

Les nouveaux agents permettant de déceler les maladies cardiaques

Compte rendu des travaux effectués au Laboratoire national d'Oak Ridge (Tennessee)

par F.F. Knapp

Aux Etats-Unis, les maladies cardiaques et autres troubles cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité. Elles comprennent toutes les conditions pouvant provoquer une crise cardiaque, celle-ci intervenant habituellement lorsque les artères coronaires rétrécissent sous l'effet de l'accumulation en plaque d'un dépôt gras et jaunâtre, l'athérome, composé essentiellement de cholestérol, qui peut finir par obstruer l'artère coronaire, réduisant singulièrement ou coupant carrément l'afflux de sang dans une région du muscle cardiaque. Le blocage partiel est cause de l'ischémie: une partie du muscle cardiaque, ou myocarde, est partiellement privée d'oxygène et d'éléments nutritifs. L'ischémie entraîne l'angine de poitrine, cette douleur aiguë dont on souffre au moment d'une crise cardiaque (coronaire). Dans les cas les plus graves, le myocarde est alors totalement privé d'oxygène et d'éléments nutritifs et subit des dégâts irréversibles provoquant l'infarctus.

Heureusement, deux sur trois des Américains victimes d'une crise cardiaque s'en remettent parce que le myocarde n'est pas atteint de manière irréversible. Pour mieux maîtriser la maladie, le médecin doit pouvoir déterminer l'étendue du mal causé au myocarde. C'est cette information qui va l'aider à choisir un traitement permettant de rétablir une circulation sanguine normale dans les parties touchées du myocarde.

M. Knapp est chef de l'équipe de médecine nucléaire de la Division de la santé et de la sûreté, au Laboratoire national d'Oak Ridge (ORNL), Tennessee (Etats-Unis). Il était récemment chercheur associé à l'Institut de médecine nucléaire clinique et expérimentale de l'Université de Bonn (République fédérale d'Allemagne). Le présent article s'inspire d'un article précédent publié dans la *ORNL Review*.

Les radioisotopes au service du diagnostic

Un moyen efficace d'évaluer les dégâts consiste à injecter au malade un radioisotope absorbé sélectivement par le cœur. Les meilleurs agents de visualisation sont les émetteurs de photons gamma détectables par les «caméras gamma». Etant donné la courte période de ces agents, le malade n'est exposé qu'à une faible dose d'un rayonnement qui, autrement, pourrait être dangereux. Le thallium 201, produit en cyclotron par bombardement particulaire de thallium 203, est un radioisotope très utilisé aux Etats-Unis (chez 4 à 5 millions de patients par an).

Bien que le thallium 201 et d'autres radioisotopes encore soient des outils efficaces pour le diagnostic, les chercheurs du monde entier s'efforcent de mettre au point des agents de visualisation plus sûrs encore, moins onéreux, et capables de donner des images encore plus précises aux premiers stades de la maladie cardiaque. Les chercheurs du Laboratoire d'Oak Ridge ont consacré plus de cinq ans à la mise au point de nouveaux produits permettant d'évaluer les maladies cardiaques. Certains de ces agents radioactifs, tels les acides gras marqués à l'iode 123, possèdent une grande affinité pour le cœur et y séjournent assez longtemps pour donner une image très claire de l'atteinte des tissus.

Etant donné la spécificité des propriétés physiologiques et métaboliques du myocarde, le groupe a eu la possibilité de mettre au point de nouveaux types de composés radiomarqués qui peuvent être utilisés avec succès dans le cœur.* Les travaux ont déjà montré

* Voir «Images of the Heart: ORNL Makes Isotopes for Disease Detection», *ORNL Review*, automne 1981.

Synthèse et purification en laboratoire d'un acide gras marqué au radioiode en vue d'essais de diagnostic de maladies cardiaques chez l'animal. (Photo: ORNL)

l'efficacité de ces agents chez l'animal et des études cliniques avec certains d'entre eux sont en cours.

Les acides gras modifiés

Le groupe travaille à la mise au point d'acides gras radiomarqués depuis 1979. On a choisi les acides gras, car le cœur a ceci de particulier qu'il tire l'essentiel de son énergie des acides gras, alors que les autres organes puisent leur énergie dans l'oxydation du glucose présent dans le sang. Or, on sait que les acides gras peuvent servir de porteurs naturels de radioisotopes vers le cœur. Toutefois, comme le cœur métabolise les acides gras, il fallait trouver des homologues de structure différente qui puissent être absorbés, mais non métabolisés, par le cœur. Le groupe s'est donc efforcé de trouver des homologues que le cœur puisse retenir suffisamment longtemps pour permettre de visualiser l'étendue du mal. Après avoir mis au point des acides gras ayant les propriétés biologiques recherchées et les avoir testés chez l'animal, le groupe a constaté que ces homologues se comportaient bel et bien comme des acides gras naturels et étaient retenus dans le cœur par ce que le groupe a appelé un «piégeage métabolique».

C'est le myocarde qui extrait les acides gras du plasma sanguin. Dans les conditions normales, la fraction du sang pompé par le cœur qui passe effectivement à travers le muscle cardiaque est de 3 à 5% du débit cardiaque, le reste du sang se dirigeant vers les autres organes du corps. C'est ainsi que si un produit radiopharmaceutique — tel un acide gras radiomarqué — est totalement extrait au premier passage à travers le muscle cardiaque, on pourra localiser dans le cœur un maximum de 4% du produit injecté. Si une partie du muscle cardiaque est moins irriguée en raison du blocage d'une artère, l'absorption de l'agent radioactif sera moindre que dans le reste du cœur et la caméra détectera moins de radioactivité, permettant ainsi de localiser l'emplacement exact du mal.

Pour résoudre le problème de la métabolisation des acides gras par le cœur, l'équipe a cherché à introduire dans la molécule un élément structural qui ne modifierait pas l'absorption, mais inhiberait le métabolisme. Il s'agit là d'une gageure, au niveau tant de la conception que de la synthèse, car une modification structurale aussi importante pourrait fort bien déboucher sur une molécule qui ne ressemblerait plus à un acide gras et ne serait donc plus fixée par le muscle cardiaque.

Premières études

Les premières études effectuées à l'ORNL ont consisté à insérer le radioisotope tellure 123m dans la chaîne de l'acide gras. La présence de cet isotope dans la molécule a deux fonctions importantes: 1) c'est une source de photons gamma qui fait ainsi de l'acide gras un outil de diagnostic, et 2) elle bloque la tentative du cœur de métaboliser cet acide gras. Dans les études sur l'animal, l'équipe a constaté que l'acide gras marqué au tellure se laissait remarquablement piéger. En collaboration avec H. William Strauss et ses collaborateurs de l'hôpital général du Massachusetts cet agent a été évalué, ainsi que d'autres homologues dans lesquels l'hétéroatome de tellure a été inséré à d'autres emplacements de la chaîne.

Ces premières études ont été importantes, car elles ont permis de montrer pour la première fois qu'un

acide gras ainsi modifié peut conserver une grande affinité pour le muscle cardiaque, dite «spécificité myocardique». Plus important encore, c'est la première fois que l'on démontrait qu'un acide gras ainsi modifié pouvait rester bien plus longtemps dans le cœur, sans doute grâce à l'action inhibitrice du tellure quant au métabolisme.

Importance de la rétention prolongée

Cette rétention plus longue est importante pour la nouvelle génération d'appareils de visualisation en tomographie informatisée à un seul photon qui nécessite plus de temps pour que l'ordinateur puisse reconstituer une structure à trois dimensions à partir des nombreuses images prises selon des angles différents par le détecteur mobile*.

Grâce à cette rétention prolongée (une perte de seulement 10 à 15% dans le muscle cardiaque 24 heures après injection), la radioactivité a tendance à rester en un seul endroit sans trop se disperser. Cette dispersion réduite au minimum est importante pour ce procédé de tomographie, car plus la répartition se modifie pendant l'examen, moins l'image définitive est précise.

Bien que les acides gras marqués au tellure 123m aient joué un rôle crucial dans la mise au point du concept de piégeage, ce radioisotope n'est pas idéal comme outil de diagnostic clinique. Sa période physique est longue (120 jours), il est onéreux à produire et son activité spécifique (quantité de radioactivité par poids unitaire) est faible. On a donc cherché à garder le tellure sous sa forme non radioactive, en tant qu'agent inhibiteur, et à introduire dans la même molécule un radioisotope présentant de meilleures caractéristiques pour le diagnostic, à savoir l'iode 123.

L'iode 123 est un radioisotope plus utile que le thallium 201 en médecine nucléaire, car il se désintègre en émettant des rayons gamma d'un niveau énergétique (159 keV) que l'appareillage actuel arrive à bien détecter. On peut également l'obtenir à une activité spécifique élevée, ce qui le rend moins dangereux que le tellure radioactif car on peut en injecter au patient une masse moindre sans abaisser pour autant le niveau de radioactivité à détecter. Il est aussi plus pratique que le tellure 123m car sa période n'est que de 13 heures — juste assez longue pour permettre sa livraison de l'accélérateur à l'hôpital. Le grand avantage de l'iode 123 réside dans la grande diversité des méthodes chimiques permettant de le fixer à diverses molécules spécifiques de tel ou tel tissu, tels les acides gras.**

* Des photons sont émis dans le spectre visible par l'excitation d'électrons qui intervient lorsque les rayons gamma de l'agent radioactif présent dans le corps du patient atteignent le cristal d'iodure de sodium du détecteur; cette émission étant proportionnelle à la radioactivité, l'intensité des photons varie selon la distribution spatiale de celle-ci, ce qui permet de visualiser l'étendue des lésions.

** L'insertion du tellure non radioactif et la fixation de l'iode 123 sur les acides gras modifiés de l'équipe ORNL ont posé de délicats problèmes chimiques. Il a fallu stabiliser l'iode 123 sur les modèles d'acides gras dans lesquels le tellure avait été inséré, à l'aide de deux méthodes différentes. Dans les chaînes expérimentales d'acides gras, l'iode 123 a été stabilisé sous la forme iodophényle ou iodovinyle. Ces groupes spéciaux ont été conçus pour minimiser les pertes d'iodure dues à la susceptibilité chimique de la liaison de l'iodure de carbone.

Les applications

L'une des principales applications de cette deuxième génération d'acides gras modifiés est l'évaluation des tissus récupérables après une attaque d'ischémie. Ces composés ont été l'objet de nombreux essais sur l'animal et semblent convenir au matériel de visualisation utilisé en tomographie informatisée à un seul photon, étant donné leur rétention prolongée et leur dispersion minimale auxquelles s'ajoutent les qualités de l'iode 123.

Comme nous l'avons expliqué plus haut, l'ischémie est une hypoxie localisée des tissus (privation d'oxygène et d'éléments nutritifs) due à la réduction de la circulation sanguine dans une artère. Le plus souvent, lorsqu'un malade a eu une crise cardiaque, on lui donne des médicaments pour améliorer la circulation sanguine dans les régions touchées du cœur. Il faut donc disposer aussi d'un agent de diagnostic permettant de détecter les

modifications de l'irrigation du cœur, afin de déterminer l'efficacité du traitement médicamenteux.

J.A. Bianco, du Centre médical de l'Université du Massachusetts, a montré chez le chien la capacité de l'acide gras à détecter et caractériser l'ischémie et les modifications du débit sanguin après traitement médicamenteux. Collaborant avec l'équipe de l'ORNL, J.A. Bianco a extrait et disséqué le cœur de tous les chiens étudiés et déterminé la répartition de l'acide gras en mesurant la radioactivité dans de petits secteurs du muscle cardiaque.

Les acides gras permettent donc de mesurer l'étendue des lésions et l'efficacité des traitements, mais aussi — et peut-être surtout — d'évaluer les changements du métabolisme régional des acides gras dans le myocarde qui interviennent sans qu'il y ait affection. Dans ce cas, le débit du sang dans le cœur des animaux expérimentaux

Etudes sur l'hypertension

Des études récentes ont montré les possibilités qu'offrent les acides gras marqués à l'iode 123 pour évaluer les aberrations de l'absorption des acides gras qui peuvent accompagner les maladies cardiaques hypertensives (tension artérielle élevée).

Ces études ont été réalisées dans le cadre d'une collaboration entre A.B. Brill (directeur du programme de médecine nucléaire du Laboratoire national de Brookhaven, aux Etats-Unis) et H. William Strauss (Hôpital général du Massachusetts). Les études ont fait appel à l'autoradiographie, technique dans laquelle des tissus d'animaux expérimentaux sont extraits après administration intraveineuse d'agents radiomarqués, puis congelés, coupés en lamelles très fines et placés sur une pellicule sensible. Avec cette technique, on obtient une forte résolution, et l'exposition de la pellicule indique la distribution de la radioactivité dans les lamelles. En utilisant l'autoradiographie quantitative à double traceur, A.B. Brill et ses collègues ont pu comparer les distributions de deux agents différents.

Par exemple, les acides gras (BMIPP et DMIPP — voir l'article) marqués à l'iode 131 (période de huit jours) ont été administrés à des rats normaux à qui l'on avait également injecté du thallium 201 (période de 72 heures). Ce même mélange a été administré à un second groupe de rats chez qui l'on avait provoqué une hypertension par le chlorure de sodium (régime riche en sel). Rappelons que le thallium 201 est communément utilisé pour l'étude clinique des maladies cardiaques coronaires et qu'il se répartit essentiellement dans le myocarde selon le flux sanguin. Ainsi, si les études autoradiographiques indiquent une distribution homogène du thallium 201 on peut en déduire que le débit du sang est normal dans toutes les régions du muscle cardiaque.

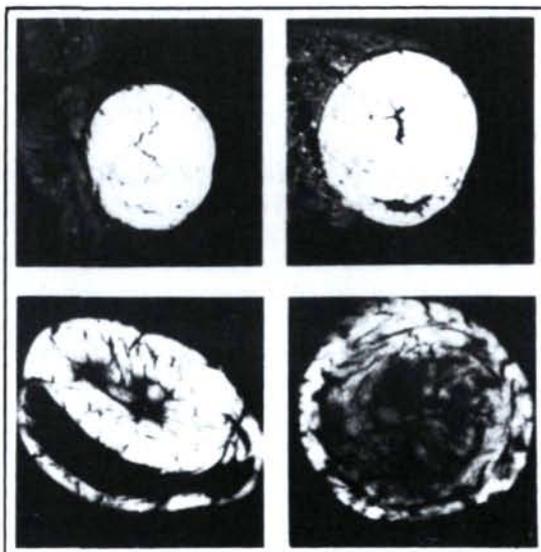
Les premières autoradiographies ont indiqué une circulation sanguine régionale normale dans le cœur des deux groupes de rats, et ce en raison de la répartition homogène du thallium 201. Passé un délai de 30 jours pour permettre à tout le thallium 201 de se désintégrer (10 périodes plus tard), l'équipe de A.B. Brill a pu déterminer la répartition de l'acide gras marqué à l'iode 131 en examinant les autoradiographies ultérieures des mêmes lamelles de tissu.

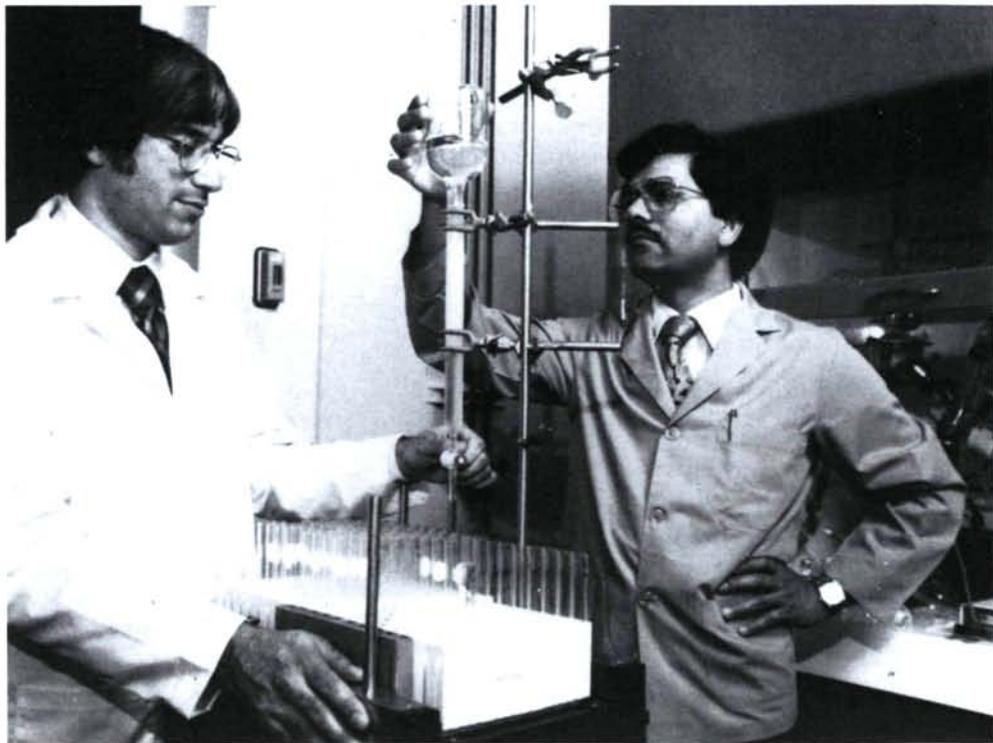
Les constatations suivantes ont été faites: 1) chez les rats normaux, tant le thallium 201 que l'acide gras marqué à l'iode 131 sont répartis uniformément; 2) chez les rats hypertendus le thallium 201 est uniformément répandu mais l'acide gras marqué à l'iode 131 ne l'est pas. Le thallium montre que l'irrigation sanguine de la région est

normale, ce qui indique que l'apport d'acide gras dans le cœur n'a pas été perturbé; en revanche, la répartition hétérogène de l'acide gras montre que l'hypertension a pu modifier l'aptitude de certaines parties du cœur à concentrer ou métaboliser les acides gras.

Ces observations sont très importantes, car elles donnent à penser qu'un changement métabolique peut intervenir dans les cas d'hypertension grave avant même que l'on puisse détecter une modification du débit sanguin (ischémie). Les agents tels que le thallium 201, qui sont beaucoup utilisés pour détecter et évaluer les atteintes des artères coronaires, ne peuvent indiquer que les différences de débit sanguin et sont inopérants si l'on veut évaluer les aberrations de l'absorption locale ou du métabolisme des acides gras qui peuvent accompagner les maladies cardiaques. Cela dit, si l'on associe les acides gras marqués à l'iode 131 et la tomographie informatisée à un seul photon, on peut évaluer les maladies d'hypertension ainsi que les effets des médicaments.

Autoradiographies de lamelles de tissu cardiaque du rat: distribution de deux radioindicateurs dans un cas normal (à gauche) et dans un cas d'hypertension (à droite). (Photos: ORNL)





Mise au point des substrats utilisés pour le radio-marquage. (Photo: ORNL)

est normal, comme on peut le vérifier à l'aide du thallium 201. Mais d'autres maladies cardiaques — telles les cardiomyopathies et les retentissements cardiaques de l'hypertension — peuvent être détectées à l'aide d'acides gras, car ces maladies peuvent modifier le mécanisme d'absorption ou le taux de métabolisation de ces acides. Cette application va peut-être permettre pour la première fois de détecter les premiers indices d'une maladie cardiaque, avant l'ischémie grave ou en l'absence d'un blocage des artères coronaires (voir l'encadré).

Variante pour les applications cliniques

Les acides gras au tellure marqués à l'iode 123 sont très difficiles à préparer; leur utilisation à des fins expérimentales est donc malheureusement limitée à quelques rares établissements. Des études plus récentes réalisées par l'équipe ORNL ont porté sur une troisième génération d'acides gras modifiés dans lesquels on a utilisé un radical méthyle à la place du tellure pour inhiber le métabolisme des acides gras dans le cœur. Cette technique n'est pas aussi efficace que celle qui utilise les acides gras au tellure, mais son application clinique est plus pratique.

Le radical méthyle (CH_3) peut inhiber le métabolisme à cause de la séquence bien établie des réactions intervenant aux premiers stades de la bêta-oxydation productrice d'énergie dans le muscle cardiaque. On parle de «bêta-oxydation», parce que la liaison chimique entre les deuxième (alpha) et troisième (bêta) atomes de carbone est rompu dans cette réaction pour libérer de l'énergie. La séquence est déclenchée par la fixation enzymatique d'oxygène sur le bêta-carbone. A cause de l'acide gras à ramification — méthyle qui ne peut être oxydé dans le premier cycle de bêta-oxydation, il se peut que le fragment correspondant de l'agent soit entraîné plus lentement, ou encore fixé à un composant enzyme. En conséquence, il peut être piégé; il serait alors probablement libéré plus lentement du muscle cardiaque.

Pour préparer ces acides gras à radical méthyle, Mark Goodman, spécialiste de la chimie organique, a mis au point de nouvelles synthèses organiques en cascade. Il a fallu une séquence à 16 temps pour préparer le «substrat» qui a servi à introduire l'iode 123. Notre agent modèle (BMIPP)* est l'homologue à ramification méthyle d'un acide gras homologue sans ramification utilisé dans plusieurs établissements européens pour l'évaluation des maladies cardiaques, mais éliminé plus rapidement du cœur que l'homologue avec ramification. Comme ce dernier reste plus longtemps dans le cœur que son homologue à chaîne simple, il peut mieux convenir à l'étude tomographique de l'absorption localisée des acides gras.

Dernièrement, l'équipe a préparé un homologue du BMIPP qui, dans les études sur l'animal, a montré une rétention presque irréversible dans le myocarde. Cet homologue — le DMIPP — est le premier homologue mis au point à ORNL et exempt de tellure comme élément de modification structurale, qui possède cette propriété.** Les premiers essais cliniques avec le DMIPP à l'iode 123 viennent de commencer à l'Institut de médecine nucléaire clinique et expérimentale de Bonn (République fédérale d'Allemagne) et au Département de médecine nucléaire de Vienne (Autriche). Etant donné la durée de rétention dans le myocarde, on obtient d'excellentes images en tomographie informatisée à un seul photon; les essais se poursuivent pour déterminer l'efficacité de cet agent, par rapport à d'autres, pour évaluer les aberrations de l'absorption des acides gras qui peuvent accompagner différents types de cardiopathies.

Un second type d'acide gras à ramification monométhyle (BMIVN) et à ramification diméthyle (DMIVN) où l'iode 123 a été stabilisé par un procédé à l'iode

* BMIPP: acide 15-(*p*-[^{123}I] iodophényl)-3-*R,S*-méthylpentadécanoïque.

** DMIPP: acide 15-(*p*-iodophényl)-3,3-diméthylpentadécanoïque.

de vinyle a également été mis au point et testé par l'ORNL. Ces homologues sont mieux retenus que les homologues sans méthyle et font actuellement l'objet d'essais intensifs dans le cadre du programme de l'ORNL, en coopération avec des chercheurs spécialisés dans l'étude de certains aspects des propriétés de ces deux agents.

Autres types de produits radiopharmaceutiques

Les cations organiques sont un autre type de produits radiopharmaceutiques qui intéresse l'ORNL. Les études portent sur la séparation et l'évaluation d'ions positifs de phosphore et de composés de phosphore auxquels un radioisotope est fixé.*

P.C. Srivastava, pharmacien-chimiste et collaborateur de l'équipe de médecine nucléaire de l'ORNL, a mis au point des méthodes pour préparer des cations de phosphonium. L'un de ces cations dans lequel l'iode 123 a été stabilisé sous forme d'iodure de vinyle, est fortement absorbé par le cœur chez le chien et le rat. Cet agent modèle montre aussi une forte localisation hépatobiliaire chez le chien: il est absorbé par le foie et excrété avec la bile dans l'intestin grêle. Pour étudier les rapports entre la sélectivité du cœur et l'élimination hépatobiliaire de ce type d'agent, on a préparé

* Ces agents ont retenu l'attention lorsque des biophysiciens eurent montré que l'absorption par des cellules vivantes de cations PH_4^+ contenus dans le milieu de culture était fonction de la différence de potentiel à travers la membrane. C'est ainsi que les cations positifs sont absorbés par des cellules dont le milieu intérieur porte une légère charge négative. Les cations PH_4^+ , tels ceux du bromure de tétraphényl-phosphonium, sont également absorbés très activement par le myocarde d'animaux de laboratoire. Ces agents devraient donc permettre de déceler les affections cardiaques qui provoquent des aberrations du potentiel de membrane des cellules du myocarde.

et étudié sur le rat divers agents au phosphonium auxquels on avait apporté une modification structurale.

Comme le cœur est si proche du foie et que les cations homologues sont très bien absorbés par le cœur et peu par le foie, ces agents pourraient être très efficaces pour diagnostiquer certaines maladies cardiaques. Une forte absorption par le foie interdit un tracé précis de la partie inférieure du muscle cardiaque; il convient donc de la minimiser pour obtenir une bonne image de cette région. Aussi les agents de l'ORNL ont-ils été conçus et élaborés pour présenter le plus grand nombre des propriétés biologiques souhaitables pour la visualisation de la partie inférieure du muscle cardiaque.

Au cours d'expériences sur le rat à qui l'on avait injecté des cations modifiés de phosphonium, on a observé sur les premières images une forte absorption par le cœur et une absorption plus modérée par le foie. On a également observé une faible radioactivité de fond, ce qui indique que l'agent est rapidement éliminé du sang. Cette propriété est importante, car le but est de visualiser la radioactivité concentrée dans le muscle cardiaque, avec une intervention faible ou nulle de la radioactivité de la masse sanguine des cavités cardiaques. Dans les images ultérieures, le cœur apparaissait encore clairement, en dépit d'un léger accroissement de la radioactivité dans la région gastrointestinale, dû à l'excrétion d'une partie de l'agent par le foie.

Lors d'expériences sur des rats à qui l'on a injecté un cation différemment modifié, l'équipe a pu noter, à partir des premières et dernières images, les effets spectaculaires qu'une modification structurale peut avoir sur les propriétés de biodistribution d'un agent. Avec cet homologue, l'absorption par le cœur que l'on voit sur la première image est nettement diminuée, et la radioactivité dans le foie (région hépatobiliaire) est élevée. Plus important encore: dans une image prise plus tard,



Des chercheurs expérimentent de nouveaux produits radiopharmaceutiques sur le rat. (Photo: ORNL)

Nouveaux générateurs de radionucléides

Depuis quelques années on a fait de grands progrès dans la mise au point d'un générateur de radionucléides permettant de déceler les affections cardiaques chez les enfants et les adultes. Un modèle réalisé par l'ORNL est d'ailleurs actuellement utilisé à des fins cliniques dans plusieurs établissements d'Europe.*

Les générateurs de radionucléides sont très utilisés en médecine nucléaire clinique pour produire des agents de visualisation de courte période, car ces produits n'exposent les malades qu'à de très faibles doses d'un rayonnement par ailleurs dangereux. Un générateur consiste en une petite colonne comportant un matériau adsorbant (du carbone actif, par exemple) sur lequel on fixe un radio-isotope précurseur, tel l'osmium 191, qui se désintègre pour donner un radioisotope de filiation, en l'occurrence l'iridium 191m, élément différent dont les propriétés en font un indicateur utile pour le diagnostic clinique. Puisque le précurseur et le descendant sont des éléments différents, leurs propriétés chimiques sont également différentes, ce qui permet, par un choix judicieux de l'adsorbant, de les séparer.

Un générateur est d'autant plus efficace que son adsorbant lie plus fortement l'isotope précurseur tout en permettant de séparer facilement l'isotope descendant par élution à l'aide d'une solution aqueuse. Le générateur fonctionne en somme comme une sorte de «nourrice». Le radioisotope précurseur est produit, soit dans un réacteur, soit dans un accélérateur de particules du genre cyclotron, par exemple. De manière générale, l'usage de ce précurseur est à proscrire chez l'homme, car c'est un nucléide de longue période et de très forte activité. Ces propriétés risquent de provoquer un accroissement de la dose de rayonnement absorbée par le malade et de donner, par conséquent, de mauvaises images. Il convient d'éviter ou, au pire, de réduire au minimum l'élution du précurseur. C'est pourquoi, le générateur est conçu de façon à lier fortement cet isotope tout en facilitant l'élution du descendant.

Depuis quelques années, l'équipe ORNL s'efforce d'apporter des améliorations au générateur osmium 191/iridium 191m; l'initiative est en grande partie due à Salvador Treves (Boston Children's Hospital, Massachusetts, Etats-Unis) qui fut l'un des premiers à utiliser l'iridium 191m à des fins cliniques, avec un générateur d'un modèle précédent. Cet isotope présente de nombreux avantages pour le diagnostic. Contrairement aux acides gras, il reste dans le sang et n'est pas absorbé par le muscle cardiaque. Il peut donc être utilisé pour visualiser la masse sanguine, rendue radioactive, à mesure qu'elle traverse les cavités du cœur et les poumons. Ce type d'examen est indispensable pour évaluer la fonction cardiaque et le débit du sang artériel et aussi pour déceler les communications anormales éventuelles entre les cavités cardiaques.

* L'utilisation clinique se fait en collaboration avec Claude Brihaye et Marcel Guillaume de l'Université Sart Tilman de Liège (Belgique) et Sven N. Reske et Hans Biersack, de l'Institut de médecine nucléaire clinique et expérimentale de Bonn (République fédérale d'Allemagne).

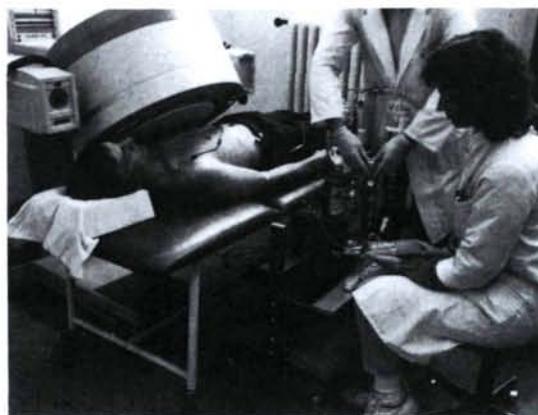
Grâce à la très courte période de l'iridium 191m (4,96 secondes), il est idéal pour les enfants. La dose de rayonnement reçue par le patient est très faible, et l'examen peut être répété à très brève échéance. Le générateur d'iridium possède un autre avantage: le précurseur a une période relativement longue (15 jours), de sorte que le générateur pourrait avoir une durée utile de deux à quatre semaines, à supposer que l'on puisse résoudre les problèmes que posent la «fuite» de l'isotope précurseur et le fléchissement de la production d'iridium 191m.

Prolonger la durée utile

En collaboration avec Claude Brihaye, chercheur de Liège (Belgique) qui a passé son année sabbatique à ORNL en 1983, 40 adsorbants différents utilisant trois états d'oxydation différents de l'osmium 191 ont été évalués dans un effort pour trouver le moyen de prolonger la durée utile du générateur d'iridium 191m. Ces études, qui ont nécessité plus de mille mesures, consistaient à combiner les différentes espèces d'osmium avec les différents adsorbants, puis à mesurer l'adsorption par centrifugation. Si l'adsorption est bonne, c'est que l'adsorbant utilisé possède la propriété recherchée. On a également étudié le problème chimique de la séparation d'une petite quantité d'iridium et le moyen d'éviter sa contamination par l'osmium laquelle risquerait d'accroître la radioexposition du patient. La clef, c'est le choix du meilleur adsorbant. Or, on a constaté qu'un carbone actif traité à la chaleur possédait d'excellentes propriétés. La durée utile du nouveau générateur est ainsi portée à plusieurs semaines et l'on dispose pour la première fois d'un radionucléide de générateur, de période ultra-courte.

Ce type de générateur est actuellement utilisé auprès de malades adultes en Europe et il devrait être agréé aux Etats-Unis d'ici quelques mois pour le diagnostic des cardiopathies de l'enfant et de l'adulte.

A l'Institut de médecine nucléaire clinique et expérimentale de Bonn on a injecté à ce malade de l'iridium 191m produit par le générateur, en vue d'étudier sa fonction cardiaque. (Photo: F.F. Knapp)



le groupe a pu observer le transit de la radioactivité dans l'intestin. En résumé, le premier homologue est nettement supérieur au second pour la visualisation de la partie inférieure du muscle cardiaque.

Les effets de ces changements de structure sur la spécificité et les propriétés de biodistribution de ces agents sont un thème important du programme de l'ORNL. Une évaluation complète et systématique d'une série d'agents modifiés est nécessaire pour mettre au point les agents ayant les propriétés biologiques voulues. Après avoir préparé plusieurs agents portant une modification de structure et les avoir évalués chez le rat,

on peut déterminer avec exactitude les effets des groupements structuraux sur les propriétés de biodistribution, et ces données peuvent être utilisées pour composer un agent ayant les propriétés optimales. L'agent peut alors faire l'objet de nouvelles études, puis d'essais cliniques pour voir s'il sera possible de l'utiliser chez l'homme.

Essais cliniques

S'il est vrai que le programme de médecine nucléaire de l'ORNL est subventionné par le Service de recherche sur la santé et l'environnement du Département de

l'énergie des Etats-Unis et par les instituts nationaux de la santé pour étudier de nouveaux produits radio-pharmaceutiques, l'objectif est en fait de préparer ces nouveaux agents en vue d'essais cliniques. L'ORNL en tant que tel n'est pas autorisé à distribuer des produits radiopharmaceutiques, mais il travaille en étroite collaboration avec des centres de recherche et de médecine clinique de toute première catégorie. Il met à la disposition de ces centres des agents mis au point dans le cadre de son programme, afin que ceux-ci soient soumis à des essais précliniques, puis cliniques.

Avant de passer aux essais cliniques, ceux qui en sont chargés doivent obtenir l'autorisation des comités de contrôle de l'expérimentation sur l'homme et, dans un premier temps les essais sont limités. L'approbation dépend des résultats des études de toxicité chimique et du calcul des doses prévues de rayonnement absorbées par le patient. On doit être sûr que le nouvel agent ne sera pas toxique et qu'il n'exposera le patient qu'aux doses minimales prévues. Le chemin est très long entre

la conception d'un produit et son utilisation chez l'homme: étude du nouvel agent, synthèse chimique, synthèse radiochimique, évaluation biologique, études de visualisation, essais de toxicité, et détermination de la dosimétrie des rayonnements. Comme c'est le cas avec les nouveaux médicaments, seuls quelques produits radiopharmaceutiques parviendront au stage des essais cliniques. Cela dit, les résultats des premiers stades des essais mettent parfois les chercheurs sur la voie d'autres produits.

Plusieurs des agents de visualisation du cœur mis au point par l'ORNL sont actuellement utilisés chez l'homme; d'autres le seront bientôt. Un nouveau système de générateur est actuellement utilisé en Europe, et l'acide gras DMIPP marqué à l'iode 123 est en cours d'essais cliniques. Cet acide gras, considéré comme un agent clé, représente l'aboutissement de plusieurs années de travail intensif à l'ORNL dans le cadre du programme visant à mettre au point de nouveaux agents permettant de diagnostiquer les affections cardiaques.

