaient équipé au moins leurs principaux centres pour le dosage de TSH, et l'Amérique latine allait suivre au début de 1988.

La réduction des coûts fut spectaculaire. Selon des estimations provenant de bonne source, le coût du réactif pour l'analyse d'un seul prélèvement sur le malade est passé de 2,50 dollars en moyenne à moins de 0,50 dollar, soit cinq fois moins. Il a été possible, en outre, de faire appliquer les procédures normalisées d'analyse et de contrôle de la qualité précédemment négligées.

Du fait de l'abaissement des coûts, la RIA s'est généralisée pour répondre à la demande et, dans certains cas, on a vu doubler le nombre des dosages en l'espace d'un an. C'est ainsi que le nombre total de dosages des hormones thyroïdiennes effectués dans six laboratoires participants d'un pays d'Asie est passé de quelque 25 000 en 1986 à 55 000 en 1987. Dans un autre cas, le nombre de dosages de TSH est passé de 120 en 1986 à 1000 en 1987. Dans un autre cas encore, le nombre de spécimens analysés est passé de 6800 à 18 000 pendant la même période.

Vers l'autonomie

L'intention de ces projets régionaux était d'aider chaque pays participant à acquérir une certaine autonomie sur le plan scientifique et économique. Aussi s'est-on systématiquement efforcé de promouvoir la production locale de réactifs, ainsi qu'un groupe d'experts l'avait recommandé.

Les cours régionaux ont beaucoup contribué au succès de l'entreprise. Néanmoins, sur les 120 laboratoires considérés dans le projet, situés dans 16 pays de la région Asie et Pacifique, dix seulement (dont cinq dans un même pays) utilisaient en 1987 un antisérum produit localement pour le dosage radio-immunologique de T_4 . Par ailleurs, huit laboratoires (quatre dans un même pays) préparaient leurs indicateurs, 11 leurs propres étalons et 18 leurs sérums pour le contrôle de la qualité.

Quant aux autres laboratoires relevant des projets, leur sujétion aux produits importés a été considérablement allégée dès le début de 1988. Dès lors, les dosages de T_3 et de T_4 se sont faits avec des réactifs produits sur place (à l'exception de l'iode 125 utilisé pour préparer les indicateurs) ou fournis par un centre de production des environs. En ce qui concerne les réactifs pour le dosage immunoradiométrique de TSH, la situation n'est pas encore satisfaisante, mais on s'en occupe.

Les laboratoires participants de plusieurs pays sont donc maintenant pratiquement autonomes pour ce qui est des réactifs servant au dosage de T_3 et de T_4 et les

autres vont le devenir. Dans certains cas, les réactifs produits localement ne sont utilisés, après contrôle dans des centres internationalement agréés, que dans le pays même, mais il existe des centres qui livrent dans toute la région. Les produits ont été jugés tout à fait acceptables, et l'on peut s'attendre que leur production se développe.

Outre le progrès scientifique, le grand avantage de cette opération sur le plan pratique est la réduction des coûts: tant les produits eux-mêmes que leur transport coûtent moins cher. A titre d'exemple, prenons un pays d'Asie où 100 dosages de T_4 ou T_3 à l'aide de réactifs importés reviennent à environ 180 dollars, alors que le même nombre d'analyses avec des réactifs produits localement est offert à 45 dollars. Lorsque d'autres pays adopteront le système en 1989, on peut s'attendre que la régionalisation de la production de réactifs et la rationalisation du circuit régional de distribution feront encore baisser les coûts au-dessous du niveau de 1987, c'est-à-dire qu'un dosage coûtera moins de 0,50 dollar.

Le projet pour l'Amérique latine, mis en œuvre un an après celui pour l'Asie, semble devoir tenir les mêmes promesses. Il en est au point où les laboratoires commencent à appliquer les méthodes utilisant les réactifs purs et à pratiquer le contrôle de la qualité; la production de réactifs locaux est d'ailleurs en très bonne voie dans certains pays.

Assurance de la qualité et de la fiabilité

D'une façon générale, le contrôle normalisé de la qualité des analyses radio-immunologiques a brillé par son absence dans la plupart des laboratoires des pays en développement, et cela pour deux raisons principales. La première est un manque d'appréciation de la nécessité de ce contrôle quand il s'agit de la RIA qui, s'il est vrai qu'elle présente de grands avantages, n'en est pas moins intrinsèquement fragile du fait de la stabilité limitée des réactifs. La deuxième est le facteur coût. Chaque échantillon consacré au contrôle de la qualité est perdu pour les patients.

Avec les projets de l'Agence, une politique sans compromis a été appliquée pour résoudre ce problème. L'adoption des réactifs purs a éliminé la contrainte que le facteur coût faisait peser sur le contrôle de la qualité, mais la question essentielle de la formation est demeurée sans solution. Elle était à l'ordre du jour aux réunions des coordonnateurs nationaux et des cours régionaux où l'on s'est mis d'accord sur un minimum de pratiques normalisées à respecter. Le respect de ce minimum, complété par des comptes rendus périodiques des résultats, plutôt que l'adoption de telle ou telle méthode de RIA, a été pris comme critère de la participation aux projets et de l'assistance de l'AIEA. Cette approche a été largement acceptée. Bien qu'elle ne soit pas encore parfaitement satisfaisante, la situation s'est beaucoup améliorée. Aucun laboratoire n'a abandonné le projet ni n'en a été exclu pour avoir négligé le contrôle de la qualité.

Informatisation de la RIA. La mise au point de méthodes informatiques pour l'analyse des données de la RIA et du contrôle interne de la qualité a encouragé les laboratoires à adopter les procédures de contrôle de la qualité. Des logiciels ont été mis en vente dès le début

des années 70, mais ils coûtaient cher et, à cette époque, les pays en développement n'avaient généralement pas les moyens d'acquérir des ordinateurs.

La première contribution importante de l'AIEA, dont on a pu voir les résultats, a été la mise au point d'un ensemble de programmes de traitement des données. Ces logiciels comportent des concepts de pointe, mais peuvent être utilisés sur un ordinateur programmable peu onéreux connecté à un compteur gamma. Vers la fin des années 70, cet ensemble était offert à un prix bien inférieur à celui des systèmes vendus sur le marché.

Ce moyen de traitement des données permet de faire une analyse statistique correcte des résultats et présente un grand intérêt pour le contrôle de la performance des techniques d'analyse. Correctement exploité, il peut aussi servir à améliorer les techniques de RIA et de contrôle de leur qualité. Toutefois, bien que sa contribution soit techniquement satisfaisante, l'ordinateur a des limitations qui se traduisent par une certaine lenteur dans le traitement des données. En 1987-1988, l'Agence a perfectionné les programmes afin d'exploiter la puissance accrue des ordinateurs individuels aujourd'hui d'un prix plus abordable. Ces programmes ont déjà servi lors de divers cours de formation et ont été distribués à une centaine de laboratoires de RIA. En outre, quelque 500 laboratoires ont récemment reçu des ordinateurs au titre de divers projets de l'AIEA. Actuellement, des ordinateurs et des systèmes de traitement de l'information existent au moins dans les principaux établissements de la plupart des pays de la région Asie et Pacifique et de l'Amérique latine et leurs utilisateurs en sont enthousiasmés.

La RIA et la recherche dans les pays en développement

Tout comme les autres spécialités médicales, la RIA a servi presque exclusivement à traiter des malades dans les pays en développement. Là où le sous-équipement, le manque de personnel qualifié et l'insuffisance des approvisionnements en réactifs imposent déjà des restrictions aux activités médicales, la recherche est le parent pauvre. L'AIEA lui apporte une aide directe, le plus souvent par l'intermédiaire de ses programmes de recherche coordonnée qui ne comptent que quelques participants et par des subventions accordées à des établissements.

Par ailleurs, l'essor de la RIA, du fait de la réduction de son coût, favorise la recherche de plusieurs façons. L'étude des troubles thyroïdiens s'est développée dans de nombreux pays, notamment dans ceux où les compétences existaient, mais où les moyens faisaient défaut. Notons ici que des revues prestigieuses ont récemment publié plusieurs articles dont les auteurs sont des chercheurs travaillant dans des laboratoires de pays

d'Asie qui utilisent des réactifs purs selon les méthodes enseignées au titre de projets de l'AIEA. Dans quelques pays, il existe des chercheurs indépendants subventionnés par les autorités locales, qui travaillent sur les troubles dus aux carences d'iode. Depuis 1988, une dizaine de laboratoires régionaux d'Asie procèdent à l'essai clinique d'une méthode d'examen *in vitro* de la fonction thyroïdienne.

Plans et perspectives d'avenir

L'expérience des trois dernières années a montré que des projets régionaux bien coordonnés donnaient de bons résultats à moindre frais lorsque plusieurs pays avaient à résoudre un même problème. En outre, ces projets ont permis de réunir une équipe de spécialistes compétents et motivés. Le climat ainsi créé peut être entretenu et mis à profit à plusieurs fins, notamment pour faciliter l'approvisionnement en réactifs.

Dans la région Asie et Pacifique, un service extérieur d'évaluation de la qualité des analyses d'hormones thyroïdiennes sera créé en 1989 à l'échelon régional avec peut-être une composante interrégionale. Un cours sera organisé en vue d'optimiser la production locale de réactifs et de mettre au point le circuit de distribution régional institué en 1988. Les programmes informatiques pour la RIA sont actuellement préparés en version connectée. Une grande innovation fera son apparition: les techniques de RIA sans centrifugation (par liaison magnétique) pour les laboratoires qui n'ont pas de centrifugeuses. L'existence sur place des moyens nécessaires, ce qui est en soi une nouveauté, permet d'utiliser cette méthode dans l'immédiat.

L'étude des hormones thyroïdiennes est une première option dans le cadre des projets régionaux, mais les coordonnateurs nationaux insistent depuis quelque temps pour que l'on organise des projets analogues pour d'autres grands problèmes de santé. L'infrastructure actuelle, notamment la présence d'un personnel qualifié dans des laboratoires bien équipés qui coopèrent déjà les uns avec les autres, pourrait être très utilement mise à profit. Des propositions précises sont à l'examen. Parallèlement, des projets régionaux sur les affections thyroïdiennes sont en préparation pour l'Afrique et pour le Moyen-Orient.

Pour conclure, il semble que la RIA semble vouée à une longue carrière dans les pays en développement qui ont besoin d'une technologie appropriée et de ses applications pratiques dans le domaine de la thérapeutique et de la recherche médicale. En se simplifiant, les techniques gagnent en universalité, de sorte que le champ d'application de la RIA pourrait s'élargir. L'action de l'AIEA, qui a déjà ouvert la voie de la RIA dans les pays en développement, devra se prolonger dans l'avenir pour faire face aux problèmes des temps nouveaux.

