

Diagnostic médical et radioactivité

André LUXEN
Université de Liège
GIGA-CRC- In vivo Imaging

À côté de l'imagerie médicale dite conventionnelle (radiologie, scanner CT, échographie) qui fournit des images anatomiques, l'imagerie dite fonctionnelle apporte des informations complémentaires concernant le métabolisme des organes (1). Cette imagerie fonctionnelle s'est développée durant les 50 dernières années au travers de l'utilisation de radioisotopes (imagerie moléculaire) et de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Nous nous intéresserons dans cet exposé à l'utilisation de la tomographie par émission de positons (TEP) (2). Cette technique permet de mesurer *in vivo* chez l'homme la distribution anatomique d'un composé radiopharmaceutique marqué par un radioélément émetteur de positons et ce quantitativement. La TEP permet ainsi de quantifier un processus biochimique ou physiologique (consommation régionale de glucose, débit sanguin, synthèse protéique, interaction ligand-récepteur, concentration de récepteurs,...). Le positon (électron positivement chargé) émis par le noyau radioactif s'annihile au contact d'un électron, et cette annihilation produit simultanément deux photons gamma de 511 keV colinéaires (180°). Ces rayonnements gamma sont très énergétiques pour traverser facilement les tissus et être détectés simultanément par des détecteurs appropriés disposés autour du sujet. La TEP permet donc de mesurer en fonction du temps et quantitativement la radioactivité présente dans un organe donné. Les données brutes acquises sont traitées informatiquement pour fournir des images (coregistrées avec les images CT ou IRM) qui nous donnent la concentration du composé traceur à un point et temps donné. L'application des modèles mathématiques aux données acquises nous fournira les paramètres biochimiques ou physiologiques.

Près de 1500 radioisotopes émetteurs de positons sont décrits mais seulement une petite dizaine d'entre eux sont utilisés en recherche et en clinique et ce pour des raisons liées à leur demi-vie, l'énergie du positon, leur mode de décroissance, leur facilité de production et d'incorporation dans des structures organiques. Ils requièrent pour leur production l'utilisation d'un cyclotron accélérant des protons monoénergétiques (15-30 MeV). Parmi les radioisotopes les plus utilisés de nos jours, nous citerons le carbone-11, le fluor-18 et le Ga-68 et nous développerons dans notre exposé la chimie spécifique et le matériel nécessaire mis en œuvre pour obtenir les composés radiopharmaceutiques utilisés en routine clinique (3,4). Une caractéristique importante de ces composés radiopharmaceutiques repose sur la masse associée à la radioactivité ; l'activité molaire (exprimée en Bq/micromol) est très élevée et nous allons pouvoir étudier des cibles biologiques dont la concentration est de l'ordre du picomolaire.

La TEP a acquis sa place dans la clinique non seulement grâce à l'accès aux médicaments radiotraceurs mais aussi par le développement des imageurs. Le tomographe a bénéficié de la mise au point de nouveaux matériaux pour les détecteurs (amélioration de la sensibilité et de la résolution spatiale) et est aujourd'hui couplé au CT ou à l'IRM offrant ainsi un outil diagnostique de pointe.

Nous disposons de nos jours d'une base de molécules reprenant un bon millier de composés radiopharmaceutiques validés chez l'animal lors d'études précliniques. Ils ont été synthétisés

pour répondre en premier lieu à une question scientifique liée à la biochimie ou la physiologie (1,5). Pour les composés validés, les indications ont été étendues et ils sont entrés dans les essais cliniques. Néanmoins, seuls une petite dizaine de composés radiopharmaceutiques ont suivi le chemin réglementaire complet et ont reçu leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Ceci concerne l'incontournable fluorodeoxyglucose (FDG) qui occupe une place prépondérante dans les applications médicales en oncologie et neurologie. Les autorisations de mise sur le marché récentes concernent des molécules visant le cancer de la prostate et les maladies dégénératives cérébrales.

En conclusion, si d'un côté, les problèmes technologiques liés à la production des radioisotopes et à l'imageur ont été solutionnés, il reste un large terrain de recherches multidisciplinaires tourné vers la découverte de composés radiopharmaceutiques performants et spécifiques.

Références

1. James, M.L., Gambhir, S.S. A molecular imaging primer: Modalities, imaging agents, and applications (2012) *Physiological Reviews*, 92, 897-965.
2. Phelps, M.E. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes (2000) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 9226-9233.
3. Ametamey, S.M., Honer, M., Schubiger, P.A. Molecular imaging with PET (2008) *Chemical Reviews*, 108, 1501-1516.
4. Preshlock, S., Tredwell, M., Gouverneur, V. 18F-Labeling of Arenes and Heteroarenes for Applications in Positron Emission Tomography (2016) *Chemical Reviews*, 116, 719-766.
5. Zimmer, L., Luxen, A. PET radiotracers for molecular imaging in the brain: Past, present and future (2012) *NeuroImage*, 61, 363-370.