

La chimie au service de l'imagerie médicale

Jean-Paul Meunier, Gilbert Schorsch et Richard Zimmermann

Abstract

Medical imaging and chemistry

Diagnostic imaging frequently requires the use of agents that do not show an obvious role to patients. Nevertheless, these products fall definitely in the drug category and therefore are bound to the same development constraints, although no therapeutic effects are expected. This article attempts to explain the physical background of the most common imaging technologies as well as the mechanisms of action of the administered products. With these substances it is now possible to get morphological information with techniques based on X-rays, magnetic resonance or ultrasound, but also to obtain information on the functions of organs or cells by using radiolabeled molecules. Progresses, perspectives and limits of these technologies are described through several concrete examples. This overview demonstrates also that imaging participates strongly to the development of medicine. Diagnostics benefit simultaneously from technology improvements and new pharmaceuticals.

Mots-clés

Imagerie médicale, analyse morphologique, analyse fonctionnelle, rayons X, IRM, échographie, scintigraphie, médecine nucléaire, agents de contraste, radioéléments, scanner, tomographie, fusion d'images.

Key-words

Medical imaging, morphological analysis, functional analysis, X-rays, MRI, ultrasound, scintigraphy, nuclear medicine, contrast agent, radiopharmaceutical, tomography, image fusion.

L'imagerie médicale

L'expérience emblématique de Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923)

Le 22 décembre 1895, Röntgen obtient, dans son laboratoire à l'Université de Würzburg, la première image d'une main : celle de son épouse, traversée par des rayons X produits dans un tube de Crookes. Sa découverte est récompensée dès 1901 par le premier prix Nobel de physique. Son retentissement rapide et universel contraste avec le temps mis pour identifier la nature exacte des rayons utilisés.

Cette expérience démontre qu'il est possible de visualiser un squelette, riche en phosphate de Ca, moyennant l'utilisation de rayonnements invisibles. Ces rayons « X » sont atténués par les milieux riches en électrons. Les milieux opaques apparaissent donc en noir sur une plaque photographique. Rapidement, les rayons X permettent d'examiner en détail le crâne ou la cage thoracique d'un patient. Ils facilitent aussi la localisation des éclats d'obus des blessés de la Première Guerre Mondiale. Marie Curie y prend une part active en créant « un service de radiologie auxiliaire du Service de Santé Militaire » et en l'équipant de voitures légères de radiologie. Par la suite, les rayons X sont à l'origine de collaborations fructueuses entre radiologues et chirurgiens.

Incontestablement, cette expérience marque le début de l'imagerie médicale et, reconnaissons-le par voie de conséquence, des avancées de la médecine.

Des progrès constants grâce à la chimie

Par la suite, tous les types de rayonnements seront étudiés, et la plupart trouveront des applications en médecine dès

lors que des moyens de détection appropriés seront disponibles.

Au départ, l'imagerie médicale est utilisée essentiellement pour l'**analyse morphologique** : voir un organe, vérifier sa forme, sa taille ou son intégrité, suivre sa croissance. Après les rayons X, d'autres signaux physiques, la résonance magnétique et les ultrasons, permettent de visualiser les différents organes du corps humain avec des contrastes et des définitions spécifiques. Progressivement, la résolution est devenue telle que les défauts, constatés à ces petites échelles, permettent également d'apprécier l'état pathologique de l'organe et l'extension éventuelle d'une maladie. Néanmoins, ce diagnostic se limite à l'analyse morphologique. Mais comme nous le verrons, l'imagerie médicale profite aussi de l'accès aux radio-isotopes et s'intéresse progressivement à

Glossaire

Cholangiographie

Étude fonctionnelle de l'élimination hépatique.

Lymphome

Cancer apparaissant dans les cellules du système lymphohématopoïétique (lymphocytes).

Période radioactive ou demi-vie

Temps au bout duquel la moitié des atomes d'un élément radioactif initialement présents a disparu par transformation spontanée. La période, appelée aussi demi-vie, est une constante physique précise pour un radio-isotope donné, n'est influencée ni par la température, ni par la pression, et varie d'un radionucléide à l'autre.

Système lymphatique

Système naturel parallèle au système sanguin chargé de combattre toutes les agressions externes et drainant la lymphe vers les ganglions lymphoïdes.

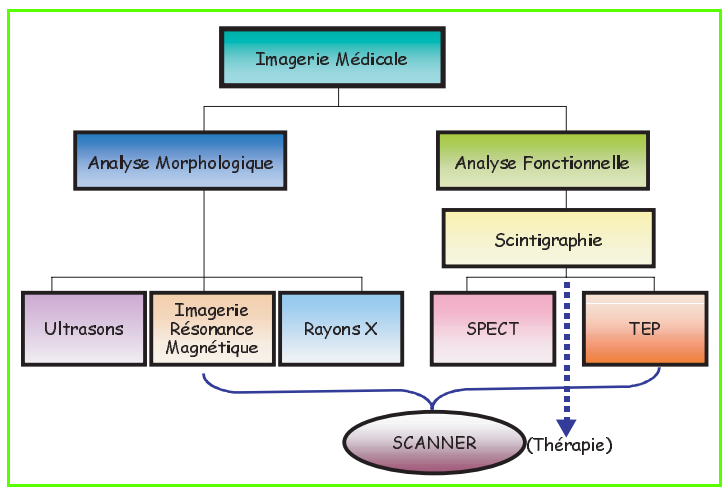


Figure 1 - Schéma d'ensemble des techniques d'imagerie médicale.

l'analyse fonctionnelle, c'est-à-dire à la compréhension et au suivi du fonctionnement des organes vitaux et plus généralement à celui des tissus, et donc de cellules spécifiques. Le domaine couvert par cet article est résumé dans la figure 1.

Durant ces vingt dernières années, les développements de l'imagerie médicale ont été foisonnants. Ils ont profité simultanément :

- des **progrès décisifs de l'instrumentation** en matière de génération des divers signaux (rayons X et γ , champs électromagnétiques, ultrasons, cyclotrons pour la production d'isotopes radioactifs...) et de leur détection (scanners, gamma-caméras, TEP-scan, voir ci-après...). Les examens deviennent plus précis, gagnent en résolution et leurs durées sont de plus en plus courtes ;
- des **apports considérables des logiciels informatiques**. Grâce au numérique, ces derniers permettent d'accéder et d'interpréter des images en 2D ou 3D et, plus récemment, de

procéder à des fusions d'images : issues d'une combinaison judicieuse de techniques, elles conduisent à des diagnostics plus pertinents.

Mais ces progrès n'auraient pas été possibles sans **l'apport décisif de la chimie** qui a permis de mettre à la disposition des médecins des produits de contraste, des vecteurs, des radio-isotopes et des molécules marquées sous des formes diverses (sels, complexes minéraux et organiques...), de mieux en mieux ciblés et tolérés.

Les marchés et ses principaux acteurs

En 2002, le marché mondial des produits d'imagerie, toutes techniques confondues, représentait environ 4,5 milliards d'euros. Parmi les 800 millions de clichés réalisés, environ 120 millions nécessitaient l'injection d'un produit. Quelques 28 millions de patients ont pu bénéficier d'une image de médecine nucléaire utilisant des produits radioactifs pour un montant de 1,7 milliards d'euros.

Les sociétés qui se répartissent le marché des agents de contraste (RX, IRM et ultrasons) et de médecine nucléaire sont peu nombreuses. Six sociétés se partagent plus de 90 % du marché : Amersham Health (rachetée par GE-General Electric en octobre 2003), Bracco, Tyco Healthcare (Mallinckrodt Imaging), Schering et Bristol-Myers Squibb Medical Imaging (précédemment Dupont) et Guerbet. Les cinq premières sont, dans le désordre, les principaux producteurs de produits radiopharmaceutiques. Il est intéressant de voir que les acteurs de ce marché sont plutôt européens. Mais GE-General Electric, producteur d'équipement ayant racheté récemment Amersham Health, va rétablir un peu l'équilibre. Incontestablement, les trois acteurs principaux sont Amersham Health, Schering et Mallinckrodt.

Avec Schering SA près de Lille, Guerbet à Roissy (entreprise familiale produisant des produits de contraste) et CIS Bio International (Schering) à Saclay (spécialisée en médecine nucléaire), la France joue un rôle respectable.

Encadré 1

Scanner : une technique d'acquisition générique

Le scanner (visualiser en anglais), et nom familier de la tomographie (du grec *tomein*, couper), utilise un détecteur de rayonnement tournant autour du corps. La puissance des calculateurs actuels permet de déduire l'origine d'un signal ponctuel et de le situer dans un plan de façon à reconstruire l'équivalent d'une image en coupe. Le scanner spiralé (ou hélicoïdal) combine une ou plusieurs rotations autour du corps avec un mouvement axial du patient permettant l'acquisition d'une image tridimensionnelle du corps. La qualité de l'image est fonction de la capacité de l'appareil à visualiser des détails de petites dimensions (résolution spatiale) et du pouvoir discriminatoire du détecteur pour pouvoir différencier deux structures de coefficient d'atténuation ou d'émission proche (résolution de densité). Contrairement aux autres modalités, un appareil de tomographie scannographique par rayons X doit nécessairement être équipé d'une source disposée à l'opposé du détecteur et qui tourne en même temps que lui. Pour la tomographie SPECT, TEP (voir les outils de détection) ou IRM, les constructeurs sont allés jusqu'à adapter trois têtes de détection se déplaçant simultanément afin de réduire d'autant le temps d'acquisition des données. Les dernières générations d'appareils réunissent une tête de détection RX associée à sa tête source avec un autre type de multidétecteur pour obtenir des images simultanées dites de fusion ou combinées.



Figure 3 - Cliché scanner. Reconstruction 3D au scanner multicoupe des structures portales : la flèche indique une dérivation par l'intermédiaire d'une veine coronaire stomacique. Utilisation d'Iopamiron 370® comme agent de contraste.

Les principales techniques de radiologie

La radiologie par rayons X

Une adaptation constante des agents de contraste

En première approximation, les rayons X sont atténués proportionnellement à la densité électronique du milieu qu'ils traversent. Après la visualisation directe des structures osseuses, des articulations ou de la forme des organes, l'utilisation d'agents de contraste s'est imposée rapidement, après opacification, pour l'observation des cavités : angiographie des vaisseaux sanguins, urographie des reins et des voies urinaires, examen de la vésicule et des canaux biliaires...

En première approximation, il suffit d'augmenter la densité électronique du milieu pour augmenter localement le contraste. Seuls des éléments de numéro atomique élevé peuvent être utilisés. Le bismuth, employé initialement en digestif, est vite abandonné à cause de sa toxicité. Le sulfate de baryum, adopté préférentiellement en lavement, le remplace. La mise en évidence, inopinée, de leur facilité d'élimination rénale a permis aux produits à base d'iode de s'imposer progressivement et probablement définitivement. Dès 1931, apparaissent des hétérocycles mono- puis di-iodés. Il faut attendre 1950 pour voir apparaître le premier cycle benzénique tri-iodé. Il constitue la référence des produits actuels.

L'iode est lié à une molécule vectrice par covalence et la qualité du produit en dépend. Les **produits dits ioniques** furent utilisés en premier. Exemple : l'amidotrizoate de sodium et de méglumine qui est un dérivé d'un tri-iodobenzoate à chaînes latérales, obtenu à partir d'acide benzoïque tri-iodé. L'acide de base peut être également de l'acide isophtalique ou trimésique.

Des dimères, formés par deux monomères tri-iodés reliés entre eux, donc hexa-iodés, de plus faible osmolalité, furent proposés pour les examens cardiaques et d'autres dimères comme produits de cholangiographie. Ces produits à visée hépatique disparurent rapidement, car moins bien tolérés que les monomères éliminés par le rein.

En effet, les premiers produits ioniques tri-iodés possédaient une pression osmotique trop élevée. Exprimée en osmolalité, celle-ci atteignait plus de 7 fois celle du plasma qui se situe aux environs de 300 milliosmoles/kg d'eau.

Il fallait par conséquent éliminer les groupements ioniques des molécules tout en assurant leur hydrosolubilité. La diminution de l'osmolalité permet ainsi d'effectuer des examens réputés risqués, en limitant considérablement l'appel d'eau massif lors des injections à gros volumes.

La pression osmotique des solutions admise aujourd'hui comme optimale se situe aux environs du double de l'osmolalité plasmatique. Elle permet ainsi d'assurer une diurèse positive par filtration glomérulaire (par les entités élémentaires de la fonction rénale). La disparition du caractère ionique est obtenue en amidifiant les fonctions carboxyliques, et l'amélioration de la solubilité du produit en augmentant le nombre de fonctions hydroxyles sur les chaînes latérales. Les produits utilisés aujourd'hui datent des années 80. La formule de la molécule d'Iopamidol[®], produit de contraste tri-iodé non ionique peu osmolaire, utilisée couramment, est donnée dans la *figure 2*.

L'injection directe de produits dit non ioniques a permis la réalisation de myélographies, désormais bien tolérées, mais remplacées de plus en plus par l'IRM. Ces derniers produits

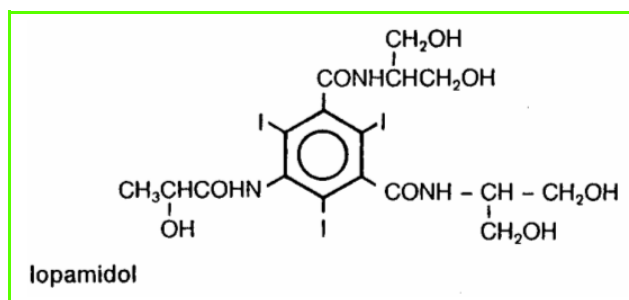


Figure 2 - Formule chimique de l'Iopamidol[®], l'un des agents de contraste de la gamme Schering.

sont surtout utilisés en injection intraveineuse dans approximativement 70 % des examens au scanner. Des sels de baryum BaSO₄, très insoluble, survivent encore, mais probablement plus pour longtemps. Ce produit reste réservé à quelques examens digestifs. Notons enfin qu'il est possible d'effectuer des coloscopies virtuelles après traitement 3D d'un scanner du colon, et ce uniquement après insufflation d'air, sans utilisation de produit.

Les différents contrastes en rayons X sont la densité aérique, la densité hydrique, les densités graisseuse et calcique.

Le produit de contraste idéal ?

Les spécifications du produit de contraste idéal sont ainsi faciles à établir. Il doit apporter le contraste, là où il faut, quand il faut, en quantité nécessaire et suffisante, et disparaître le plus rapidement possible. Il doit s'éliminer, de préférence par le rein par filtration glomérulaire, ou par un processus naturel connu. Le produit doit être stable, sans métabolisation et s'éliminer, inchangé. Il ne doit pas posséder d'effets adverses mineurs - au mieux, aucun -, ni montrer d'effet pharmacologique. Le produit doit être présenté à des concentrations et dans des présentations utilisables directement, c'est-à-dire accompagné d'un matériel d'injection ou d'ingestion performant et compatible.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Ses bases physiques

En créant la locution « imagerie par résonance magnétique », les médecins ont voulu retirer de leur vocabulaire le mot « nucléaire » qui pouvait effrayer les patients. La technologie utilisée est bien la résonance magnétique nucléaire.

Soumis à un champ magnétique d'une intensité qui peut aller jusqu'à plusieurs teslas, les noyaux de certains atomes (ici uniquement celui d'hydrogène, c'est-à-dire un proton), pouvant eux-mêmes être considérés comme de mini aimants, s'alignent dans ce champ. En soumettant ces noyaux à une onde de radiofréquence, de durée très courte et bien spécifique de cet atome, leur spin va pouvoir être modifié. Ils entrent en résonance avec cette onde. Lors de la coupure de cette radiofréquence externe, leur remise en état normal va se traduire par une restitution de cette énergie sous forme d'un signal que l'on pourra capter et mesurer selon deux critères : la relaxation longitudinale avec retour de la polarité initiale, T1, et la relaxation transversale avec dérésonance, T2. L'IRM permet la lecture des images pondérées en T1 et/ou en T2, qui fournissent des contrastes avec des intensités exponentielles. On peut, sans inconvénient, trouver l'origine du signal émis et donc le localiser dans l'espace, en ayant modifié légèrement le

champ magnétique principal dans sa longueur en gradients localisables.

Or l'hydrogène est précisément le constituant majoritaire des tissus humains en termes de nombre d'atomes, car il est l'élément prépondérant de l'eau et des graisses, matières qui constituent près des neuf dixièmes de notre corps.

L'IRM permet donc de visualiser en trois dimensions la densité d'eau, de graisses et d'autres matières organiques contenant de l'hydrogène dans notre corps. C'est la densité monoprotonique qui est à la base du signal IRM. Comme cette densité diffère d'un organe à un autre, on pourra sans inconvénient obtenir les contours de ces éléments avec une précision de l'ordre de quelques millimètres. La technique étant encore onéreuse, on préférera utiliser les méthodes classiques de radiologie pour visualiser un bras cassé, mais le résultat est tout aussi probant.

Les agents de contraste pour IRM

Les produits de contraste les plus utilisés en IRM utilisent les propriétés paramagnétiques de certains atomes. Le paramagnétisme dépend du nombre d'électrons célibataires des couches externes. L'atome qui s'avère être le plus paramagnétique est le gadolinium avec sept électrons célibataires. Il est utilisé sous forme d'un complexe hydrophile afin de lui apporter une pharmacocinétique d'élimination essentiellement rénale. Les produits diffèrent en général par le type de complexe mis en œuvre : ce sont tous des « gadocycles ».

Les examens du foie requièrent parfois des produits qualifiés de « superparamagnétiques » qui procurent un contraste lacunaire en T2. D'autres produits à base de gadolinium réalisent de véritables cholangiographies, mais ils doivent aussi être engagés dans des complexes lipophiles. Ils se lient alors volontiers aux protéines circulantes et sont éliminés préférentiellement par la bile.

Encadré 2

Retour aux sources

Les radionucléides sont des atomes instables qui se désintègrent en émettant divers types de rayonnements pour conduire directement ou par cascade à un autre nucléide stable. Quatre types de rayonnements ont un intérêt en médecine nucléaire :

- **Les rayonnements gamma (γ)**, de courte longueur d'onde et d'énergies très variables, capables de traverser des épaisseurs importantes de matière ;

- **Les rayonnements de type bêta + (β^+)**, constitués de positons, des électrons chargés positivement, qui dès qu'ils se recombinent avec des électrons s'annihilent mutuellement pour se transformer en énergie sous la forme de deux photons γ de 511 keV s'éloignant de façon linéaire dans des directions opposées ;

- **Les rayonnements de type bêta - (β^-)**, constitués d'électrons de vitesse très élevée et de pénétration importante ;

- **Les rayonnements alpha (α)**, constitués de noyaux d'hélium comportant deux protons et deux neutrons. Ils sont très ionisants, mais du fait de leur masse, ils sont très rapidement absorbés par la matière.

Certains isotopes sont également émetteurs d'électrons Auger, mais le rayon d'action de ce type de rayonnement est tellement faible qu'on ne peut envisager leur utilisation thérapeutique que liée à des vecteurs qui sont eux-mêmes capables d'approcher les noyaux cellulaires.

Outre le type de rayonnement, les radionucléides sont caractérisés non seulement par leur énergie mais aussi par leur période ou demi-vie. L'énergie a une importance primordiale car sa valeur est directement liée à sa capacité à traverser la matière ou à la détruire, et donc à la dangerosité de l'isotope.

Curieusement, ce n'est pas le produit de contraste que l'on voit, mais son effet sur la relaxation des protons proximaux qu'il accélère. Apparemment, le signal en T1 des protons situés à proximité de l'agent paramagnétique semble amplifié.

L'analyse fonctionnelle est possible dans certains cas bien précis comme le suivi de l'irrigation du cerveau ou du fonctionnement du cœur au travers de l'analyse en direct des taux d'oxygène contenus dans le sang.

Si l'IRM n'était pas aussi chère et plus développée (moins de 200 appareils en France en 2002), elle remplacerait facilement la plupart des techniques décrites ci-dessus. On la réserve pour le moment aux examens pour lesquels le diagnostic paraît plus délicat (muscles, tendons, cerveau, tumeurs) ou pour lesquels cette méthode est bien plus efficace ou unique (neurologie, ophtalmologie, cardiovasculaire, endocrinologie, oncologie...).

Mais comme pour les rayons X et les ultrasons, l'IRM ne peut pour le moment être utilisée qu'en tant que modalité de diagnostic limitée à l'imagerie anatomique.

Le signal échosonore et l'effet Doppler

Ses bases physiques

Les ultrasons se transmettent dans la matière (et non dans le vide). Ils sont partiellement renvoyés vers leur source lorsqu'ils rencontrent une interface ou un brusque changement d'impédance de deux milieux consécutifs. Une rupture de densité ou d'élasticité d'une membrane, ou d'un tissu, comparativement à une matière isomorphe accolée (os et air, eau et air, tissu et sang...), constitue au sens large une interface. C'est l'infime partie d'ultrasons renvoyée à la même fréquence vers la sonde émettrice-réceptrice (un piézo-électrique en général) qui procure le signal après traitement.

L'échographie bénéficie aussi de l'apport de l'effet Doppler. Rappelons-nous : la fréquence d'une onde s'allonge quand sa source s'éloigne, et inversement. C'est l'effet Doppler qui explique qu'un spectateur d'une compétition de Formule 1, sur le bord de la piste, entend un bruit de moteur plus aigu quand le bolide se rapproche et plus grave lorsqu'il s'éloigne, alors que le conducteur ne perçoit aucune variation sonore.

L'effet Doppler-couleur permet ainsi d'analyser des flux. Sans contraste, il permet de colorier et de visualiser les flux se dirigeant vers la sonde et ceux qui s'en éloignent dans des couleurs différentes. Les échographes actuels couplent ces deux techniques sur une même image.

Les produits pour l'échographie

Afin de bien visualiser l'endovasculaire (intérieur du vaisseau), il fallait disposer d'un produit échogène. La cristallisation de galactose, dans des conditions précises, a apporté la solution. Lorsque le cristal de galactose se dissout, il libère des microbulles que l'on piège dès leur formation : recouvertes d'un film d'acide palmitique, elles sont stabilisées et peuvent ainsi franchir facilement la barrière pulmonaire. Ces microbulles d'air renvoient les ultrasons de manière efficace. Elles modifient l'impédance du sang dans lequel elles sont microdispersées : changement de milieu, création de nombreuses interfaces, renvoi des ultrasons vers leur source, le signal est ainsi considérablement amplifié. Plutôt que de « produits de contraste », il serait plus exact de parler d'« amplificateurs de signal écho-sonore ».

Injectés en intraveineuse, ces produits ont permis de visualiser l'arbre veineux et artériel. Le signal permet en outre d'intégrer un signal Doppler et d'augmenter ainsi le rapport signal/bruit permettant l'obtention d'images plus précises.

Deux produits sont actuellement disponibles sur le marché français. L'un dévolu au cœur droit et au réseau veineux en amont (uniquement des cristaux de galactose) : Echovist®. L'autre, aux réseaux veineux et artériel et au cœur droit et gauche (cristaux de galactose additionnés de 0,1 % d'acide palmitique) : Levovist®.

Signalons que des essais sont actuellement tentés pour utiliser des microbulles de gaz fluorés comme amplificateurs du signal ultrasonore. Ces essais profitent de l'expérience accumulée dans l'utilisation des produits fluorés comme substituants de produits sanguins. Altana Pharma Bracco vient d'ailleurs de lancer le Sonovue (qui est en fait du SiF₆) en mai dernier.

L'évolution des techniques de radiologie

Les performances actuelles du scanner font rentrer l'imagerie médicale dans une nouvelle ère (encadré 1). Vitesse, définition des images, reconstruction 3D, interprétation facilitée, tout concourt à banaliser aujourd'hui des examens considérés hier comme des prouesses techniques.

Les techniques seront moins généralistes et devraient se spécialiser progressivement. Des IRM dédiées à un organe sont parfaitement concevables (crâne, genou, oncologie). L'écho-Doppler, utilisé dès à présent comme premier recours dans le diagnostic vasculaire, sera de plus en plus employé dans l'obstétrique.

Les apports de la médecine nucléaire pour l'analyse fonctionnelle

L'analyse fonctionnelle vise le suivi d'un marqueur spécifique qui participe au fonctionnement des cellules ciblées. Elle nécessite le recours à des vecteurs, c'est-à-dire des molécules capables d'intégrer ces cellules pour donner

les informations nécessaires. Pour suivre ces vecteurs, il faudra tout simplement les marquer, soit avec un élément émetteur de radiations (radionucléide), soit possédant une fonction répondant spécifiquement à une radiation externe (fluorescence). Dès 1940 – et en dépit des effets secondaires potentiellement néfastes de la radioactivité liée à leur utilisation chez l'Homme –, la médecine nucléaire est devenue incontournable dans le domaine de l'analyse fonctionnelle. Nous verrons ci-après qu'en jouant sur le type de radionucléides, une molécule marquée avec un radio-émetteur spécifique du diagnostic peut, de plus et très simplement, être transformée en molécule de thérapie. Le vecteur, qui doit être le plus spécifique possible par rapport à l'organe ciblé, joue dès lors un rôle primordial.

Les isotopes à usage médical

Plusieurs milliers de radio-isotopes ont été identifiés, mais seul un faible nombre répond aux critères requis pour une utilisation en médecine nucléaire (Tableau 1). Leur sélection s'est faite sur la base d'un compromis. Pour des questions pratiques, en particulier d'élimination du corps humain, les périodes de ces isotopes doivent rester très courtes, de préférence de l'ordre de quelques jours. Au contraire, les contraintes de production et de logistique nécessitent des isotopes avec des durées de vie plus longues. La période idéale se situe donc entre un et quatre jours. En dessous de quelques heures, il faut envisager la production de l'isotope sur place, soit au moyen d'un cyclotron dédié, soit à l'aide d'un générateur. Un générateur est un outil permettant de produire un isotope de courte durée (technétium 99m, forme métastable du technétium 99, par exemple, période 6,02 h) par séparation de l'isotope parent de période plus longue

Encadré 3

Unités de mesures, émission et exposition aux radiations

La radioactivité est mesurée en becquerels (Bq). Un becquerel correspond à une désintégration par seconde. Il remplace le curie qui vaut $3,7 \times 10^{10}$ Bq. La quasi-totalité des matières qui nous entourent est radioactive naturellement. A titre d'exemple, voici quelques valeurs moyennes :

- croûte terrestre : 2 000 Bq/kg,
- eau de mer : 10-12 Bq/L,
- lait : 80 Bq/L,
- pommes de terre : 100-150 Bq/kg,
- fertilisants : 5 000 Bq/kg,
- corps humain : 150 Bq/kg, soit en moyenne 12 000 Bq par individu.

Pour ce qui concerne l'Homme, cette radioactivité est évidemment due aux aliments ingérés et principalement au potassium 40 (période $1,28 \times 10^9$ années) stocké dans les os.

L'exposition aux radiations est mesurée en sieverts (Sv), unité quantifiant l'énergie absorbée par une matière, corrigée par la nature du rayonnement et le type d'organe irradié. La dose moyenne de radiations d'origine naturelle absorbée annuellement par un individu est de 2,33 mSv, dont la plus grande partie est due à l'inhalation de gaz terrestres (radon, 1,26 mSv), aux rayonnements d'origine terrestre (0,41 mSv) et aux rayonnements d'origine cosmique (0,36 mSv). A ces 2,33 mSv, il faut ajouter en moyenne 1,12 mSv d'origine artificielle dont 0,10 mSv résultant des essais de bombes atomiques du passé, mais surtout 1,00 mSv d'origine médicale (RX majoritairement). Cette dernière valeur correspond à la dose absorbée lors d'une radiographie pulmonaire.

Tableau 1 - Radionucléides de médecine nucléaire les plus couramment utilisés ou potentiellement intéressants.

Radionucléide	Radiation	Période
Carbone 11	β^+	20,4 min
Erbium 169	β^-	9,40 j
Fuor 18	β^+	108 min
Holmium 166	β^-	26,8 h
Indium 111	γ	67,3 h
Iode 123	γ	13,3 h
Iode 124	γ, β^+	4,18 j
Iode 131	γ, β^-	8,02 j
Lutétium 177	β^-	6,71 j
Rhénium 186	γ, β^-	3,77 j
Rhénium 188	β^-	16,9 h
Technétium 99m	γ	6,02 h
Thallium 201	γ	3,05 j
Yttrium 90	β^-	64,1 h

(en l'occurrence le molybdène 99, période 2,75 j), généralement par simple chromatographie sur alumine.

Le choix du radio-isotope sera fonction du type de radiation émise, γ ou β^+ pour un radiopharmaceutique à visée diagnostique, β^- pour un produit de thérapie. Les émetteurs α pourraient également être utilisés en thérapie, mais leur nombre restreint et la crainte qu'ils soulèvent cantonnent pour le moment leurs dérivés au stade de produits en développement.

Enfin, l'élément crucial qui prime dans le choix de l'isotope est bien la chimie de l'élément en question. Ainsi, certains métaux monovalents intéressants d'un point de vue radiologique, sont malheureusement écartés parce qu'il est difficile d'en faire des dérivés organométalliques stables chimiquement et biologiquement.

Les outils de détection de la médecine nucléaire : de la spectrométrie par émission monophotonique à la tomographie par émission de positons

En diagnostic nucléaire, la source de rayonnement est localisée dans le patient, le radio-isotope ayant été injecté, et celui-ci irradie donc tout autour de lui. La collecte d'informations peut se faire soit dans un plan, soit simultanément dans plusieurs directions en disposant les détecteurs en couronne autour du patient. **Les appareils diffèrent par le type de détecteurs adaptés au type de rayonnement et à leur énergie.** La SPECT (« single photon emission computed tomography ») est une technique d'imagerie qui, comme son nom l'indique, analyse les émissions monophotoniques γ , alors que la TEP (tomographie par émission de positon) a la particularité de mesurer les deux photons γ émis simultanément à 180° résultant de la collision entre un positon et un électron.

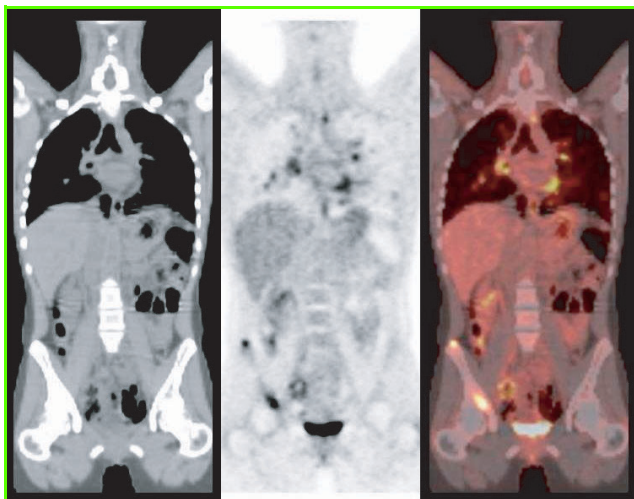


Figure 4 - Imagerie CT (RX, sans produit de contraste), TEP (après injection de FDG) et CT/TEP combinée, montrant le thorax d'un patient et identifiant nettement plusieurs tumeurs (ou métastases) parfaitement localisées.

L'évolution très récente des appareillages – et surtout du traitement informatique des données – a permis le développement d'imagerie en 3D, que ce soit en SPECT ou en TEP, mais surtout des images de fusion combinant les résultats de plusieurs technologies telles l'IRM ou le RX avec la SPECT ou la TEP.

Très récemment, les constructeurs d'outils d'imagerie ont développé des appareils mixtes permettant d'obtenir en un seul passage des images CT/SPECT, voire CT/TEP.

Quelques applications de médecine nucléaire

Une utilisation courante : la scintigraphie myocardique

La scintigraphie myocardique nécessite l'emploi d'une substance ayant une affinité pour le muscle cardiaque. L'émetteur γ thallium 201 utilisé sous forme de chlorure en solution a la particularité de mimer l'ion potassium. Il restitue très bien la capacité du cœur à se contracter au travers de l'image donnée par la distribution, donc de l'irrigation de ce muscle. Les parties ischémisées et nécrosées, donc non irriguées, deviennent nettement identifiables. Le technétium 99m, émetteur γ pur, a également trouvé un terrain de prédilection en cardiologie du fait d'une période plus courte. Le technétium seul ne permet pas cette analyse myocardique. Il faut le complexer par des substances qui passent elles-mêmes les barrières cellulaires. Le mécanisme d'action du complexe technétié n'est pas précisément connu, mais toujours est-il que la qualité des images obtenues avec ce produit n'a rien à envier au thallium et la méthode est devenue routine en cardiologie (voir aussi l'article de H. Belhadj-Tahar et M.H. Darbieu).

Le fludéoxyglucose (FDG) pour suivre le métabolisme cellulaire du glucose

La fixation idéale du radio-isotope au vecteur est bien évidemment la liaison covalente. Les isotopes d'atomes entrant dans la composition de molécules organiques sont malheureusement de période trop longue (tritium : 12,34 ans, carbone 14 : 5 730 ans), ou trop courte (carbone 11 : 20,4 min, azote 13 : 9,97 min, oxygène 15 : 2,04 min).

Le fluor 18 fait exception. Sa demi-vie de 108 min, pourtant relativement courte, se prête néanmoins à la synthèse organique pour peu que l'introduction de cet atome se fasse en dernière étape, que les rendements soient excellents et que la réaction puisse être réalisée en quelques dizaines de minutes. Ces critères sont remplis pour la synthèse du fludéoxyglucose (FDG), molécule de glucose fluorée. Le FDG mime le glucose et intègre les cellules avides de sucre. Du fait de la présence de l'atome de fluor, le premier métabolite ne peut pas être biologiquement modifié, mais ne peut non plus s'échapper de la cellule. Celle-ci s'enrichit donc proportionnellement en fluor. Les cellules neuronales, cardiaques et tumorales sont les plus grandes consommatrices en sucre du fait de leur taux d'activité ou de reproduction supérieur aux autres. Le rayonnement β^+ émis par le fluor transformé en deux rayonnements γ opposés de 511 keV est enregistré par un détecteur placé en couronne autour du patient. C'est la technique de TEP qui commence à trouver un intérêt croissant. Cette technique récente est essentiellement orientée vers la cancérologie car elle permet de visualiser les tumeurs primaires et toutes les métastases. Elle est aussi appelée à rendre de grands services en neurologie et en cardiologie.

La production de FDG est cependant soumise à une limitation de taille qui est la disponibilité du fluor. Du fait de sa demi-vie courte, la préparation du FDG ne peut se faire que sur le site de production du fluor. En d'autres termes, les caméras doivent être localisées à moins de deux heures de distance d'un cyclotron de production de fluor. A terme (2005), la France disposera d'un réseau de 7 à 8 centres bien

répartis sur le territoire, équipés d'un cyclotron pouvant distribuer du FDG à toutes les caméras du secteur considéré.

Plus largement, on peut envisager de transformer n'importe quelle molécule organique en traceur, pour peu que l'on puisse lui greffer facilement et surtout rapidement un atome de fluor.

Des nanoparticules pour la détection des ganglions sentinelles et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Les formes les plus simples de vecteurs sont basées sur leurs propriétés physiques plutôt que biologiques. Une suspension d'un colloïde piégeant un radio-isotope de diagnostic (technétium 99m) est injectée en périphérie d'une tumeur. Ces particules vont migrer à l'image des cellules cancéreuses libérées par la tumeur en suivant le tracé du système lymphatique et se laisser piéger dans le ganglion le plus proche (ganglion sentinelle), normalement chargé de détruire les intrus à l'aide des macrophages qu'il contient. Au moyen d'une sonde per-opératoire, on localise facilement ce ganglion sentinelle dans lequel se sont concentrées les particules émettrices γ , emplacement potentiel de la première métastase. Après excision de la tumeur et du ganglion, une analyse anatomo-pathologique de ce dernier permettra de conclure ou non à une invasion métastatique. En cas de réponse négative, le médecin pourra conclure à une non-prolifération du cancer et éviter une chirurgie lourde de lymphadenectomie – c'est-à-dire de l'ablation chirurgicale d'une partie du système lymphatique, en particulier des ganglions lymphoïdes dans lesquels se localisent les métastases ; pour les femmes atteintes d'un cancer du sein, il s'agit généralement de la suppression du ganglion lymphoïde le long du bras du même côté que le sein portant la tumeur –, et un traitement de chimiothérapie complémentaire.

Cet exemple simple basé sur une particule marquée a cependant nécessité le développement d'un support adéquat. Non seulement la **taille des particules** a son importance (nanoparticules), mais également sa **compatibilité avec le corps humain** (allergisant, toxicité) **et avec le radio-isotope**, et celles-ci ont dû être étudiées. Ces particules sont essentiellement formées de colloïdes de sulfure de rhénium ou d'albumine humaine. Le technétium produit sur site est ajouté juste avant l'injection à une préparation lyophilisée de ces particules. Toute une technologie a été mise au point pour permettre une production contrôlée de particules de tailles identiques, stable après lyophilisation et facile à remettre en suspension lors du marquage. Cette technique est applicable dans la détection de ganglions sentinelles de cancers du sein, mais aussi de mélanomes.

D'autres particules de tailles plus importantes (microparticules) marquées à l'erbium 169, au rhénium 186 ou à l'yttrium 90 émetteurs β^- , sont utilisées en suspensions pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. Le mélange est injecté dans l'interstice articulaire au niveau du liquide synovial dans lequel le radio-isotope détruit les cellules excédentaires (technique de radiosynoviorthèse). Le choix de l'isotope se fait sur la base de la taille de l'articulation à traiter et le lien est direct avec l'énergie de la radiation : ^{169}Er pour les articulations des doigts, ^{186}Re pour les poignets, coudes, hanches et épaules, ^{90}Y pour les genoux. Ce traitement déjà ancien, mais peu connu, a fait ses preuves. Dans les cas où l'effet positif est constaté dans les jours qui suivent l'injection, il a pu être démontré qu'il perdure plus de deux années.

Un exemple d'activité duale : diagnostic et thérapie

A partir de l'image obtenue après injection d'une molécule marquée par un émetteur γ , on confirme sa biodistribution et l'on peut même suivre la cinétique d'élimination biologique dans le temps. Ces informations permettent de valider la spécificité de la molécule par rapport à l'organe visé. On en déduira le débit de dose reçue par chaque organe pour en évaluer le risque si l'activité devait être augmentée.

Quel que soit l'isotope utilisé, à structure chimique identique, on pourra en conclure que le vecteur se distribuera de la même façon. On peut dès lors envisager de substituer le radio-isotope γ diagnostique par un émetteur β^- thérapeutique. Les radiochimistes se sont donc efforcés de trouver des couples d'isotopes diagnostic/thérapie dont la chimie était voisine.

L'iode 123 pour le diagnostic substitué par l'iode 131 pour la thérapie correspond au couple le plus ancien. Il existe un isotope iode 124 émetteur β^+ qui pourrait être utilisé pour la TEP. En fait, aucun de ces trois isotopes n'est idéal car soit trop énergétique, soit de période trop longue ou possédant un rayonnement mixte. De plus, la chimie de l'iode conduit à des produits moins stables d'un point de vue biologique et le risque d'échange et de relargage *in vivo* d'iode radioactif est important.

On préfère à l'iode les couples $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$ ou $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$, bien que d'un point de vue couplage, ceux-ci nécessitent l'utilisation de complexes de type tri-(ou tétra)amine tri-(ou tétra)acétique.

A titre d'exemple, prenons le cas d'un anticorps marqué utilisé pour le traitement du lymphome non hodgkinien. Le rituximab, un anticorps anti CD 20, est d'abord injecté marqué à l'indium 111 pour confirmer que le patient à traiter est bien répondeur à cet anticorps. Une semaine plus tard, le traitement se fera en injectant cette fois-ci le même substrat marqué à l'yttrium 90. Les résultats sont surprenants, bien que ce traitement ne s'adresse aujourd'hui qu'aux patients réfractaires à la chimiothérapie. Ce produit, commercialisé aux États-Unis depuis 2002, démontre pour la première fois l'efficacité réelle de ce concept.

Plusieurs vecteurs, majoritairement des peptides et des anticorps, sont en cours de développement pour différents types de cancers (lymphomes, leucémies, cancers du poumon, mélanomes...) en utilisant ce concept de marquage successif. D'autres isotopes ayant une similarité de chimie, tels que l'holmium 166 ou le lutétium 177, pourraient présenter d'autres avantages (période, énergie) dans certaines thérapies spécifiques.

Perspectives de développement de nouveaux marqueurs

Nous avons vu qu'un atome radioactif isolé n'a que peu d'intérêt médical. L'iode 123 et l'iode 131, utilisés respectivement en diagnostic et en thérapie du cancer de la thyroïde, sont les seuls éléments que l'on administre sous forme de sels par voie orale. C'est donc bien le vecteur qui joue le rôle le plus important dans l'application de cette technologie. Toute molécule ayant démontré une affinité très forte pour un substrat ou une participation spécifique dans un mécanisme biologique peut servir de vecteur. Les effets indésirables qui limitent fortement le développement de nouvelles molécules n'ont aucune importance car les doses utilisées sont tellement faibles que la radiotoxicité sera toujours plus contraignante. De nombreuses molécules initialement à visée pharmaceutique, abandonnées pour cette raison, pourraient

être ressorties des tiroirs et servir dans un premier temps d'outil pharmacologique, puis de moyen diagnostique humain, et enfin dans certains cas de produit de thérapie.

La taille n'est pas plus un facteur limitant pour peu que l'on soit capable d'identifier la partie de la molécule qui n'intervient pas dans le mécanisme biologique considéré. Ainsi, de nombreux peptides sont radio-marqués et le développement d'anticorps marqués revient également sur le devant de la scène.

La chimie des radionucléides courants est aujourd'hui bien maîtrisée. Par contre, des chimies telles que celles du gallium, de l'holmium et du lutétium n'ont été que très peu développées. Du côté du fluor, il manque cruellement des méthodes de substitutions nucléophiles ou électrophiles à haut rendement mais réalisables à température ambiante. La recherche n'avance que lentement du fait de la rareté des laboratoires intéressés et des personnes compétentes dans ces domaines.

En France, il est très difficile de trouver des radiochimistes et des radiopharmaciens, et la relève ne semble pas assurée concernant les médecins nucléaires. Il faut espérer que les avancées de ces dernières années et les perspectives de ces technologies créeront de nouvelles vocations.

Références

Pour la radiologie

- Katayama H., Adverse reactions to ionic and non-ionic contrast media, *Radiology*, **1990**, 175, p. 621.
- Palmer F.J., Survey of intravenous CM reactions, *Australian Radiology*, **1988**, 32, p. 426.

Pour la radiopharmacie

- Helou A., *Atlas of Diagnostic Nuclear Medicine*, **2001**, Springer Verlag.
- Rubinstein M., Laurent E., Stegen M., *Médecine Nucléaire : Manuel Pratique*, **2000**, De Boeck University.

- Delbeke D., Marin W.H., *Practical FDG Imaging, a Teaching File*, **2002**, Springer Verlag.
- Murray I.P.C., Ell P.J., *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, 2nd ed., **1998**, Churchill Livingstone Ed.
- Zimmermann R., livre à paraître sur la médecine nucléaire.
- Comet M., Vidal M., *Radiopharmaceutiques – Chimie des radiotracteurs et applications biologiques*, **1998**, Presses Universitaires de Grenoble.



J.-P. Meunier

Jean-Paul Meunier

est formateur « imagerie médicale » chez Schering¹.

Gilbert Schorsch

a été rédacteur en chef de *L'Actualité Chimique* (1997-1998)².



G. Schorsch



R. Zimmermann

Richard Zimmermann

est directeur Recherche & Développement chez CIS Bio International-Schering³.

¹ Schering France, BP 69, 59452, Lys-Les-Lannoy.

Tél. : 03 30 20 87 75.

Courriel : jean-paul.meunier@schering.fr

² 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.

Tél. : 01 40 46 71 64. Fax : 01 40 46 71 61.

Courriel : cgschorsch@aol.com

³ BP 32, 91192 Gif-sur-Yvette Cedex.

Tél. : 01 69 85 70 50.

Courriel : rzimmermann@cisbiointernational.fr

Complétez votre collection !

Les numéros de 2000, 2001 et 2002 de *L'Actualité Chimique* sont accessibles, dans la limite des stocks disponibles, au prix exceptionnel de :

- **11 euros** (frais de port compris) pour les **numéros spéciaux**
- **9 euros** (frais de port compris) pour les **autres numéros**

Les sommaires des numéros « à rubriques » de 2001 et 2002 et de tous les numéros spéciaux sont accessibles via le site Internet. Les autres sommaires sont consultables dans la base de données.

Commande : Nadine Colliot, SFC, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Tél. : 01 40 46 71 66. Fax : 01 40 46 71 61. E-mail : adhesion@sfc.fr

Offre valable jusqu'au 31 décembre 2003