

# Application de la chimie de coordination du technétium 99 dans le domaine de la biologie et de la médecine

Hafid Belhadj-Tahar et Marie-Hélène Darbieu

## Abstract

### Coordination chemistry of technetium 99 applied to biology and medicine

Rational conceptualisation of new photon emitter probes for *in vivo* investigations with technetium 99m (on the tracer scale) requires the coordination chemistry of ponderable technetium 99 isotope. Physicochemical and structural studies carried out on technetium 99 complex models enable us to identify predictive parameters involved in radiopharmaceutical *in vivo* tropism (specificity) for the target bodies. In addition, this work leads to the development and control of a new technetium complexation protocol under physiological conditions (pH  $\approx$  7.4 and T° C < 45°) in order to label bio-vectors without denaturing them.

## Mots-clés

**Technétium 99, tropisme, radiopharmaceutique, agent d'imagerie.**

## Key-words

**Technetium 99, tropism, radiopharmaceutical, imaging agent.**

## *A la mémoire de nos êtres chers emportés par le cancer*

Depuis la découverte de la radioactivité artificielle par Irène et Frédéric Joliot-Curie en 1934, les radio-isotopes n'ont cessé de trouver des applications de plus en plus étendues dans des domaines très divers : médecine, biologie, agronomie, archéologie, génie chimique, pétrochimie...

Les sciences biologiques et médicales sont sans doute celles qui en ont le plus bénéficié, notamment par le développement de l'imagerie médicale scintigraphique. Cet examen consiste à suivre *in vivo* par télé-détection le rayonnement électromagnétique émis par des sondes radioactives (radiopharmaceutiques) introduites dans l'organisme. L'utilisation de ces sondes isotopiques est indispensable à la compréhension des mécanismes intimes de la vie car elles permettent de fournir des informations morphologiques (anatomiques) et dynamiques, et surtout fonctionnelles. De ce fait, la scintigraphie représente un outil puissant d'imagerie médicale pour la détection précoce de cancers et de certaines maladies dégénératives, en particulier en neuropsychiatrie (Alzheimer, démence vasculaire...) et en cardiologie (insuffisance coronarienne).

Rappelons que les potentialités de ces explorations radio-isotopiques en médecine se sont particulièrement renforcées au cours de ces dernières années pour deux raisons principales :

- les progrès décisifs en matière d'instrumentation à la suite des développements de la physique nucléaire et de l'informatique ; le développement de la tomographie par émission monophotonique (TEM) ou par émetteurs de positons (TEP) en est le meilleur exemple ;
- les travaux de recherche des radiochimistes qui ont permis de diversifier l'éventail des radiopharmaceutiques disponibles.

Cependant, la démocratisation de ces examens souvent coûteux reste conditionnée par des contraintes économiques à l'échelle nationale et internationale.

Dans ce contexte, le technétium 99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) est le radionucléide de choix du fait de son émission  $\gamma$  pure de 140 keV bien adaptée au matériel de détection par gamma caméra à cristaux d'iodure de sodium, d'une période

relativement courte (T = 6 h) associée à une faible radiotoxicité, de sa disponibilité grâce à l'existence d'un générateur et de son faible coût d'exploitation. Enfin, ses propriétés électrochimiques font qu'il peut se présenter sous 8 états d'oxydation différents, ce qui explique son aptitude à former de nombreux complexes. C'est ainsi que le technétium 99m est utilisé dans environ 80 % des examens diagnostics en médecine nucléaire. Ce radioélément est élué du générateur  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  sous forme de solution saline hautement diluée (à l'échelle des ultratracés,  $10^{-10}$  M). Il est ensuite complexé avec des ligands vecteurs appropriés (L).

## Glossaire

### **Apoptose**

Mort cellulaire programmée.

### **Clairance**

Vitesse d'épuration relative au sang ou à un organe.

### **Étude hémodynamique**

Étude consistant à mesurer les débits sanguins locaux et régionaux au niveau de l'encéphale en utilisant les radiotraceurs de perfusion. Ces études hémodynamiques sont non invasives par rapport à celles dites sanglantes qui consistent à introduire des cathéters ou « tuyaux » à partir de la carotide et à les pousser jusqu'aux vaisseaux du cerveau pour pouvoir faire des mesures manométriques et prélever des colorants préalablement injectés dans le sang.

### **Ischémie**

Asphyxie tissulaire ou cellulaire faisant suite à un trouble de vascularisation.

### **Neurones dopaminergiques**

Neurones fonctionnant avec la dopamine, médiateur chimique impliqué dans la maladie de Parkinson et dans les phénomènes de dépendance.

### **Neurones sérotoninergiques**

Neurones qui utilisent la sérotonine, médiateur chimique intervenant notamment dans le contrôle de la personnalité et dans le rythme veille-sommeil.

### **Pentagastrine**

Dérivé d'une hormone naturelle, la gastrine, formé de 5 acides aminés.

### Le technétium

Le technétium (du grec *technos*, artificiel) est un élément du groupe VII B, de numéro atomique 43. Il a été découvert par Perrier et Segré en 1937 [24], après qu'ils aient noté la présence d'activité  $\beta^-$  lors de l'irradiation du molybdène par des deutons générés par le cyclotron de Berkeley (figure A). Tous les isotopes du technétium connus sont radioactifs, le plus stable ( $^{98}\text{Tc}$ ) a une période de 4,2 millions d'années alors qu'elle n'est que de quelques dixièmes de seconde (0,83 s) pour le moins stable ( $^{110}\text{Tc}$ ). Les plus intéressants sont le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (6,02 h) pour ses applications médicales et le  $^{99}\text{Tc}$  ( $2,1 \cdot 10^5$  ans) pour son utilisation en chimie macroscopique. Ce dernier est actuellement obtenu par extraction des produits de fission de l'uranium 235 (6 % de l'ensemble des produits de fission).

### Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Le molybdène 99 se transmute en technétium 99m par désintégration  $\beta^-$  qui fait augmenter le numéro atomique du molybdène (42 protons) donnant ainsi le technétium 99m (43 protons). Le technétium 99m est un élément métastable qui se transforme en technétium 99 en émettant un rayonnement  $\gamma$  de 140 keV et de période 6 h. A son tour, le technétium 99 donne le ruthénium après une désintégration  $\beta^-$  (d'énergie 0,3 MeV et de période 210 000 ans) (figure A).

Notons qu'environ 87 % des transformations de  $^{99}\text{Mo}$  donnent du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , les 13 % qui restent donnant directement du  $^{99}\text{Tc}$ . Un générateur  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  (figure B) est constitué par une colonne d'alumine sur laquelle est adsorbé très fortement le molybdate polymérisé ( $^{99}\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ )<sup>6-</sup>. Après la transformation radioactive, le pertechnétate  $^{99\text{m}/99}\text{TcO}_4^-$  formé se désolidarise du polymère et peut être facilement élué de la colonne par une solution de sérum physiologique [25-26]. Ce système stérile est protégé par plusieurs centimètres de plomb pour la radioprotection.

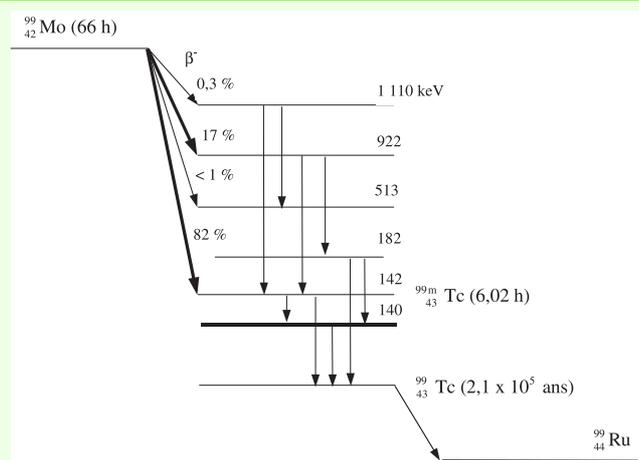


Figure A - Schéma de décroissance du molybdène 99 vers le technétium 99m.

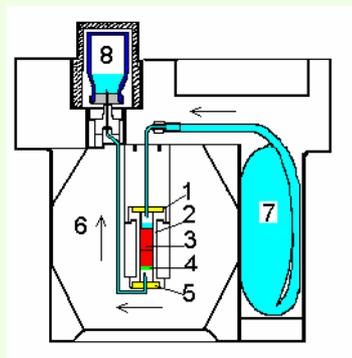


Figure B. Générateur  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ .  
 1 : capsule métallique, 2 : colonne de verre, 3 : alumine, 4 : filtre, 5 : capsule métallique, 6 : blindage de plomb, 7 : soluté physiologique, 8 : flacon d'élué.

### Élaboration de nouvelles trousse radiopharmaceutiques

Les kits radiopharmaceutiques en pratique médicale courante doivent satisfaire à deux critères de qualité essentiels qui sont :

- **Intrinsèques** : liés aux protocoles simples et efficaces de complexation du technétium en une seule étape et avec un haut rendement de marquage (pureté radiochimique > 95 %), et aboutissant à des complexes dont la sphère interne de coordination reste stable et inerte vis-à-vis de l'oxygène et de la haute dilution en milieu biologique saturé en acides aminés soufrés. Ce critère dépend exclusivement de la maîtrise de la chimie de coordination du technétium vis-à-vis du ligand vecteur.

- **Extrinsèques** : dominés par la spécificité du radiopharmaceutique qui conditionne le contraste entre le signal utile et le bruit de fond lié à la clairance sanguine et à la fixation de ces molécules au niveau des organes avoisinant la zone à explorer. La spécificité dépend du tropisme des complexes radio-isotopiques pour les cellules cibles à explorer (organisées en tissus, organes, appareils ou tumeurs). Cette étape de développement des nouveaux radiopharmaceutiques reste limitante étant donnée la complexité des facteurs mis en jeu dans le comportement des complexes *in vivo*. L'environnement chimique autour du site de chélation détermine en grande partie ce phénomène. Nous pouvons citer deux critères empiriques reconnus comme déterminants : la liposolubilité et la neutralité des charges pour le cerveau et le caractère acido-basique pour le rein. Or, jusqu'à présent et en l'absence de paramètres

prédictifs fiables *in vitro*, la recherche de nouveaux radiopharmaceutiques reste soumise à la loi de criblage *in vivo* chez l'animal des complexes synthétisés. En effet, les complexes du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  obtenus à l'échelle de traces ne se prêtent pas aux études analytiques, physico-chimiques et structurales classiques qui sont indispensables pour mener une stratégie rationnelle de conception de nouveaux radiopharmaceutiques.

Par conséquent, l'utilisation des complexes de l'isotope du technétium 99 à l'échelle pondérale s'avère nécessaire pour la maîtrise de la chimie de coordination et pour appréhender les facteurs impliqués dans le devenir *in vivo* des complexes injectés (cf. les radiopharmaceutiques technétiés).

Notons que dans le cadre de dépistage de certaines maladies nécessitant une prise en charge précoce, les cliniciens sollicitent des radiopharmaceutiques pour ciblage avec des biovecteurs marqués. Ces derniers sont obtenus par la conjugaison de ligands chélateurs du technétium avec des substances naturellement reconnues *in vivo* par certains récepteurs endogènes. C'est le cas de la pentagastrine dans le dépistage de certaines tumeurs digestives [1] et des dérivés de la cocaïne dans le diagnostic de la maladie de Parkinson par quantification de la densité des neurones dopaminergiques viables [2].

Par ailleurs, le marquage sans dénaturation de ces biomolécules nécessite le recours à des protocoles de complexation du technétium dans les conditions physiologiques de température et de pH qui aboutit à des complexes thermodynamiquement stables à haute dilution. C'est la raison pour laquelle les algorithmes, basés sur le marquage du ligand bifonctionnel dans les conditions

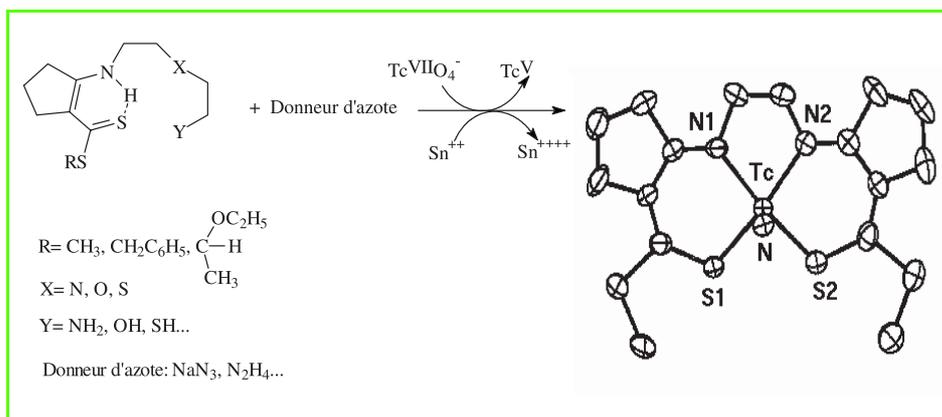


Figure 1 - Formation de complexe du technétium 99 avec les ligands de type aminothiols. Exemple d'un schéma ORTEP représentant un complexe nitruro-technétium 99 avec un ligand dianionique du type N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (N,N' éthylène bis [méthyl-2-aminocyclopentène-1-dithiocarboxylate]).

drastiques suivi de son ancrage sur la biomolécule, ont longtemps été confinés seulement dans les centres de recherche. En effet, la présence de précurseurs hautement réactifs, en particulier le ligand fonctionnalisé, nécessite la purification délicate des produits marqués ainsi obtenus.

Dans ce contexte, nous avons proposé un protocole de complexation du technétium dans les conditions douces en utilisant des ligands aminothiols dérivés de l'acide 2-aminocyclopentène-1-dithiocarboxylique (figure 1) [3]. La structure de ce type de ligand présente plusieurs caractéristiques intéressantes :

- du fait de la présence d'un système d'électrons  $\pi$  délocalisés, les potentiels des couples redox du métal dans les complexes correspondants sont sensibles à la nature de leur substituants, ce qui permet de moduler la valeur de ces potentiels et de stabiliser différents degrés d'oxydation ;
- les quatre atomes donneurs se trouvent dans le même plan, cette situation est favorable à la stabilisation des complexes ;
- la présence de ponts N-H...S avec des liaisons hydrogène protège les atomes de soufre de l'oxydation et empêche la formation des ponts S-S souvent observés dans la chimie de ces composés.

Ces ligands ont été récemment reconnus de grande importance dans le domaine biologique par plusieurs instances internationales (National Cancer Institute et National Institute of Health) [4].

## Les radiopharmaceutiques technétiés

A l'heure actuelle, on peut considérer que la médecine nucléaire dispose en moyenne d'un radiopharmaceutique pour chaque organe (figure 2). Les explorations cérébrales et cardiaques tiennent une place de choix car, d'une part les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité de la population des pays industrialisés et d'autre part, avec l'accroissement de l'espérance de vie et le vieillissement, l'incidence des maladies cardio-vasculaires et cérébrales sur la morbidité et la mortalité va augmenter. Or, la prévention et le traitement de ces maladies dépendent du diagnostic et de l'établissement d'un bilan précoce et fiable. Les radiotraceurs des flux sanguins « nourriciers », qui sont en relation étroite avec l'activité métabolique des organes étudiés, nous renseignent sur la viabilité et sur l'état physiologique de leurs tissus cellulaires.

## Le cœur

L'exploration scintigraphique du cœur donne des renseignements topographiques, fonctionnels et dynamiques, permettant l'établissement du diagnostic d'ischémie et d'infarctus myocardiques.

Un traceur de perfusion idéal devrait présenter :

- un taux d'extraction élevé qui permettrait d'obtenir une bonne représentation de la distribution de la réserve coronaire à l'effort,
- une relation linéaire entre le taux de fixation myocardique et le débit sanguin,
- une rétention tissulaire stable ou tout du moins n'évoluant pas de façon significative pendant le temps nécessaire à

l'acquisition des données,

- une clairance hépatique rapide ainsi qu'une fixation pulmonaire négligeable,

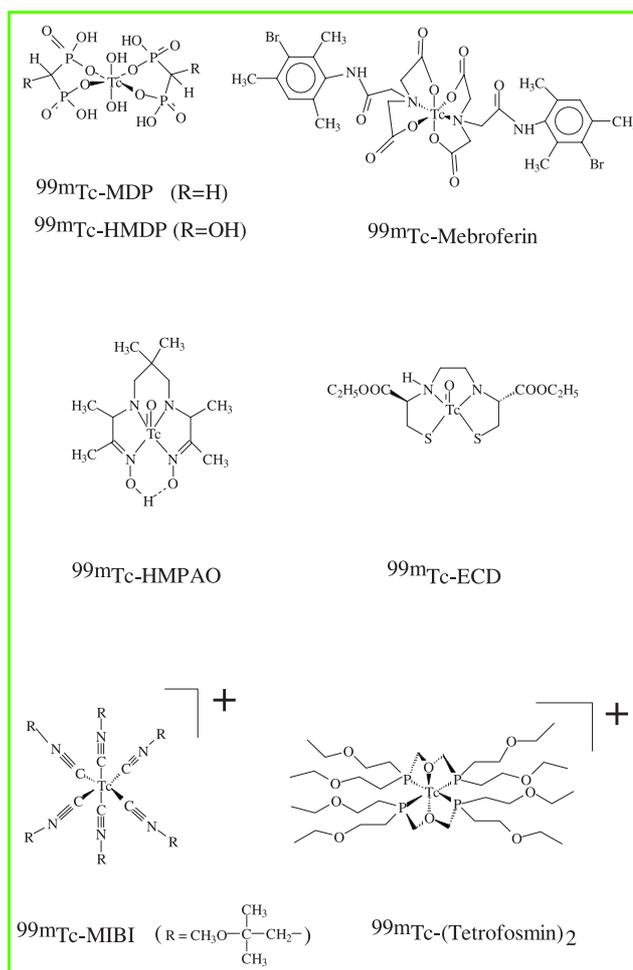


Figure 2 - Les radiopharmaceutiques technétiés.

Il existe actuellement diverses trouses radiopharmaceutiques pour les explorations de différents organes. Parmi lesquelles : <sup>99m</sup>Tc-MDP (<sup>99m</sup>Tc-méthylène diphosphonate) et <sup>99m</sup>Tc-HMDP (<sup>99m</sup>Tc-hydroxyméthylène diphosphonate) pour le squelette, <sup>99m</sup>Tc-mebroferin pour les voies hépatobiliaires, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO (<sup>99m</sup>Tc-hexaméthylpropylène-amine-oxime) et <sup>99m</sup>Tc-ECD (<sup>99m</sup>Tc-éthylène-diyl bis-L-cystéine-diéthyl-ester) pour le cerveau et le <sup>99m</sup>Tc-MIBI (<sup>99m</sup>Tc-hexakis méthoxy isobutyl isonitrile) et <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin pour le cœur.

- enfin, des conditions de marquage les plus simples et efficaces possibles.

En usage clinique courant, nous disposons du thallium 201 ( $^{201}\text{Tl}$ ), traceur de référence, du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexakis méthoxy isobutyl isonitrile ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) et de la  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin. Le  $^{201}\text{Tl}$  reste un bon traceur de perfusion myocardique, mais il présente les inconvénients liés à la nature de son émission (RX de 68-82 keV dont l'énergie n'est pas optimale pour les détecteurs utilisés), à la dose d'irradiation plus élevée que celle des traceurs technétiés, à la relative difficulté de la gestion des stocks en raison de sa demi-vie (73 h) et enfin à son coût supérieur à celui des traceurs technétiés. Le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI présente un temps de rétention long, n'est pas redistribué et permet l'acquisition de bonnes images de tomographie d'émission monophotonique (TEM) avec les photons  $\gamma$  du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Mais aux forts débits, l'extraction n'est plus linéaire et en outre, la captation hépatique est gênante. La  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin, dont l'utilisation est plus récente, présente une élimination plus rapide, en particulier par clairance hépatique, ce qui permet l'acquisition d'images plus précoces.

Jusqu'à récemment et en particulier suite aux travaux de Deutsch [5], il était généralement admis que les complexes cationiques étaient les seules espèces qui pouvaient avoir une fixation cardiaque durable et donc intéressante pour l'exploration cardiaque prolongée, en raison de leur extraction précoce et importante par le myocarde et leur clairance (élimination) lente. En effet, les complexes neutres de type  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -teboroxime qui présentent une clairance cardiaque de quelques minutes ne permettent l'acquisition d'images de TEM qu'avec des caméras multi-têtes.

Au début des années 1990, l'équipe de R. Pasqualini ainsi que notre équipe au Laboratoire de chimie de coordination ont mis au point une nouvelle famille de complexes nitrurotechnétiés neutres, destinée à l'exploration du myocarde, prouvant ainsi que la charge n'est pas l'élément déterminant dans le tropisme des radiopharmaceutiques pour le cœur [6-7]. A ce titre, le  $^{99\text{m}}\text{TcN}(\text{NOEt})_2$  (NOEt = N-éthyl-N-éthoxy dithio-carbamate) est le seul complexe neutre de forme nitrurotechnétiée évalué chez l'Homme jusqu'à présent (figure 3). Cette nouvelle famille à partir de

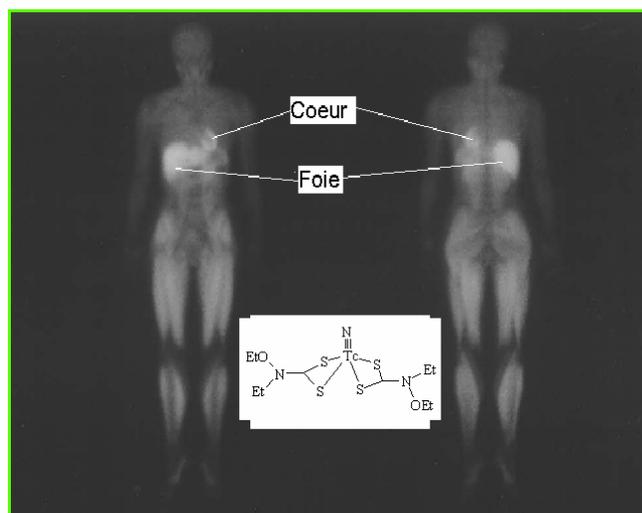


Figure 3 - Image scintigraphique obtenue avec un complexe neutre du nitrurotechnétium.

Il s'agit d'une image qui a été réalisée chez un volontaire sain et qui montre distinctement le cœur. Notons que le bruit de fond émanant du foie ne gêne pas l'exploration cardiaque.

complexes neutres ouvrirait de nouvelles perspectives dans l'exploration cardiaque car elle semblait plus adaptée comme traceurs du débit coronarien que les complexes cationiques. En effet, le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI cationique est activement extrait et accumulé par le système mitochondrial intracellulaire, ce qui atténue la linéarité de l'effet « extraction/débit ».

Les études réalisées sur des complexes modèles nitrurotechnétium 99 ont permis de conclure à leur neutralité et de tester par voltamétrie que les valeurs des potentiels d'oxydation observées sont suffisamment élevées pour que le processus d'oxydoréduction soit improbable en milieu biologique [8]. L'étude comparative de ces complexes après leur incubation en milieu biologique montre que leur état reste inchangé et qu'ils sont fixés à la membrane d'une façon non spécifique en établissant une liaison faible du type lipophile. Nos travaux ont permis de conclure que la structure de ces complexes neutres nitruro était pyramidale avec dans le plan équatorial les atomes donneurs du soufre et de l'azote, le sommet étant occupé par l'atome azoté ( $\text{N}^3$ ) engagé avec le technétium par une triple liaison, ce qui lui confère un caractère particulièrement polarisé (figure 1) [8]. Nous avons prouvé pour la première fois, que le caractère neutre et polaire de ces complexes était à l'origine de leur affinité pour les membranes myocardiques en reproduisant ce phénomène *in vitro* par l'ultracentrifugation à travers une membrane anisotrope triphasique polaire/apolaire/polaire. En effet, une étude menée sur une série de complexes du technétium oxo et nitruro neutres et chargés a permis d'établir une corrélation entre le taux de fixation cardiaque et le coefficient d'adsorption membranaire. Cette adsorption serait donc due à des interactions polaires entre le complexe et la membrane [9].

### Le cerveau

L'exploration scintigraphique du cerveau s'oriente de plus en plus vers les études hémodynamiques et fonctionnelles, en particulier pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, de l'épilepsie partielle (figure 4), voire même des maladies psychiatriques telle la démence ou la schizophrénie [10-11]. Nous pouvons distinguer deux types de radiopharmaceutiques à tropisme cérébral (affinité pour le cerveau) :

- les marqueurs spécifiques des entités physiologiques qui sont particulièrement intéressants pour détecter les altérations de certains noyaux centraux à l'origine de manifestations neurologiques : c'est le cas de dérivés de la cocaïne complexés avec le technétium 99m qui permettent, en quantifiant la densité des transporteurs de la dopamine et donc des circuits neuronaux dopaminergiques, de trancher entre la maladie de Parkinson et le tremblement involontaire ;
- les traceurs du débit qui sont réalisés à l'aide de radiopharmaceutiques diffusibles, pouvant traverser la barrière hémato-encéphalique. La répartition de ces radiotraceurs se fait en fonction du débit sanguin régional et de l'activité métabolique du tissu cérébral.

Pour la perfusion cérébrale, un radiopharmaceutique doit présenter différentes qualités :

- une extraction tissulaire élevée, très rapide, proportionnelle au débit, et un passage libre de la barrière hémato-encéphalique,
- une rétention tissulaire prolongée,
- une distribution tissulaire spécifique de l'activité.

L'hexaméthylpropylène-amine-oxime-technétium ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO), premier traceur utilisé en médecine nucléaire, et

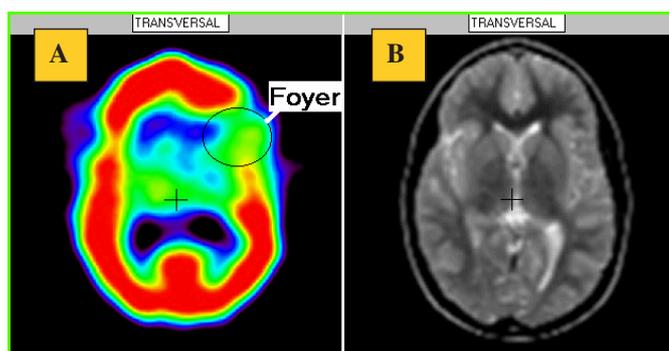


Figure 4 - Imagerie cérébrale comparative par scintigraphie à  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD (A) versus résonance magnétique nucléaire (B).

Diagnostic d'épilepsie partielle chez un enfant de 12 ans présentant un trouble du comportement avec retard scolaire. Il s'agit d'un foyer hypofixant post critique (après la crise) au niveau de la région temporale de l'hémisphère gauche dominante. On peut remarquer que contrairement à la scintigraphie, l'image par IRM ne révèle rien d'anormal.

plus récemment le 1,2-éthylènediyl bis-L-cystéine-diéthylester (ECD), sont couramment utilisés pour mesurer le débit du flux sanguin régional cérébral (rCBF). Ainsi, D.J. Wiper a montré la relation existant entre l'hypovascularisation bitemporale et le début de la maladie d'Alzheimer [10].

Pour ces traceurs, la diffusion à travers la barrière hémato-méningée est essentielle et nécessite une certaine liposolubilité des complexes [12]. Par contre, la rétention des complexes est due à un changement des propriétés physico-chimiques de ces molécules (liposolubilité et polarité). Le  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO serait transformé en espèce plus hydrosoluble grâce à l'action de la glutathionine, tandis que la fonction ester du  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD est hydrolysée [13]. En réalité, il persiste beaucoup de doutes sur les hypothèses relatives aux mécanismes de la rétention cérébrale des radiopharmaceutiques technétiés [14-15].

La chimie de coordination du technétium 99 nous a permis de cerner les paramètres impliqués dans l'affinité des complexes pour l'encéphale. Ainsi, la liposolubilité due à la neutralité des complexes ne permet pas d'expliquer à elle seule leur tropisme cérébral. En effet, la stabilité des complexes neutres n'est pas en faveur de leur rétention cérébrale qui passe par une transformation *in situ* de leur sphère externe de coordination. Par contre, il y a une corrélation entre le coefficient d'adsorption membranaire et la fixation cérébrale qui serait liée au ralentissement de la constante vitesse de la clairance (« wash out »).

D'autre part, la taille et la conformation du ligand ainsi que la nature et la position des substituants sont des facteurs très importants de l'accumulation de ces complexes dans l'encéphale [16-17]. Ainsi pour le  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD, la rétention de ce radiopharmaceutique résulte de sa transformation en espèce hydrophile *in situ* par hydrolyse enzymatique d'un des deux groupements esters ; or cette estérase possède une stéréospécificité pour l'énantiomère L,L. L'énantiomère L,L ECD est donc sélectivement retenu dans l'encéphale [18]. La mise au point de ce radiopharmaceutique nécessite la recherche d'un processus de purification très élaboré pour séparer la forme active du mélange racémique. Par ailleurs, la richesse du tissu nerveux en estérases ainsi que la concentration plasmatique de cette enzyme sont très différentes d'une espèce animale à l'autre, et tout particulièrement entre les primates et les autres espèces moins évoluées, ce qui modifie radicalement les résultats de la biodistribution en fonction de l'espèce considérée [19].

## Les autres organes

Les examens scintigraphiques sont d'une grande aide pour le clinicien dans l'établissement du bilan diagnostic et pré-thérapeutique [19-22]. Dans ce contexte, les organes (ou appareils) les plus explorés sont :

- **l'appareil squelettique** : une image pathologique peut se manifester par une hyperfixation (*fixation exagérée*) ou au contraire par une hypofixation (ou lacune) des complexes du  $^{99m}\text{Tc}$ -diphosphonate par l'os et qui indique une inflammation, un abcès ou une métastase.

- **les reins** : la fonction d'épuration rénale est explorée avec des complexes qui diffusent librement dans les urines comme le diéthylène-triamine-penta-acétique-technétium et le mercapto-acétyl-triglycine-technétium. La localisation topographique des lésions rénales se fait avec l'acide dimercaptosuccénique-technétium qui ne se fixe durablement que sur le tissu rénal sain.

- **le système hépatobiliaire** : les dérivés de l'acide imino-diacétique visualisent le tissu hépatique et sa fonction épuratoire.

- **les poumons** : les macro-agrégats d'albumine ayant une taille de 20 à 50  $\mu\text{m}$  sont de bons traceurs de la vascularisation du parenchyme pulmonaire car ils ne peuvent pas diffuser en dehors du lit vasculaire.

## Les voies d'avenir

L'avancée des connaissances biologiques et pharmacologiques permet désormais à la médecine nucléaire d'investir audacieusement des domaines qui étaient jusqu'à récemment hors de sa portée (car considérés comme spéculatifs) puisqu'ils touchaient le psychisme, le pronostic de survie d'un cancéreux, voire même le vieillissement et la mort (ou l'apoptose dans les maladies dégénératives cérébrales ou autres) [23].

## En psychiatrie

Ainsi, nous constatons l'essor de la radioneuroparmacologie appliquée à la psychiatrie dans l'établissement du diagnostic de certitude de maladies mentales et leur pathogénèse (mécanismes) neurochimique.

Dans la prise en charge des addictions, le suivi de l'évolution des dysfonctionnements neurologiques occasionnés par les drogues psychotropes peut tirer avantage de l'utilisation de traceurs technétiés qui permettent de dresser une cartographie des débits loco-régionaux du cortex cérébral. A titre d'exemple, la scintigraphie cérébrale avec  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO montre que la cocaïne diminue le débit vasculaire cérébral par action vasoconstrictive directe (spasme), alors que l'héroïne agit indirectement par boucle de contrôle neurologique sur la baisse de la consommation du glucose et donc du flux sanguin proportionnellement dans les régions frontale et pariétale.

Par ailleurs, le marquage de médiateurs chimiques inter-neuronaux (synaptiques) a permis d'identifier des circuits impliqués dans les grandes fonctions neurologiques. De nombreux travaux de recherches radioneuroparmacologiques se focalisent sur les circuits sérotoninergiques qui contrôlent le rythme veille-sommeil, la personnalité et le comportement (notamment l'impulsivité, l'agressivité, la perception de la douleur et l'appétit). Tout dérèglement de ce système détermine de graves atteintes de la personnalité qui se

manifestent par la schizophrénie, la dépression, l'anxiété, le suicide, voire même les conduites addictives.

Dans ce contexte, les biovecteurs du technétium 99m qui reconnaissent spécifiquement deux sous-types de récepteurs de la sérotonine (5HT<sub>1</sub> et 5HT<sub>2</sub>) nous paraissent être des éléments décisifs dans la compréhension des dysfonctionnements neurochimiques à l'origine des troubles psychiatriques les plus fréquents. Cette exploration scintigraphique permettra au thérapeute de faire un diagnostic étiologique (de la cause neurochimique des troubles) chez le patient et de pouvoir lui proposer un traitement personnalisé.

Notons qu'à cet effet, les travaux récents de chimie de coordination ont montré que la modulation de l'action mimétique des biovecteurs du technétium pour un sous-type déterminé de récepteurs résulte :

- d'une part de la modification du motif de base (noyau indole) qui vise l'hétérocycle azoté à proximité du cycle benzénique. Le WAY-100635 (hétérocycle azoté : pipérazine) et kétansérine (hétérocycle azoté : cyclodiamide) ont une affinité spécifique pour 5HT<sub>1</sub> et 5HT<sub>2</sub> respectivement. Rappelons que ces deux médiateurs (antagonistes de la sérotonine) sont bien connus des neurobiologistes.

- d'autre part de la nature du chélate (sphère interne et externe de coordination du technétium), ainsi que de son éloignement optimal du motif de base reconnu par le récepteur. D'une façon générale, un vecteur idéal sera le compromis entre deux conditions contradictoires régissant la diffusion et l'affinité. En effet, il faudrait non seulement un volume réduit du biovecteur pour pouvoir diffuser à travers la barrière hématoencéphalique, mais aussi l'éloignement de l'encombrement stérique de la sphère de coordination et de son influence électronique vis-à-vis du motif de base afin de ne pas perturber son affinité pour le récepteur.

### En cancérologie

Les tendances futures s'orientent vers l'utilisation des vecteurs du technétium pour la localisation des tumeurs, des micrométastases, la prédiction de leur potentiel de diffusion (ou de généralisation) et la détection de cellules tumorales résistantes à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Ceci s'inscrit dans une stratégie de prise en charge thérapeutique correspondant au profil tumoral réel du patient, établi sur des éléments de certitude et qui s'oppose radicalement au concept probabiliste actuel se basant sur des scores pronostics (combinant le stade et le grade). En effet, il est évident que l'histoire des cancers et de leurs métastases reste longtemps occulte (non détectables cliniquement) en raison des moyens actuels d'imagerie dont le seuil de détection et de fiabilité est de l'ordre centimétrique.

Dans ce contexte, un nombre de biovecteurs du technétium ayant une affinité pour des récepteurs spécifiquement exprimés par certaines cellules pathologiques est d'ores et déjà en cours de développement et de mise au point. Nous citerons à titre d'exemple :

- **Pour la détection** : la pentagastrine pour les tumeurs digestives, la bombésine pour les tumeurs prostatiques et mammaires, et la somatostatine pour les tumeurs cérébrales et pulmonaires.

- **Pour le choix de la stratégie thérapeutique** : l'endostatine, l'angiostatine et l'intégrine marquées au technétium permettent de distinguer les tumeurs primitives

qui ont tendance à se généraliser et orientent de ce fait le cancérologue vers une chimiothérapie générale.

- **Pour cibler les tumeurs résistantes au traitement conventionnel** : notons que les tumeurs qui fixent des complexes de coordination du technétium avec les ligands imidazolés trahissent leur caractère radiorésistant lié à leur état hypoxique (paradoxalement, les dérivés imidazolés sont des radiosensibilisants puisqu'ils interagissent avec le système xanthine oxydase en générant de l'eau oxygénée). Par ailleurs, les tumeurs affines pour le biovecteur interagissant avec la P-glycoprotéine sont multichimiorésistantes puisqu'elles ont acquis la capacité de modifier la perméabilité de leurs canaux transmembranaires en augmentant le flux sortant des produits antimitotiques. Ces biovecteurs, co-régulateurs de la P-glycoprotéine, sont des molécules ayant une structure particulière faite d'un cycle aromatique leur conférant le caractère hydrophobe et d'un domaine formé par deux ou trois bases de Lewis (donneur d'électrons et en particulier les amines tertiaires).

### Conclusion

En raison de son coût d'exploitation modeste, la scintigraphie avec le technétium 99m est actuellement l'un des moyens de diagnostic les plus utilisés en médecine à travers le monde. Cependant, il existe une marge de progression importante entre les traceurs technétiés disponibles sur le marché et le traceur idéal. Ce retard peut être facilement rattrapé grâce à une stratégie rationnelle de l'élaboration de nouveaux radiopharmaceutiques qui doit se baser sur des facteurs prédictifs *in vitro* fiables. Dans ce contexte, la chimie de coordination du technétium 99 est un élément clef et décisif qui permettra de transmuter ce radiométal en nouvelle pierre philosophale et dont on peut prédire sans trop se tromper sur ses vertus de diagnostic et de guérison.

### Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier tout le personnel du Laboratoire de chimie de coordination UP 8241 de Toulouse, et en particulier Jean-Jacques Bonnet, son directeur, Gérard Cros et Jean-Pierre Laurent, anciens chercheurs, ainsi que Yvon Coulais, Jean-Paul Esquerré, Pierre Payoux et tout le personnel du Laboratoire de médecine nucléaire du CHU de Purpan. Les auteurs remercient également R. Pasqualini, responsable du département R & D au Laboratoire CIS Bio International.

### Références

- [1] Belhadj-Tahar H., Darbieu M.-H., Esquerré J.-P., Coulais Y., *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, Servizi Grafici, Padoue, Italie, **2002**, p. 323.
- [2] Madras B.K., Jones A.L., Mahmood A., Zimmerman R.E., Garada B. et coll., *Synapse*, **1996**, *22*, p. 239.
- [3] Belhadj-Tahar H., Ouhayoun E., Cros G., Darbieu M.-H., Tafani J.A.M., Fabre J., Esquerré J.-P., Coulais Y., *Nucl. Med. Biol.*, **1998**, *25*, p. 65.
- [4] [http://207.238.28.146/ChemOffice/molialpha7b/molli\\_refs/refs.asp](http://207.238.28.146/ChemOffice/molialpha7b/molli_refs/refs.asp)
- [5] Deutsch E., Bushong W., Glavan K.A., Elder R.C., Sodd V.J., Scholz K.L., Fortman D.L., Lukes S.J., *Science*, **1981**, *214*, p. 85.
- [6] Pasqualini R., Duatti A., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1992**, p. 1354.
- [7] Coulais Y., Cros G., Darbieu M.-H., Tafani J.A.M., Belhadj-Tahar H., Bellande E., Pasqualini R., Guiraud R., *Nucl. Med. Biol.*, **1994**, *21*, p. 263.
- [8] Cros G., Belhadj-Tahar H., De Montauzon D., Gleizes A., Coulais Y., Guiraud R., Bellande E., Pasqualini R., *Inorg. Chim. Acta*, **1994**, *227*, p. 25.
- [9] Belhadj-Tahar H., Boumahdi R., Darbieu M.-H., *Alternative To Laboratory Animals (ATLA)*, **2000**, *28*, p. 303.
- [10] Wiper D.J., *Cerebrovascular And Brain Metabolism Reviews*, Raven Press Ltd., New York, **1993**, *5*, p. 199.

- [11] Grunwald F., Menzel C., Pavics L., Bauer J., Hufnagel A., Reichmann K., Sakowski R., Elger C.E., Biersack J., *J. Nucl. Med.*, **1994**, *35*, p. 1896.  
 [12] Dischino D., Welch M.J., Kilbourn M.R., Raichle M.E., *J. Nucl. Med.*, **1983**, *24*, p. 13.  
 [13] Baldas J., *Adv. Org. Chim.*, **1994**, *41*, p. 62.  
 [14] Schwochau K., *Angew. Chem. Int. Engl.*, **1994**, *33*, p. 2258.  
 [15] Britton K.E., *Eur. J. Nucl. Med.*, **1990**, *16*, p. 373.  
 [16] Kung H.F., Guo Y.Z., Billings J.B., Subramanyam V., Calabrese J.C., *J. Med. Nucl.*, **1989**, *32*, p. 433.  
 [17] Dizio J.P., Anderson C.J., Davison J.A., Ehrhardt G.J., Carlson K.E., Welch M.J., Katzenellenbogen J.L., *J. Nucl. Med.*, **1992**, *32*, p. 3114.  
 [18] Jurisson S., Berning D., Jia W., Ma D., *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, p. 1137.  
 [19] Dewanjee M.K., *Semin. Nucl. Med.*, **1990**, *20*, p. 5.  
 [20] Hjelstuen O.K., *Analyst*, **1995**, *120*, p. 863.  
 [21] Fritzberg A.R., *Radiopharmaceuticals: Progress and Clinical Perspectives*, **1987**, *1*, p. 61.  
 [22] Stoffel M., Jamar F., Van Nerom C., Verbruggen A., Mourad M., Leners N., Squifflet J.P., Beckers C., *J. Nucl. Med.*, **1994**, *35*, p. 1951.  
 [23] Johannsen B., Pietzsch H.J., *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, Servizi Grafici, Padoue, Italie, **2002**, p. 323.  
 [24] Schriver L., Jungfleisch M.L., Tribalat S., *Compléments au Nouveau Traité de Chimie Minérale - Technétium-Rhénium*, Masson, **1978**, p. 42.  
 [25] Shaha G.B., *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine*, Springer-Verlag, **1992**, p. 65.  
 [26] Sampson C.B., *Textbook of Radiopharmacy*, Gordon & Breach Science Publishers, **1990**, p. 33.



**H. Belhadj-Tahar**

**Hafid Belhadj-Tahar**

est directeur médical et scientifique au Groupe Santé Recherche de Toulouse\*.



**M.-H. Darbieu**

**Marie-Hélène Darbieu**

est maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Toulouse\*\*.

\* Groupe Santé Recherche, 35 rue Bernard de Ventadour, 31300 Toulouse.

Tél. : 05 61 49 20 30. Fax : 05 61 49 20 40.

Courriel : belhadj.h@oreka.com

\*\* Laboratoire de chimie de coordination, CNRS UPR 8241, 205 route de Narbonne, 31077 Toulouse.



PUBLICATION  
RÉGIE PUBLICITAIRE  
EDITION  
IMPRESSION

Depuis 1988

Les Editions **D'Île de France**

Expérience,  
la différence

[www.edif.fr](http://www.edif.fr)

Notre société est spécialisée dans l'édition d'annuaires et de revues professionnelles pour sociétés savantes, associations d'anciens élèves d'écoles d'ingénieurs, fédérations professionnelles,....

Notre présence depuis près de 15 ans dans un secteur d'activités en mutation permanente, la transparence de nos résultats régulièrement positifs depuis la création de notre société, la fidélité de nos partenaires éditoriaux sont autant de preuves du professionnalisme de notre équipe et constituent de fait notre meilleure « carte de visite ».

Notre atout majeur, et c'est aussi notre spécialité, est de vous garantir la gratuité de vos ouvrages papiers en contrepartie de l'exclusivité de la régie publicitaire entièrement assurée par notre service commercial.

**Régisseur exclusif**  
de la Revue  
**l'Actualité Chimique**

**Editions D'Île de France**  
102, avenue Georges Clémenceau • 94700 Maisons-Alfort  
Tél. : 33 1 43 53 64 00 • Fax : 33 1 43 53 48 00  
e-mail : [edition@edif.fr](mailto:edition@edif.fr)