

# Les radioimmunodosages et les problèmes de santé

par R.A. Dudley\*

Le rôle promotionnel de l'Agence dans l'application des radioimmunodosages aux problèmes de santé se résume en quelques mots: aider les pays en développement à mettre en place des services efficaces de radioimmunodosage et encourager l'application des techniques y afférentes aux problèmes de santé où leur contribution peut être la plus grande. Les compétences de l'Agence sont plus axées sur les techniques que sur les problèmes médicaux; mais lorsque ceux-ci prédominent, l'Agence travaille en étroite collaboration avec la communauté médicale et, en particulier, avec l'Organisation mondiale de la santé. Et animée par un esprit de coopération technique, l'Agence suit l'orientation décidée par les Etats Membres. Mais quelles que soient les limites de son action, l'Agence peut jouer un rôle à la fois stimulant et encourageant: la nature des radioimmunodosages le garantit.

Les radioimmunodosages correspondent à une technique analytique introduite par des médecins il y a 25 ans, et qui a si profondément révolutionné l'analyse biochimique des systèmes vivants que l'un de ses précurseurs, le Docteur Rosalyn Yalow, a reçu en 1977 le Prix Nobel de médecine pour sa participation dans ce domaine. Certaines des particularités de cette technique ont été résumées dans le rapport d'un récent colloque de l'Agence qui a été publié dans le *Bulletin de l'AIEA*, volume 24, No 4 de décembre 1982.

La vie est possible grâce à l'interaction équilibrée de milliers de molécules organiques complexes formées d'un petit nombre ou de milliers d'atomes et dont les concentrations dans les fluides biologiques peuvent varier d'un certain nombre de parties par centaine au même nombre par milliard. Beaucoup ne diffèrent entre elles que de façon presque négligeable, bien qu'elles puissent avoir néanmoins des fonctions très différentes. Avant l'avènement des radioimmunodosages, il était difficile, voire impossible, de faire des dosages de la plupart de ces substances et donc de mieux connaître leur processus biochimique. Les radioimmunodosages ont introduit deux innovations décisives. Premièrement, ils ont mis en jeu, en tant que «réactifs» hautement spécifiques et sensibles, une classe particulière de molécules biologiques, à savoir les anticorps qui permettent d'isoler les substances présentant un intérêt particulier. Deuxièmement, ils font usage de traceurs radioactifs qui permettent la quantification de quantités infinitésimales de ces molécules isolées. C'est en raison de cette dernière caractéristique que l'Agence intervient dans la technique des radioimmunodosages. Sans entrer dans les détails, il est évident que dans des

conditions aussi extrêmes, l'analyse chimique comporte de nombreux pièges que l'on cherche à éliminer par un développement méthodologique intense.

Pour situer dans son contexte le présent article, disons que les radioimmunodosages sont tout simplement l'une des applications médicales des radionucléides, mais que c'est celle qui comporte le plus bas niveau de complexité technique. Les radioimmunodosages sont d'autre part applicables aux études chez l'animal mais il ne sera pas question ici de l'important programme de l'Agence dans ce domaine. Enfin, toute une série de méthodes connexes sont nées des radioimmunodosages et dont certaines utilisent des agents réactifs biochimiques spécifiques autres que les anticorps et des traceurs autres que les radionucléides. En fait, ces autres traceurs offrent dans de nombreux cas des avantages qui peuvent conduire à une réduction du rôle de la radioactivité dans ce domaine. Néanmoins, les traceurs radioactifs continueront à être employés et, puisqu'une grande part des connaissances mises au point pour une catégorie de traceurs est immédiatement applicable à d'autres, les efforts promotionnels de l'Agence gardent à coup sûr toujours leur valeur.

Les radioimmunodosages et les techniques qui s'y rapportent tiennent désormais une place importante en médecine, dans le diagnostic et la recherche. De nos jours, on recourt à ces méthodes pour doser des centaines de substances différentes dont les hormones, les vitamines, les produits pharmaceutiques, les stupéfiants, les produits contenant des virus infectieux et des parasites, les substances émises par des tumeurs malignes et bien d'autres substances. Le montant annuel des investissements mondiaux réalisés dans ces techniques dépasse sûrement un milliard de dollars des EU et les techniques elles-mêmes entrent pour une certaine part dans les diagnostics concernant environ 10 à 20% des malades hospitalisés dans les pays développés. Il est naturel que les pays en développement soient impatients d'introduire ces méthodes dans leur propre système de santé.

## Quatre catégories de laboratoires de radioimmunodosage

Les problèmes de santé publique auxquels sont confrontés la plupart des pays en développement sont très différents de ceux que connaissent les pays développés et on ne saurait penser qu'il suffit de reproduire chez les premiers l'organisation et le rôle des services de radioimmunodosage implantés chez les seconds. Plusieurs organes consultatifs ont défini, à l'intention de l'Agence et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), certains des problèmes à étudier.

L'organisation pertinente des services de radioimmunodosage conditionne leur succès. Premièrement,

\* M. Dudley est le Chef de la Section des applications médicales de la Division des sciences biologiques de l'Agence.

ces services ne peuvent travailler isolément et doivent se développer en harmonie avec les services de laboratoire qui y sont associés, tout particulièrement ceux des laboratoires de chimie clinique. Deuxièmement, il est souhaitable que ces services prennent place dans un ordre hiérarchique rationnel des laboratoires. Un groupe consultatif de l'AIEA a établi quatre catégories de laboratoires: les laboratoires de la catégorie la plus modeste réaliseraient, à l'aide d'agents réactifs acquis de l'extérieur, les analyses des substances les plus courantes et garderaient la responsabilité du contrôle de la qualité et de l'interprétation de leurs propres résultats; les laboratoires des deux catégories suivantes immatriculeraient certains agents réactifs pour leur usage propre et pour une large diffusion extérieure; enfin, les laboratoires de la catégorie supérieure réaliseraient des préparations plus développées d'agents réactifs et seraient chargés du contrôle de la qualité, de la formation et du soutien général du système. Cette division du travail devrait permettre d'accroître l'efficacité des opérations et d'en réduire les coûts. Cependant, puisque les échantillons à analyser sont facilement transportables, la plupart des travaux peuvent être concentrés dans quelques laboratoires seulement.

La qualité du personnel de chaque laboratoire déterminera son efficacité. Un laboratoire de la catégorie inférieure peut n'avoir qu'un seul technicien mais qui aura pour les analyses l'appui des laboratoires associés et pour l'interprétation des résultats un diplôme en médecine. La dotation en personnel de niveau supérieur dépendra du volume de travail mais ce personnel devra posséder des connaissances médicales et chimiques de haut niveau.

Contrairement à une opinion répandue, les installations nécessaires à un laboratoire de radioimmunos dosage sont relativement simples. Une ou deux petites salles suffiront pour un laboratoire de la catégorie inférieure. Il ne faut qu'un détecteur manuel à scintillations à puits, d'une valeur de 1000 dollars EU, pour 100 échantillons ou plus par semaine. Un matériel auxiliaire comprenant un centrifugeur, un compteur de rayonnement, un petit calculateur programmable, des appareils de congélation, des pipettes et divers équipements mineurs, coûterait au total moins de 10 000 dollars EU. Les laboratoires de catégorie supérieure auront besoin d'un auvent pour le marquage des agents réactifs avec des radionucléides; s'ils doivent analyser des centaines d'échantillons par semaine, il conviendra de les doter d'un compteur automatique, qui vaut 10 000 dollars EU et, selon leur champ d'activités et volume de travail, d'un équipement supplémentaire, par exemple, de préleveurs de fragments d'échantillons et d'un chromatographe. La sûreté des approvisionnements en agents réactifs est indispensable. Il s'agit le plus souvent d'agents réactifs courants de laboratoire valant peut-être 0,10 dollar EU par échantillon. Toutefois, les agents réactifs utilisés pour les radioimmunos dosages appartiennent à une classe spéciale. La plupart des petits laboratoires les achètent sous forme de troussees commerciales. Dans ce cas, le coût peut atteindre 10 dollars EU pour l'analyse avec répétition d'un seul échantillon. Il est possible de préparer localement des agents radioactifs nécessaires mais il faut alors avoir atteint un niveau de compétence assez élevé. Dans ce cas,

les coûts peuvent être abaissés à un dollar EU par échantillon et même moins pour l'analyse avec répétition d'un grand nombre d'échantillons.

Il est indispensable de suivre un programme rigoureux de contrôle de la qualité. Ce genre de programme n'est ni coûteux ni techniquement complexe mais il exige une discipline et une attention continues. Dans le cadre du programme intérieur du laboratoire, il implique la normalisation des conditions, des dosages fréquents des substances de référence appropriées et l'analyse critique des données obtenues. En outre, il doit inclure l'analyse courante des préparations de référence dont le laboratoire ne connaît pas les concentrations et qui sont distribuées par un organisme extérieur, afin d'en contrôler la qualité pour le compte du pays ou de la région.

Enfin, il va de soi qu'il est indispensable de choisir avec soin les applications possibles de ces techniques afin d'obtenir une amélioration maximale de la santé pour chaque dollar dépensé. La tendance naturelle des laboratoires des pays en développement est de traiter des mêmes substances que les laboratoires des pays développés puisque les méthodes et agents réactifs nécessaires leur sont fournis. Les hormones, en particulier thyroïdiennes et les hormones de reproduction, sont les premières de ces substances. L'analyse du sang pour déterminer la présence de l'hépatite B est une pratique presque universelle dans les services de transfusion sanguine des pays développés et elle est une illustration du rôle que peuvent jouer ces techniques dans le traitement des maladies contagieuses. Il existe bien d'autres maladies de ce genre dans les pays en développement, par exemple, le paludisme et d'autres maladies parasitaires ou la tuberculose et d'autres maladies infectieuses. Mais comme ces maladies ne requièrent plus vraiment l'attention des pays médicalement avancés, il n'est pas encore bien établi que les techniques de radioimmunos dosage peuvent jouer un rôle décisif pour leur dépistage ou leur traitement. C'est là une tâche captivante pour les prochaines années. Enfin, il est probable que les applications des dosages radioimmunologiques les plus riches de conséquences ne se trouvent pas dans le diagnostic des maladies mais plutôt dans la recherche de leur nature et de leurs causes, et donc de leur traitement.

#### Près de 2 millions de dollars EU de dépenses en trois ans

Ces considérations montrent la direction vers laquelle il faudrait orienter les activités de soutien de l'Agence. La portée de ces activités est illustrée par le programme conduit de 1980 à 1982 et pour lequel des chiffres approximatifs sont fournis ci-après.

De loin, le soutien le plus important a été canalisé dans les diverses activités du programme de coopération technique de l'AIEA. Pendant ces trois années, 16 pays ont reçu des matériels et bénéficié de la présence d'experts au titre de 21 projets dont ceux qui ont été financés soit par l'Agence soit par des donateurs nationaux. Quelque 570 000 dollars EU ont été dépensés en matériel (environ 35 000 dollars par projet). Les missions d'experts approuvées ont totalisé en valeur quelque 230 000 dollars EU, ce qui correspond approximativement à 50 mois/homme. Les experts se sont en majeure partie attachés à améliorer les compétences générales en matière de radioimmunos dosage

des laboratoires hôtes mais ils se sont parfois consacrés également à la mise en place de techniques spéciales, la majeure partie de leurs efforts portant sur la méthodologie dans le diagnostic clinique.

Durant la même période, des bourses ont été accordées à environ 45 personnes, comprenant surtout des médecins traitants et des cliniciens mais aussi quelques techniciens. Ces bourses, totalisant environ 300 mois/homme (moyenne de 6 mois par boursier), se sont élevées à un montant d'environ 500 000 dollars EU. Les boursiers étaient originaires de quelque 25 pays; de 280 à 300 mois d'études se sont déroulés en Europe et en Amérique du Nord, le reste principalement en Amérique latine.

Pendant cette période de 1980 à 1982, l'Agence a organisé deux cours de formation en matière de radio-immunodosage. Le premier, d'une durée de cinq semaines, s'est déroulé en République démocratique allemande et en Pologne et a été suivi par 18 participants alors que le second, d'une durée de trois semaines, s'est tenu en Bulgarie et a réuni 13 participants. Les fonds alloués à ces deux cours se sont élevés à un total de 150 000 dollars EU dont la majeure partie a servi à payer les frais de voyage des participants qui venaient du monde entier. Un troisième cours qui aura pour thème les techniques nucléaires et l'étude des infections parasitaires, comprendra également une section sur les radioimmunodosages.

Dans leur ensemble, les dépenses engagées par le programme de coopération technique en faveur des radioimmunodosages durant la période 1980-1982 ont presque atteint 1,5 million de dollars EU, dont 900 000 dollars ont servi au développement des ressources humaines – services d'expert, bourses et cours de formation – contre 570 000 dollars pour les dépenses d'équipement.

Après les projets de coopération technique, la plus importante allocation de fonds est allée au programme de contrats de recherche, soit 270 000 dollars EU pour 68 projets effectués dans 32 pays. Ces fonds ont probablement été consacrés, en majeure partie, à l'achat de matériel, mais les fournitures et les traitements du personnel ont constitué aussi une part importante. Ces contrats sont habituellement établis pour une période de trois ans et sont articulés en groupes de programmes coordonnés ayant chacun un thème commun. Quelques exemples sont examinés ci-après. Le plus souvent, les activités de recherche ont consisté à introduire des techniques nouvelles pour le laboratoire en question et à les appliquer aux travaux de diagnostic ou aux recherches médicales d'intérêt local.

Les échanges d'informations représentent une autre activité majeure mais ils se font en grande partie par des contacts officieux entre les personnels et ne peuvent donc être comptabilisés. Les colloques en sont l'élément visible. Le Colloque de 1982 sur les radioimmunodosages et les méthodes connexes en médecine a été organisé à Vienne et a représenté pour l'Agence une dépense de 30 000 dollars EU; il a été suivi par 239 participants et observateurs de 49 pays. Le compte rendu des travaux, qui comprend 76 communications, a été publié; il montre l'état de développement de cette branche dans les divers laboratoires et donne une vue d'ensemble

de sa portée et de son orientation actuelles. Un autre colloque de même importance et tenu à Vienne en 1981, concernait les techniques nucléaires dans l'étude des infections parasitaires et a traité aussi largement des procédures de radioimmunodosage. Un montant supplémentaire, s'élevant à environ 100 000 dollars EU, a été consacré aux dépenses concernant de petits groupes d'experts et de consultants ou l'organisation de réunions des participants aux programmes de recherche coordonnée.

### Importance des secteurs de l'entretien et de la formation

Au cours de l'évolution progressive de ce programme, de nombreuses questions se sont posées sur la manière d'en renforcer l'efficacité et ont amené à formuler plusieurs projets susceptibles de lui donner la forme la plus favorable à son déroulement.

Une anomalie éventuelle s'est révélée dans le fait que les dépenses de matériel sont comparativement importantes, en moyenne 35 000 dollars EU par projet de coopération technique, par exemple, alors que les projections avaient laissé supposer que l'on pouvait faire un bon travail d'importance modeste avec un matériel d'un coût total de 10 000 dollars EU ou de 20 000 dollars EU en y ajoutant même un compteur automatique d'échantillons. Pourrait-on obtenir des résultats comparables en quantité et qualité en dépensant moins pour le matériel? Cela dépend surtout de la durée de vie du matériel, en d'autres termes de la qualité de l'entretien qui doit permettre d'éviter un remplacement prématuré. L'Agence a lancé un programme, financé sur les fonds destinés à la coopération technique et aux contrats de recherche, qui a pour objectif de déterminer dans quelle mesure le matériel est actuellement bien entretenu et de rendre l'entretien plus efficace grâce à un meilleur conditionnement climatique et électrique, à une meilleure formation des techniciens et à des opérations d'entretien préventif plus soigneusement effectuées. (Cf. l'article de M. Vuister, page 24 du présent *Bulletin de l'AIEA*). En outre, le Laboratoire de l'Agence a établi les plans d'un compteur automatique de rayonnements gamma qui est actuellement fabriqué sur une base commerciale. L'idée est d'offrir un instrument peu coûteux, plus facile à entretenir localement et moins vulnérable aux changements de tension de l'électricité. (Cf. l'article de M. Dudley sur la médecine nucléaire et la révolution électronique, page 30 du supplément au *Bulletin 1982 de l'AIEA*). Des mesures sont prises pour encourager l'assemblage ou la fabrication de compteurs similaires dans les pays qui en ont besoin et qui disposent des ressources nécessaires.

Il existe un autre problème qui est celui des conditions d'une formation optimale en matière de radioimmunodosage. Les cours de formation sont très coûteux par rapport aux bourses (5200 dollars EU contre 1700 dollars EU par mois/homme de formation) pour la simple raison que les frais élevés de voyage sont amortis sur une période plus courte. En outre, la durée de formation étant très courte, les participants doivent être à même dès le départ de comprendre parfaitement la langue dans laquelle sont donnés les cours, condition qui, souvent, n'est pas remplie. En conséquence, l'Agence s'attache, en collaboration avec l'OMS, à rendre ces cours de formation plus efficaces. L'objectif

recherché serait de les dispenser à un niveau plus local, ce qui réduirait fortement les frais de voyage et peut-être même les indemnités de séjour et permettrait d'autre part d'utiliser une langue plus familière aux stagiaires. Pour obtenir ce résultat, il convient de mettre au point un programme modèle, divers auxiliaires sous forme d'appareils audio-visuels et de manuels et, le cas échéant, des trousseaux d'agents réactifs et du matériel de travaux pratiques; la démonstration de leur emploi s'effectuera dans des cours auxquels les futurs enseignants de diverses régions seront invités. Lorsque ces enseignants organiseront à leur tour des cours locaux avec le matériel qu'ils auront appris à connaître, les besoins d'apports extérieurs de même que les frais de voyage des stagiaires seront très réduits.

L'expérience a permis de constater que les pays en développement n'ont souvent pas l'habitude d'opérer des contrôles de qualité et que les dépenses additionnelles encourues de ce fait et le manque de matériaux de référence nécessaires les empêchent d'instaurer cette tradition. L'Agence a pris plusieurs initiatives visant à stimuler les efforts en matière de contrôle de la qualité, dont un programme de recherche coordonnée sur le contrôle interne de la qualité auquel plus de 40 laboratoires ont participé. Le projet a porté en particulier sur l'adoption de méthodes de traitement des données plus facilement intelligibles, avec l'utilisation d'un calculateur peu coûteux et de programmes d'informatique spécifiques élaborés par le personnel de l'Agence. En outre, le sérum a été fourni par envois groupés, ce qui permet d'analyser un produit commun en lots successifs et de vérifier ainsi sa reproductibilité. Globalement, ces mesures devraient faire mieux apparaître le degré de crédibilité des dosages et la nature des limites à cette crédibilité pour autant qu'un examen en laboratoire soit capable de donner ces renseignements. Un deuxième projet s'est attaché à l'organisation de programmes de contrôle extérieur de la qualité. Quelque 90 laboratoires ont participé au premier programme dans le cadre duquel un laboratoire central a distribué chaque mois aux fins de dosage une série d'échantillons de sérum correspondant à diverses étapes de maladies thyroïdiennes; il a ensuite réuni et diffusé les résultats reçus. Un projet de suivi est en cours de formulation, en vue de confier le contrôle extérieur continu de la qualité des hormones thyroïdiennes à plusieurs centres nationaux ou régionaux. Toutes ces activités de contrôle de la qualité ont pour objet de faire ressortir les erreurs de dosage faites actuellement, de proposer les moyens propres à les éviter à l'avenir et, d'une manière générale, d'arriver à une fiabilité des analyses hormonales qui réponde aux exigences cliniques.

Plusieurs études d'évaluation sont en cours dans le cadre des contrats de recherche et visent à déterminer de façon critique le rôle que pourraient jouer les radio-immunodosages dans diverses applications. Ainsi, une analyse systématique de diverses méthodes de dépistage de l'hépatite B dans le sang utilisé pour les transfusions a été faite en prenant comme modèle général pour les pays en développement les conditions propres à l'Inde. Un autre projet qui vient d'être lancé dans le cadre d'un programme de recherche coordonnée, concerne la recherche de stratégies appropriées pour l'étude des maladies thyroïdiennes dans les pays en développement. De nombreuses méthodes de diagnostic existent, et notamment l'examen clinique. Les radioimmunodosages des diverses hormones thyroïdiennes sont cependant largement utilisés et les résultats obtenus sont presque toujours concluants. Il s'agit de trouver pour ces divers dosages la meilleure combinaison et la meilleure séquence possibles dans les circonstances propres aux pays en développement.

#### Applications spéciales pour les pays en développement

Enfin, on espère beaucoup que les spécialistes du radioimmunodosage des pays en développement trouveront des applications plus importantes que celles qui se limitent aux maladies traditionnellement étudiées dans les pays développés. Une catégorie particulière d'application est celle des recherches sur les maladies parasitaires, comme la filariose, le paludisme et la schistosomiase, et de nombreux laboratoires qui travaillent sur les maladies tropicales se sont récemment saisis de ce problème. L'Agence, grâce à un programme de recherche coordonnée, aide un groupe de laboratoires dans des pays développés et des pays en développement à vérifier les techniques en utilisant au maximum les compétences disponibles là où le problème est le plus aigu. Nombreux sont ceux qui estiment que l'on est à la veille de progrès décisifs dans le contrôle de ces maladies et que les techniques de radioimmunodosage et les méthodes connexes doivent y contribuer.

Il est pratiquement certain que les radioimmunodosages et les méthodes afférentes joueront un rôle majeur dans l'amélioration de la santé des habitants des pays en développement comme ils le font déjà dans les pays développés. L'expérience précisera leurs fonctions mais elles porteront certainement à la fois sur le diagnostic et la recherche. L'aide de l'Agence, si modeste soit-elle dans l'absolu, contribue utilement à l'instauration des compétences techniques nécessaires.