

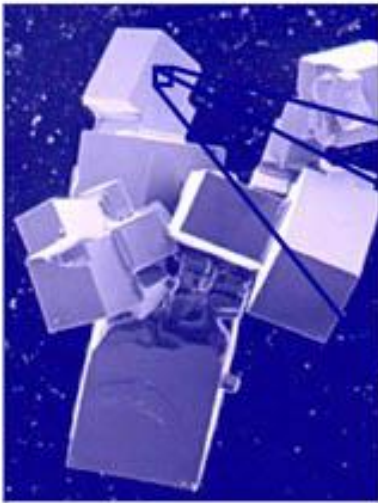
Radio-isotopes
innovants pour la
médecine nucléaire

Radioactivité naturelle et artificielle -
Histoire et questions de société

La production des radionucléides pour la
médecine

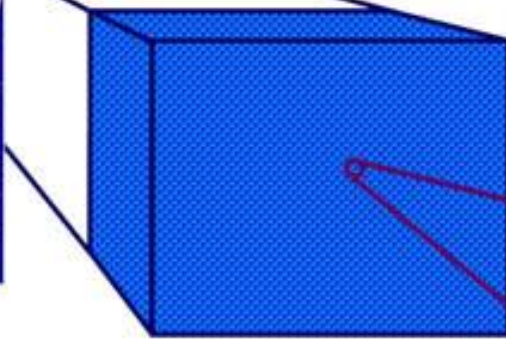
L'imagerie et la thérapie

Radioactivité naturelle et artificielle - Histoire et questions de société



Les cristaux de sel

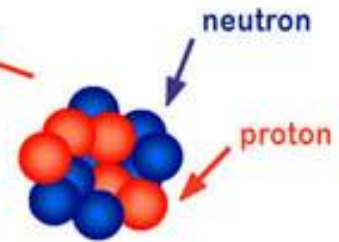
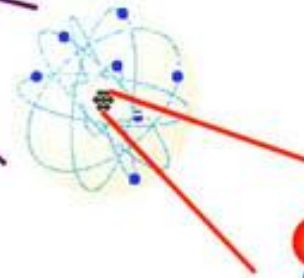
0,01 mm



Un arrangement régulier d'atomes de Sodium «Na» et de Chlore «Cl»

0,000.000.1 mm

L'atome : un coeur compact (le noyau) entouré d'électrons



Le noyau atomique : un ensemble de potons et de neutrons (nucléons)

0,000.000.000.001 mm

Groupe

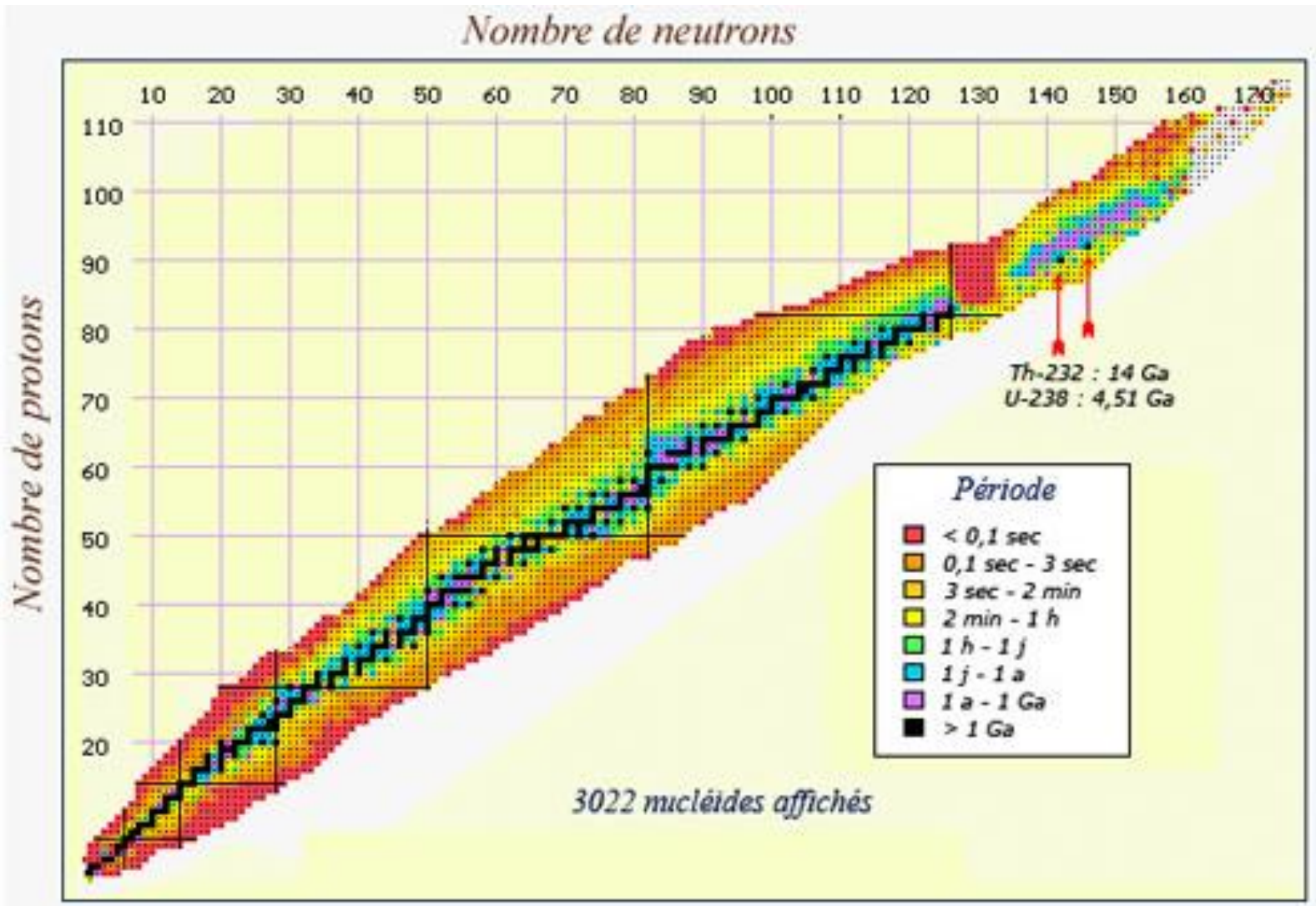
Légende

- 1A 1: Numéro atomique
- 2A 2: Symbole
- Be: Nom
- 9,01218: Masse atomique relative
- Mérium: Nom

- Métaux alcalins
- Métaux alcalino-terreux
- Métaux de transition
- Autres métaux
- Autres éléments non métalliques
- Halogènes
- Gaz rares
- Lanthanides
- Actinides

Le symbole en blanc indique l'absence de nucléides stables

1A 1	2A 2																	3A 13	4A 14	5A 15	6A 16	7A 17	8A 18																																																						
1 H																		5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne																																																						
3 Li	4 Be																	11 Na	12 Mg																	13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar																																				
11 Na	12 Mg	3B 3	4B 4	5B 5	6B 6	7B 7	8B 8	9B 9	10B 10	11B 11	12B 12	13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar																																																												
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr																																																												
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe																																																												
55 Cs	56 Ba	57-71 La-Lu	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn																																																												
87 Fr	88 Ra	89-103 Ac-Lr	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Uub	113 Uut	114 Uuq	115 Uup																																																															
<table border="1"> <tr> <td>57 La</td> <td>58 Ce</td> <td>59 Pr</td> <td>60 Nd</td> <td>61 Pm</td> <td>62 Sm</td> <td>63 Eu</td> <td>64 Gd</td> <td>65 Tb</td> <td>66 Dy</td> <td>67 Ho</td> <td>68 Er</td> <td>69 Tm</td> <td>70 Yb</td> <td>71 Lu</td> </tr> <tr> <td>138,905 lanthane</td> <td>140,116 cérium</td> <td>140,907 prasodyme</td> <td>144,242 néodyme</td> <td>[145] prométhium</td> <td>150,36 samarium</td> <td>151,964 europium</td> <td>157,25 gadolinium</td> <td>158,925 terbium</td> <td>162,50 dysprosium</td> <td>164,930 holmium</td> <td>167,257 erbium</td> <td>168,934 thulium</td> <td>172,04 ytterbium</td> <td>174,967 lutetium</td> </tr> <tr> <td>89 Ac</td> <td>90 Th</td> <td>91 Pa</td> <td>92 U</td> <td>93 Np</td> <td>94 Pu</td> <td>95 Am</td> <td>96 Cm</td> <td>97 Bk</td> <td>98 Cf</td> <td>99 Es</td> <td>100 Fm</td> <td>101 Md</td> <td>102 No</td> <td>103 Lr</td> </tr> <tr> <td>[227] actinium</td> <td>232,0381 thorium</td> <td>231,0369 protactinium</td> <td>238,0289 uranium</td> <td>[227] neptunium</td> <td>[244] plutonium</td> <td>[243] américium</td> <td>[247] curium</td> <td>[247] berkelium</td> <td>[251] californium</td> <td>[251] einsteinium</td> <td>[257] fermium</td> <td>[260] mendelevium</td> <td>[260] nobélium</td> <td>[260] lawrencium</td> </tr> </table>																		57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu	138,905 lanthane	140,116 cérium	140,907 prasodyme	144,242 néodyme	[145] prométhium	150,36 samarium	151,964 europium	157,25 gadolinium	158,925 terbium	162,50 dysprosium	164,930 holmium	167,257 erbium	168,934 thulium	172,04 ytterbium	174,967 lutetium	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr	[227] actinium	232,0381 thorium	231,0369 protactinium	238,0289 uranium	[227] neptunium	[244] plutonium	[243] américium	[247] curium	[247] berkelium	[251] californium	[251] einsteinium	[257] fermium	[260] mendelevium	[260] nobélium	[260] lawrencium
57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu																																																															
138,905 lanthane	140,116 cérium	140,907 prasodyme	144,242 néodyme	[145] prométhium	150,36 samarium	151,964 europium	157,25 gadolinium	158,925 terbium	162,50 dysprosium	164,930 holmium	167,257 erbium	168,934 thulium	172,04 ytterbium	174,967 lutetium																																																															
89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr																																																															
[227] actinium	232,0381 thorium	231,0369 protactinium	238,0289 uranium	[227] neptunium	[244] plutonium	[243] américium	[247] curium	[247] berkelium	[251] californium	[251] einsteinium	[257] fermium	[260] mendelevium	[260] nobélium	[260] lawrencium																																																															

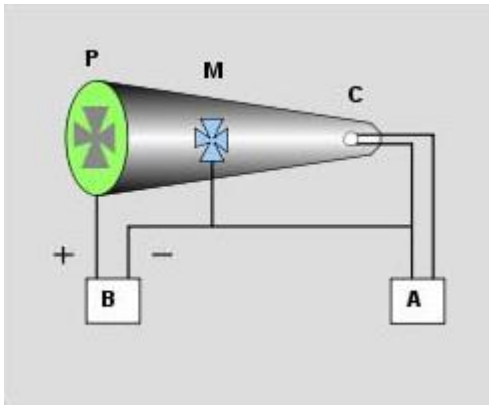


Le nombre de masse: nombre de neutrons + nombre de protons

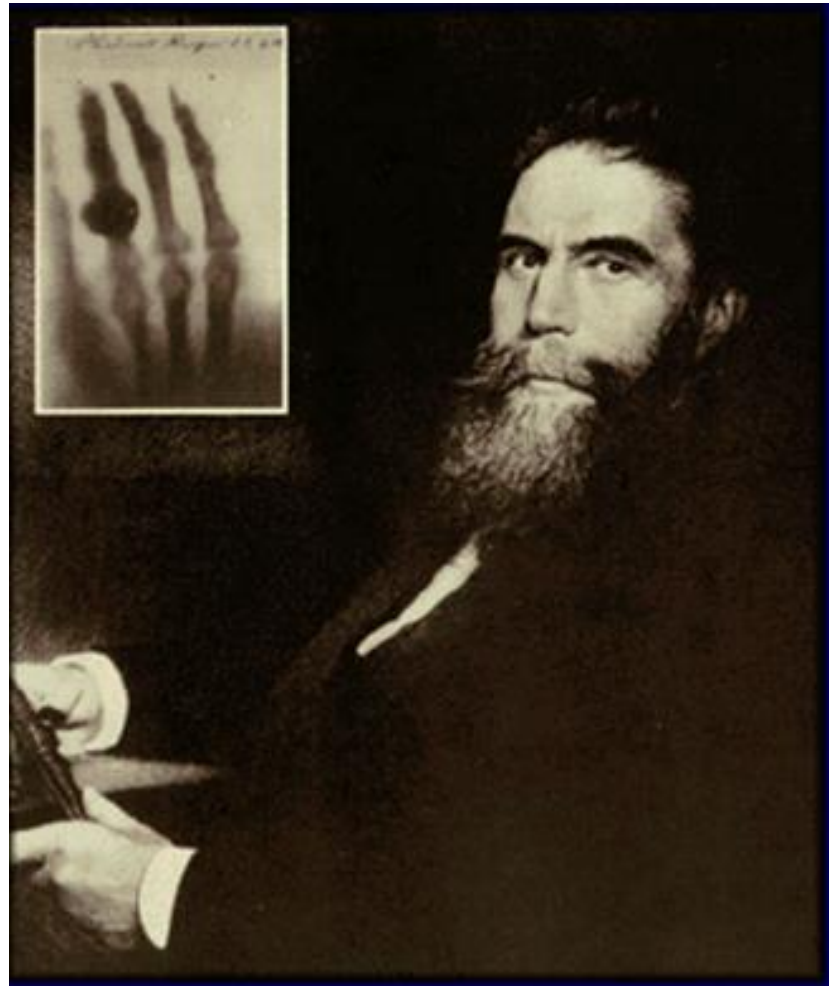
LES GRANDES DECOUVERTES

Des rayons X à la radioactivité....

Le 8 novembre 1895, le physicien allemand Wilhelm K. Röntgen découvre un rayonnement invisible, de nature inconnue qui impressionnent une plaque photographique.

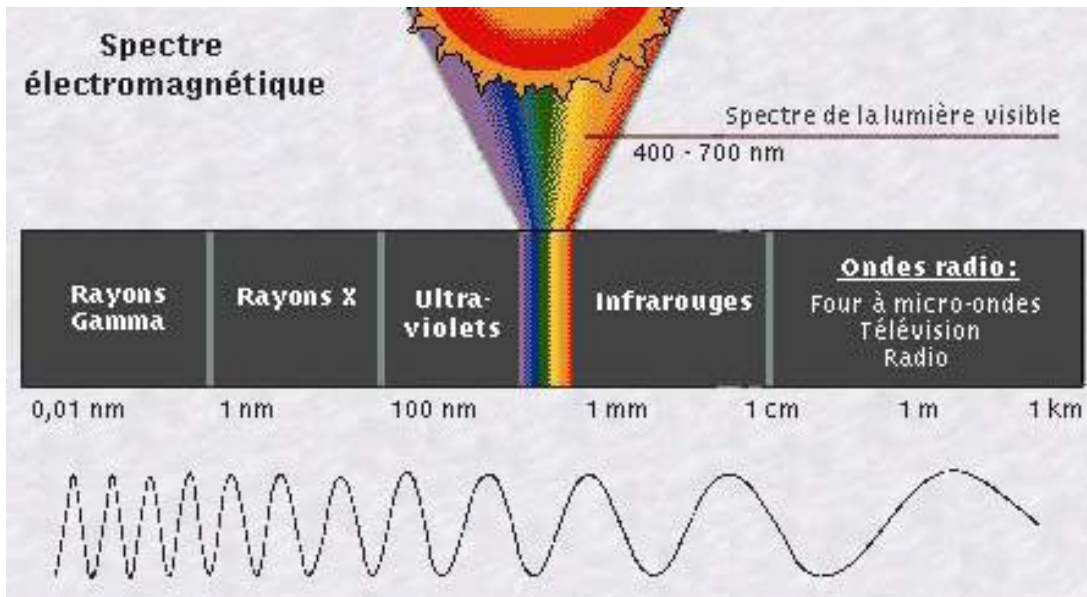
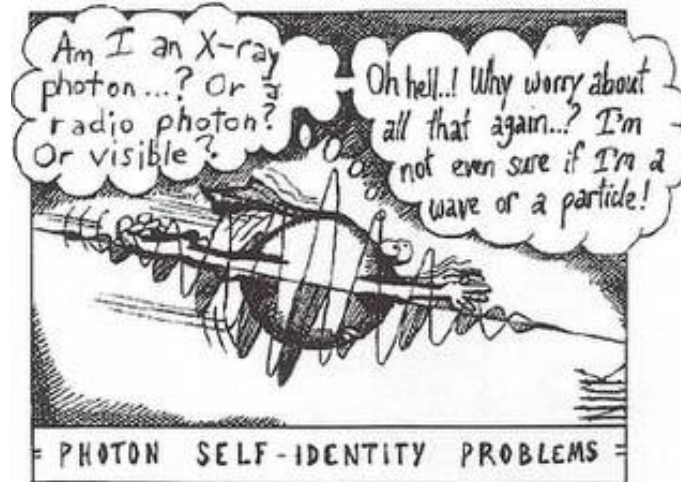


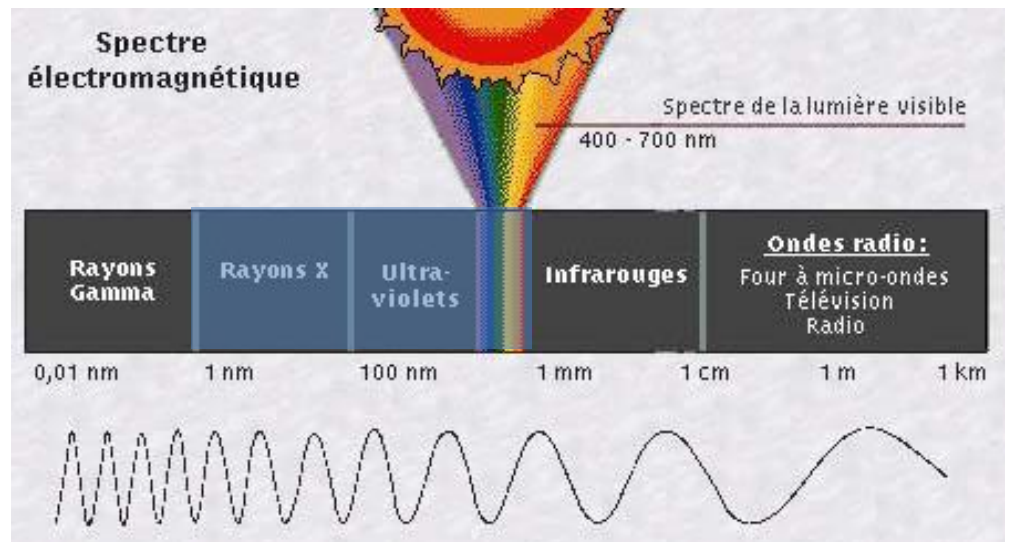
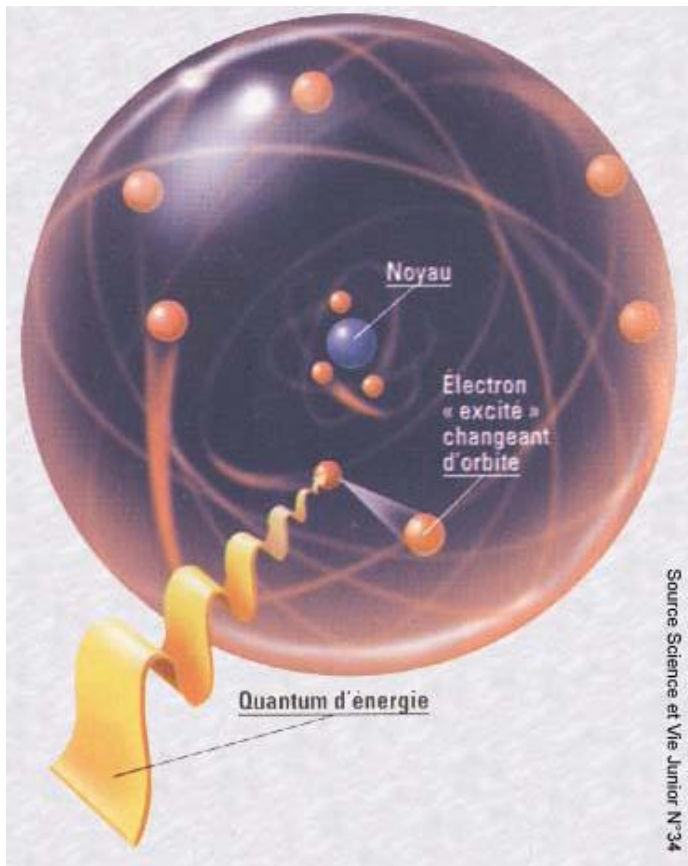
Tube de Crookes (source de rayons « cathodiques »)



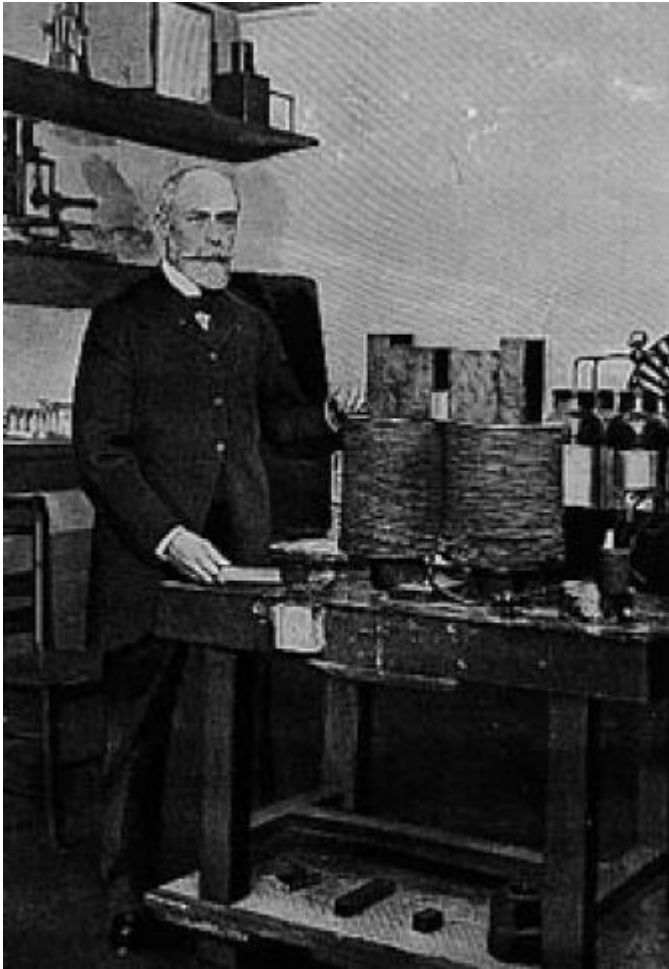
QUE SONT VRAIMENT LES RAYONS X?

Il s'agit de lumière





L'expérience débute le Mercredi 26 Février 1896...



© Musée Curie

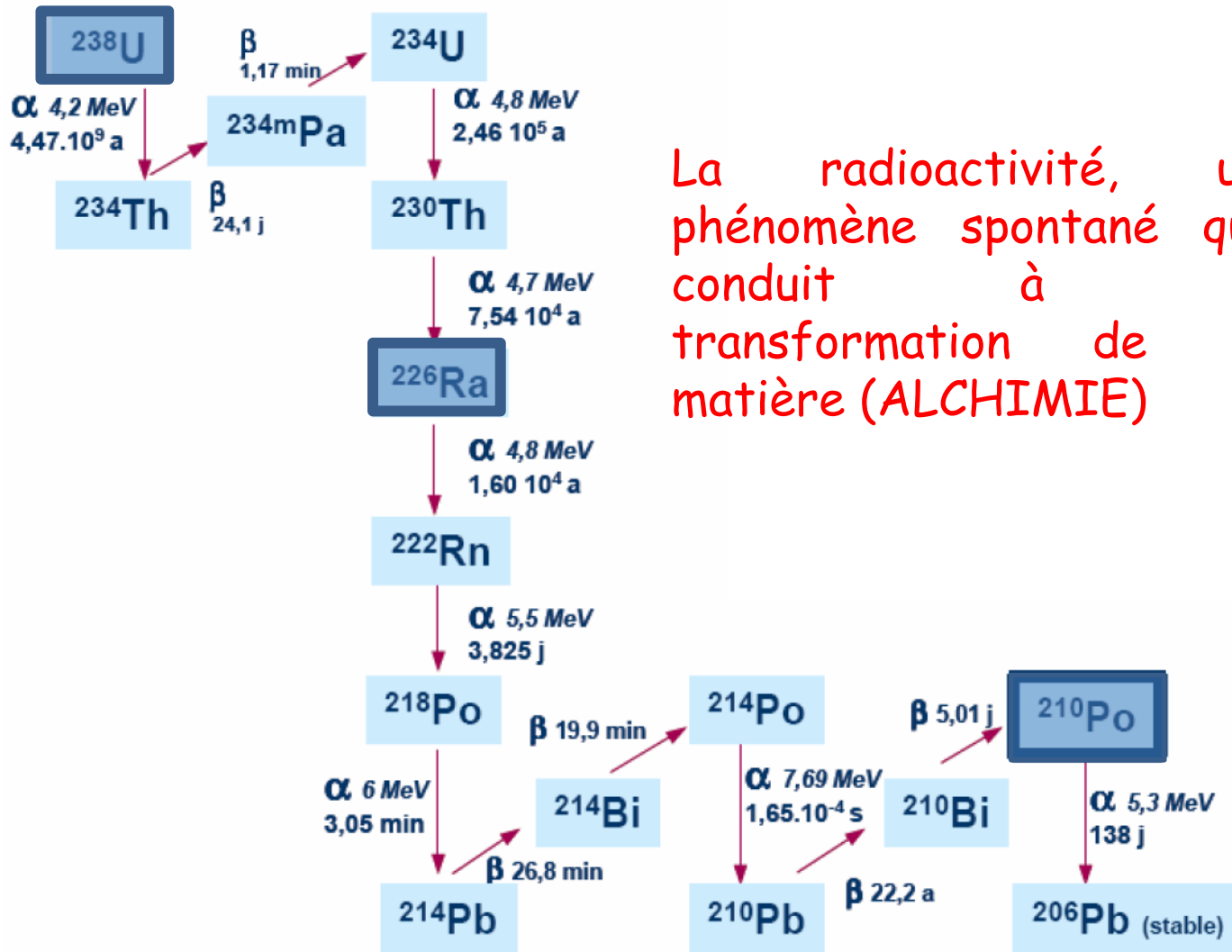


Les sels d'uranium



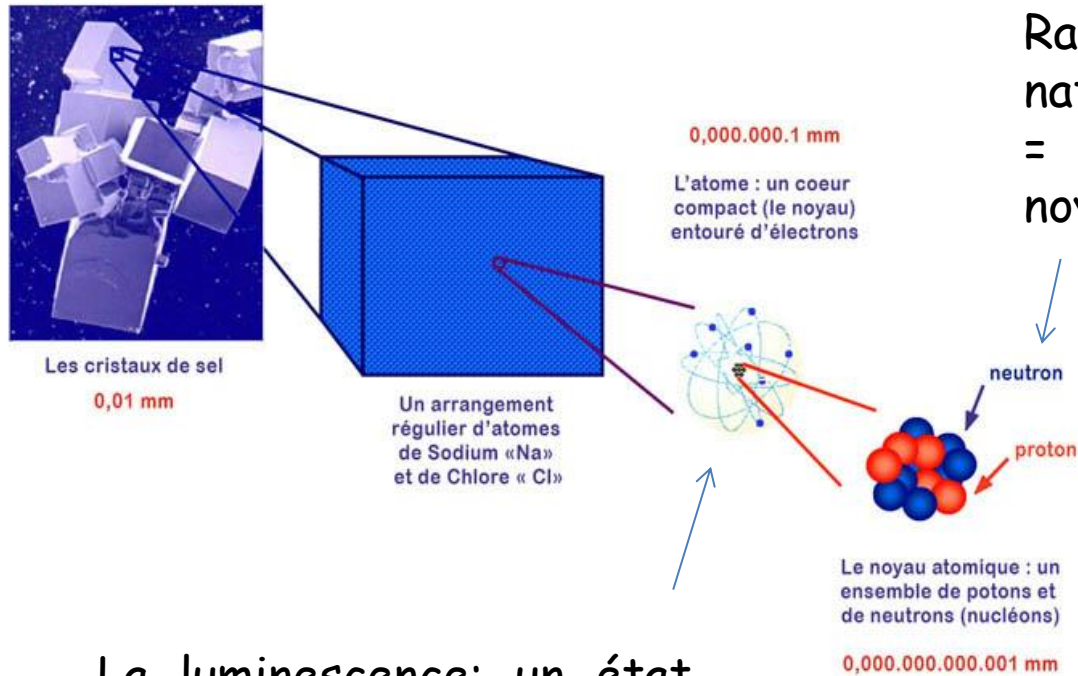
© Musée Curie

Une plaque photographique est impressionnée alors qu'aucune lumière n'est utilisée pour « exciter » l'uranium. Cet élément émet donc des « rayonnements uraniques » de manière spontanée



La radioactivité, un phénomène spontané qui conduit à la transformation de la matière (ALCHIMIE)

La radioactivité vs la luminescence

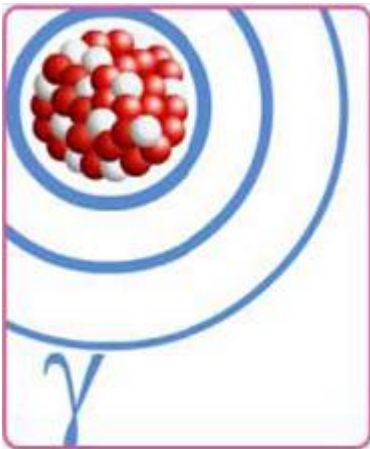


Radioactivité = état naturellement instable = lié à l'instabilité du noyau

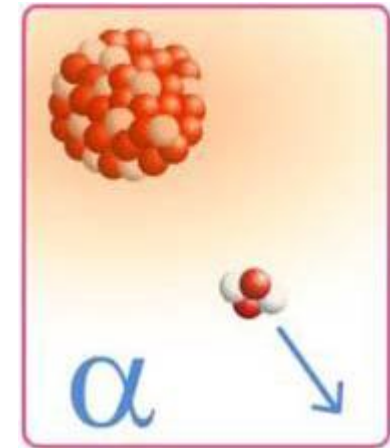
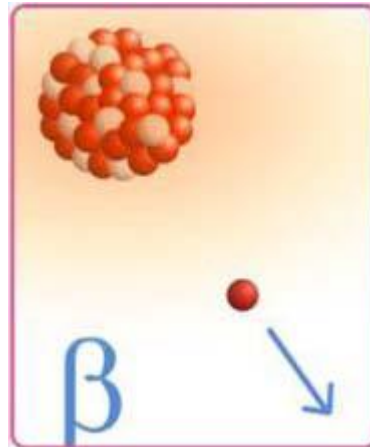
La luminescence: un état excité provoqué au niveau du cortège électronique de l'atome

Les principaux rayonnements émis...

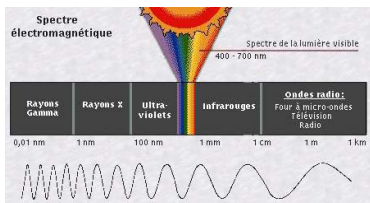
1900: le français Paul Villard met en évidence les rayons γ



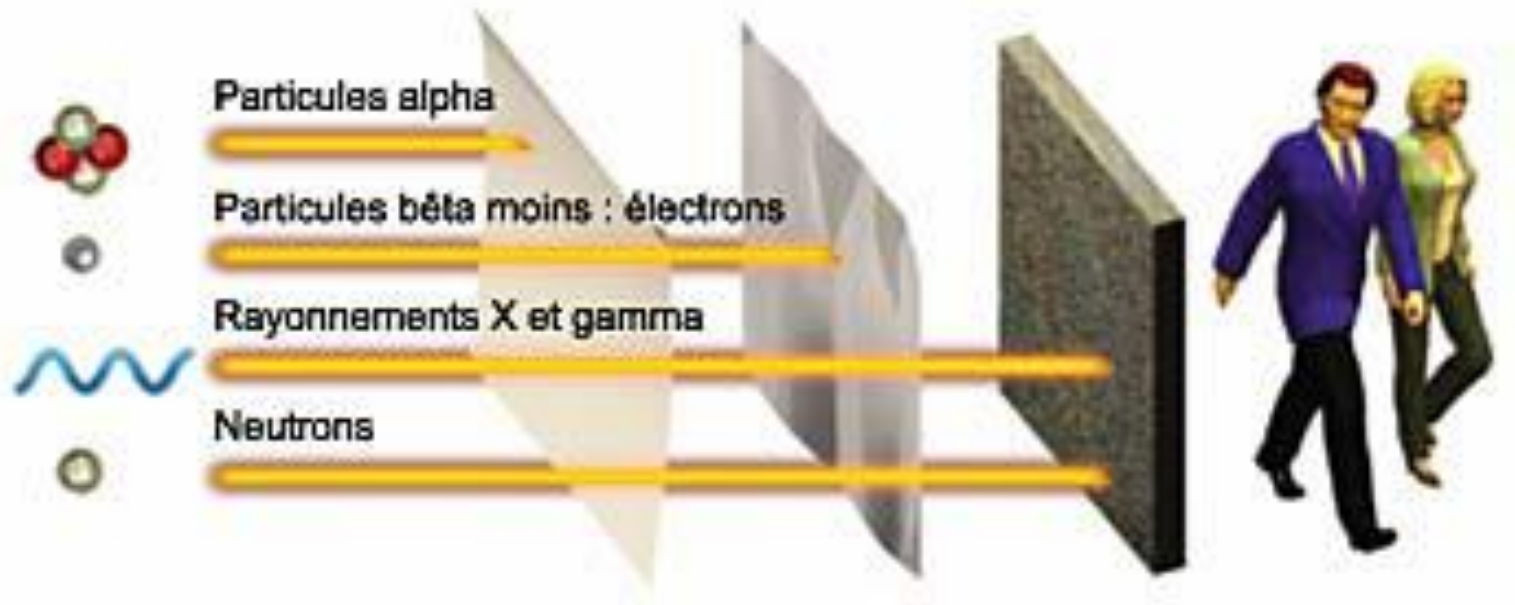
mars 1900: Becquerel démontre qu'une partie des rayonnements radioactifs (rayonnement β) est une émission d'électrons



1908: Ernest Rutherford reçoit le prix Nobel pour l'identification des particules alpha



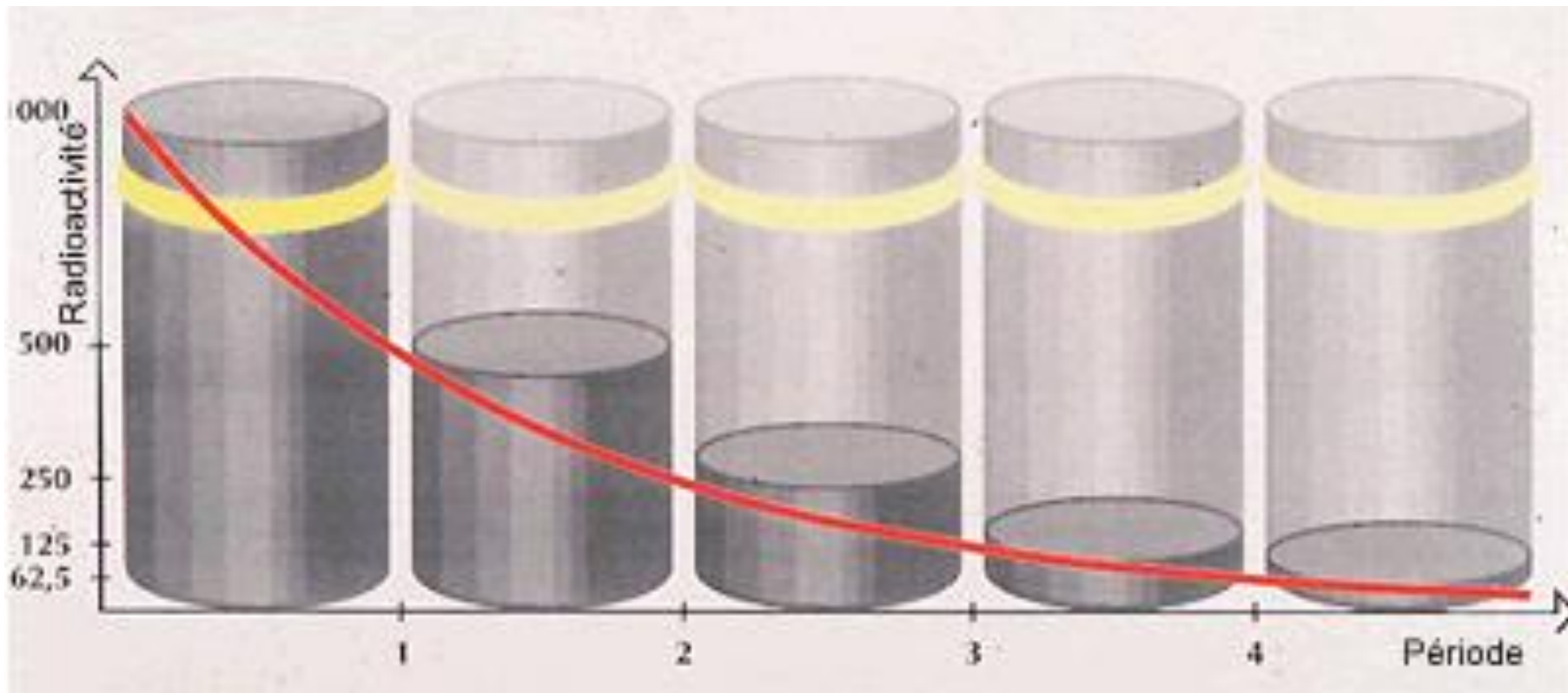
Quelques notions importantes...



Les unités: Le Bq (nombre de désintégration par seconde)
 Le Curie: correspond à l'activité de 1 g de radium
 (1 Ci = 3.7×10^{10} Bq)

Quelques notions importantes...

$$A=A_0 \exp(-\lambda t)$$



$T_{1/2}$ (U-238)= 4.5 milliards d'années

Quelques notions importantes...

$$A = (\ln 2 / T_{1/2}) N$$

Pour une activité en Bq donnée, plus la période est courte, moins il y a de matière!

1000 Bq:

U-235 ($7.3 \cdot 10^8$ ans): $5 \cdot 10^{-5}$ mole / 13 mg (pondérable)

At-211 (7.2 heures): $6,2 \cdot 10^{-17}$ mole / 13 fg (ultra-traces)

Analyses en spectrométrie alpha: \sim mBq

La radioactivité naturelle

Echantillon	Activité (ordre de grandeur)	Radionucléides prédominants
Air extérieur	entre 1 et 100 Bq/m ³	radon 222
Air des maisons	entre 10 et 10 000 Bq/m ³	radon 222
Terrain sédimentaire	1 000 Bq/kg	uranium 238, thorium 232 et leurs descendants, potassium 40
Terrain granitique	3 000 Bq/kg	uranium 238, thorium 232 et leurs descendants, potassium 40
Eau de mer	13 Bq/l	potassium 40
Eau minérale	entre 2 et 4 Bq/l	potassium 40
Lair Pomme de Terre	50 Bq/kg 150 Bq/kg	potassium 40
Homme	120 Bq/kg	potassium 40 et carbone 14

$T(14-C)=5730$ ans?

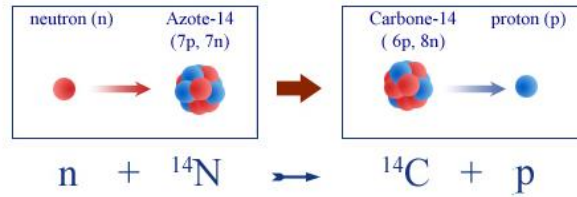
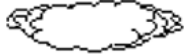
RAYONS COSMIQUES

NEUTRONS



AZOTE 14

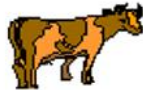
CARBONE 14



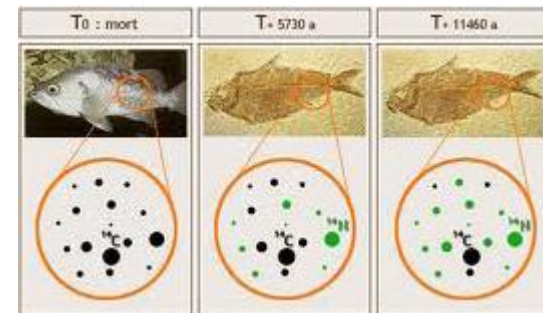
Formation de ${}^{14}\text{CO}_2$



Le C-14 est stocké par la matière vivante et les océans par photosynthèse, respiration, nutrition et échange isotopique; sa concentration est constante



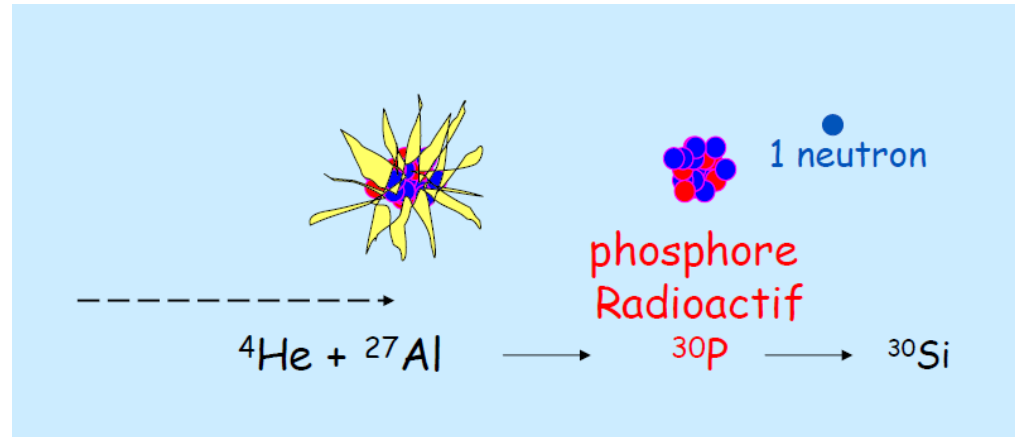
Plus d'échange lorsque la matière vivante meure = renouvellement continu de C-14 est fini



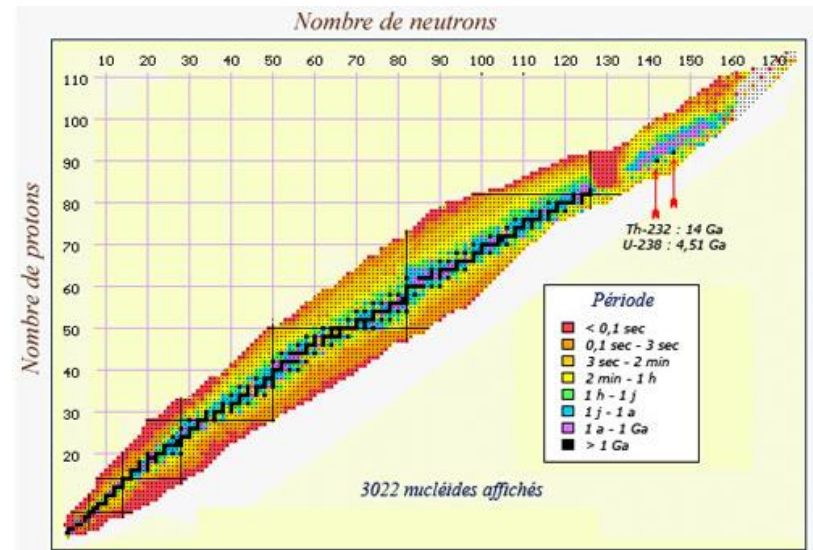
1934: La découverte de la radioactivité artificielle



Irène & Frédéric Joliot
– Curie



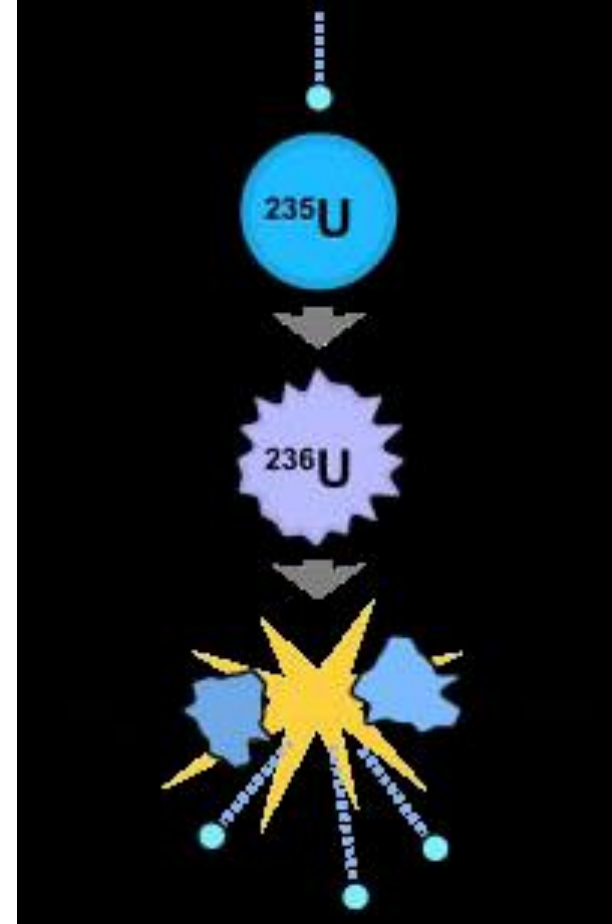
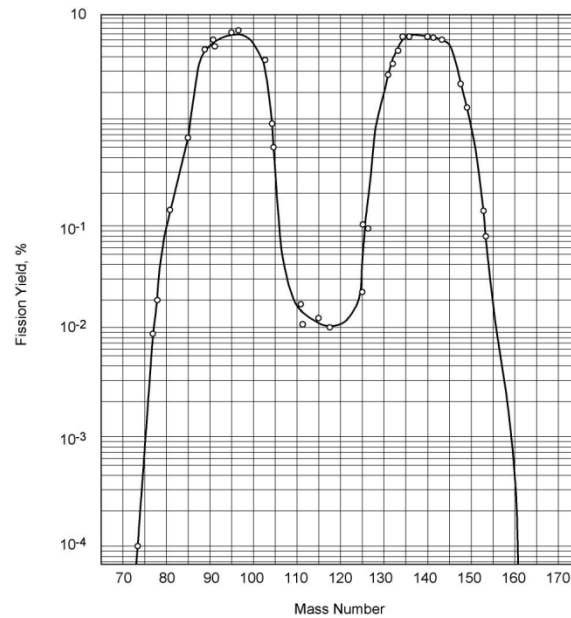
On peut transformer la matière et produire des isotopes radioactifs!



1938: La découverte de la fission induite

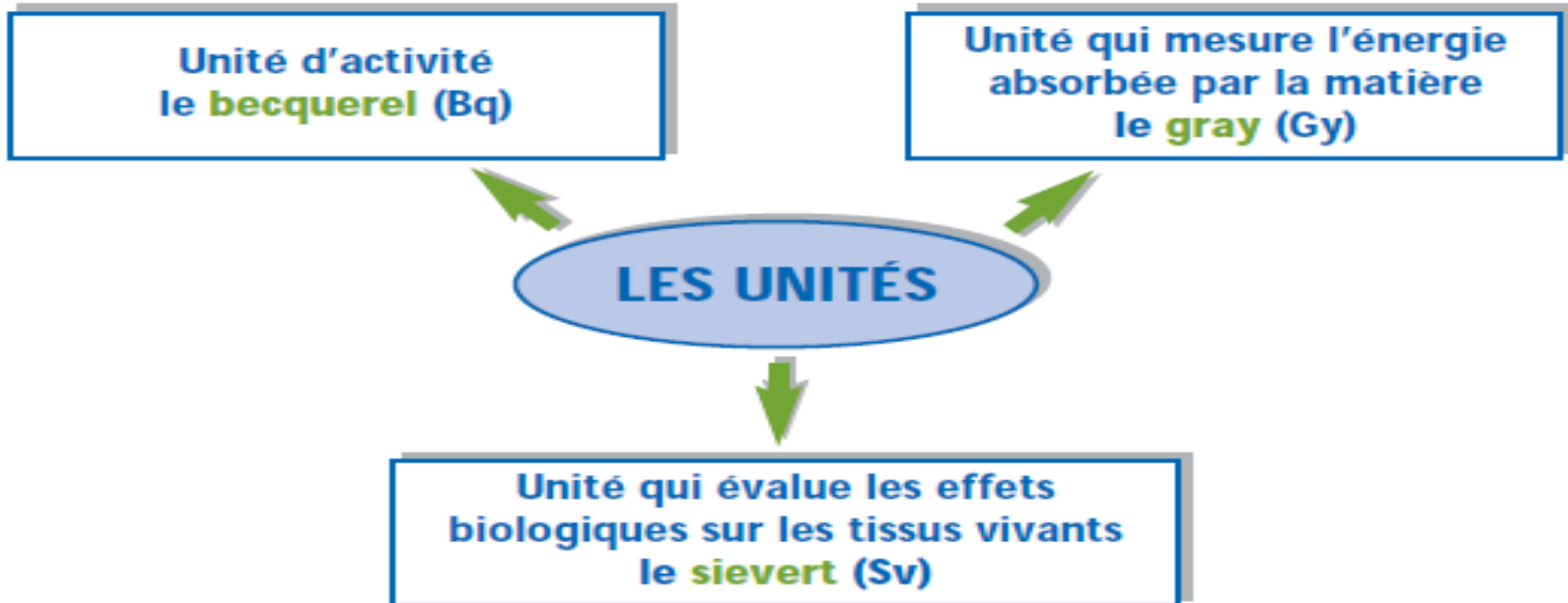


Otto Hahn & Lise Meitner
(Fritz Strassmann)



L'énergie nucléaire, c'est
dangereux

Unités de radioprotection



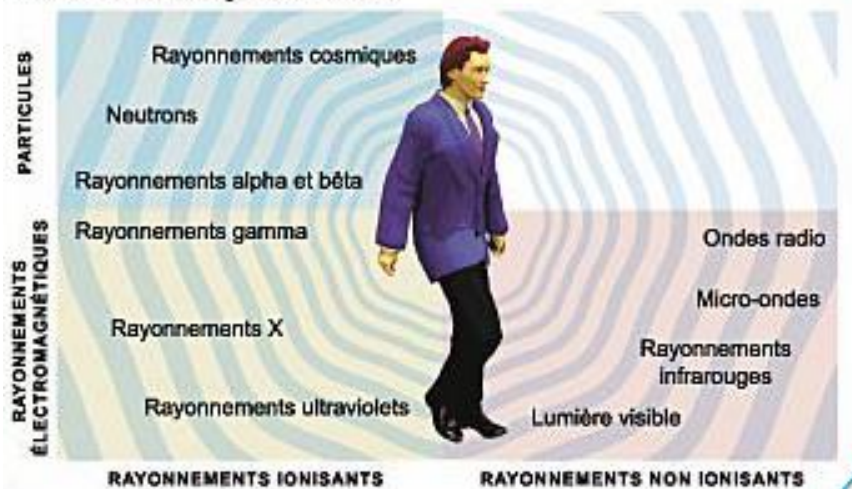
L'IRRADIATION EXTERNE

L'échelle des radiations

en mSv,
millisievert : mesure l'énergie
reçue pondérée par la dangerosité
du rayonnement



Les différents rayonnements



LES SOURCES DE RAYONNEMENTS IONISANTS

Contribution à l'exposition humaine

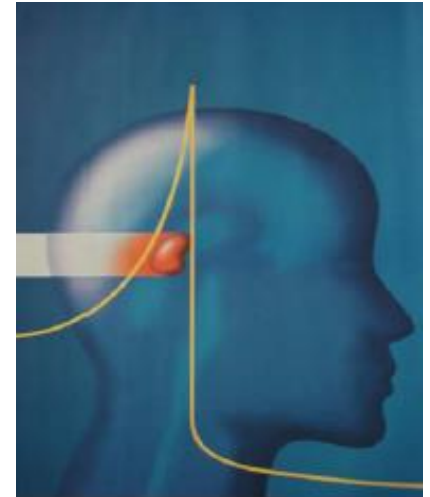


...mais ça guéri; l'important
c'est la dose

Par irradiation externe...

C'est la radiothérapie; irradiation externe par

1. De la lumière (γ , X)
2. Des particules (e^- , hadrons (proton, C,...))

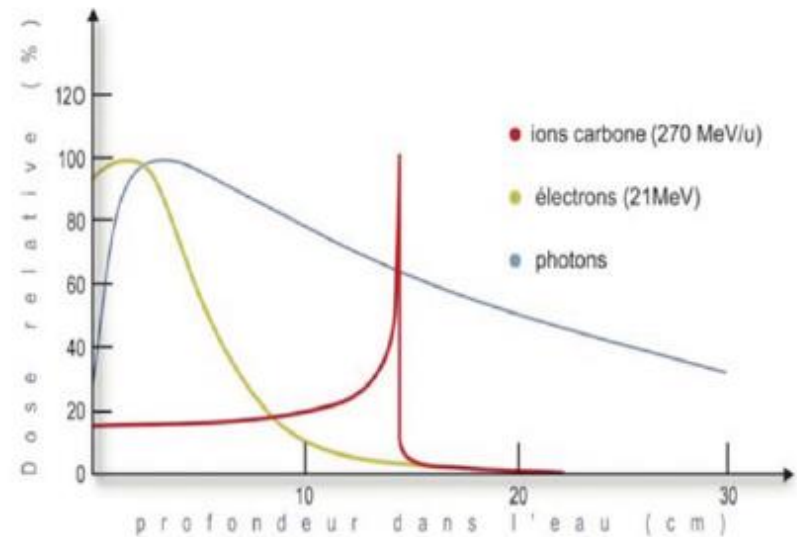


Lutte contre le cancer : la protonthérapie

Traitement d'un mélanome de l'oeil

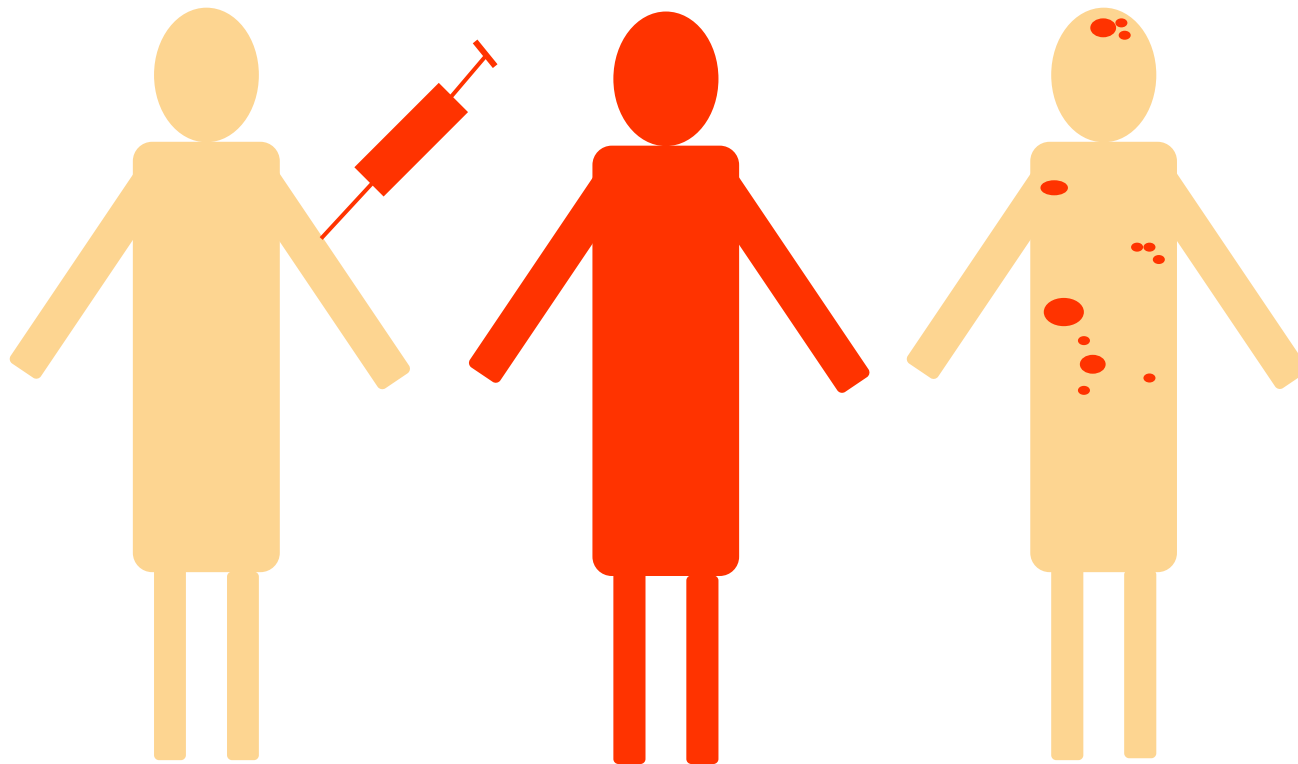


Centre de protonthérapie d'Orsay



Irradiation interne

La **médecine nucléaire** a pour objet le diagnostic et la thérapie des maladies par l'utilisation de sources radioactives **non-scellées** de courtes périodes.



Injection

Circulation

Localisation

Distribution dans le corps entier

The First Practical Application of Radioisotopes



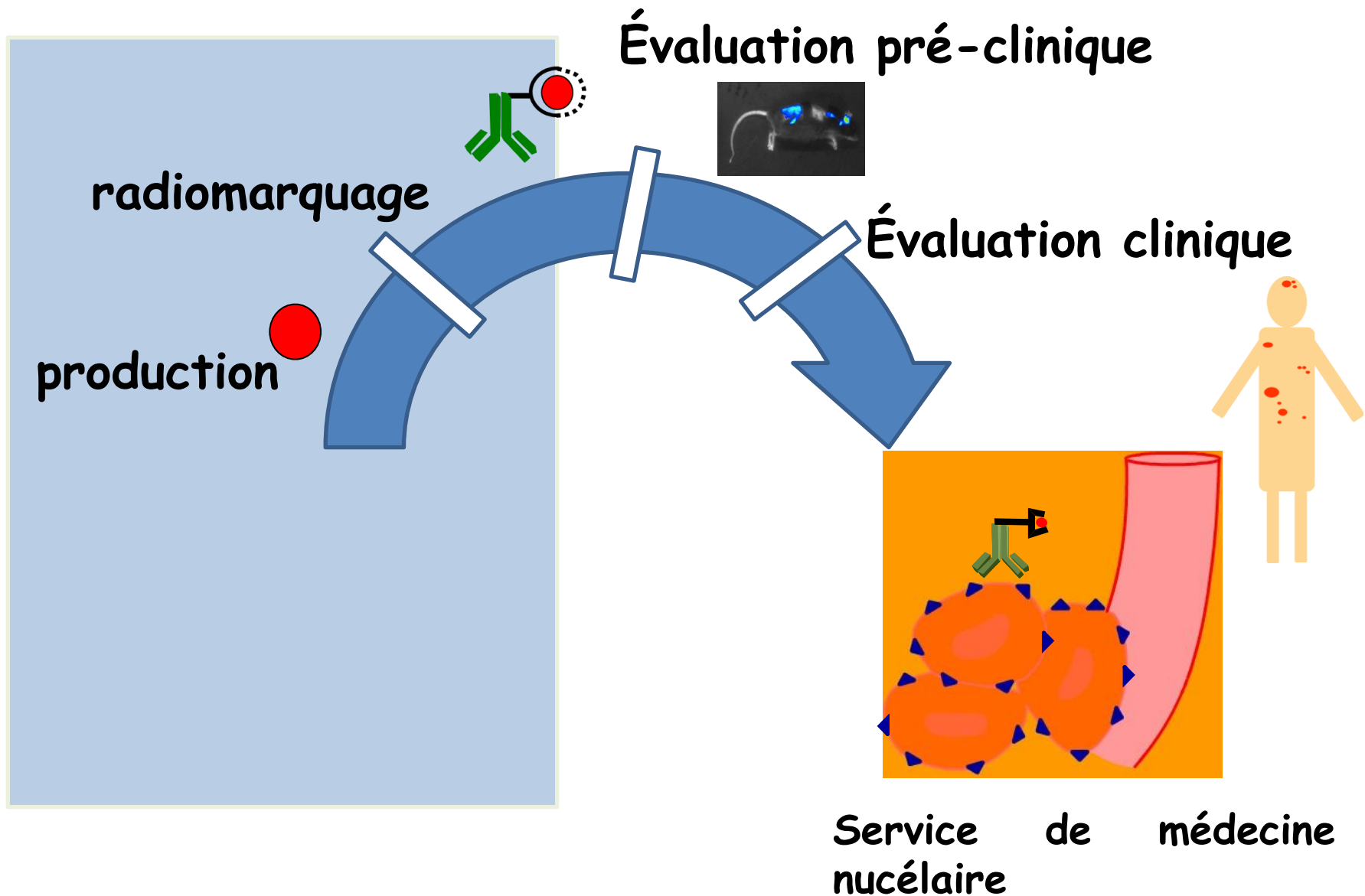
George de Hevesy & his landlady:

- **Using radioactive material he proved two things:**
 - The landlady was indeed "recycling" leftovers from their plates!
 - More importantly, that small amounts of radioactive materials could be used to "trace" the fate of a substance in a system.

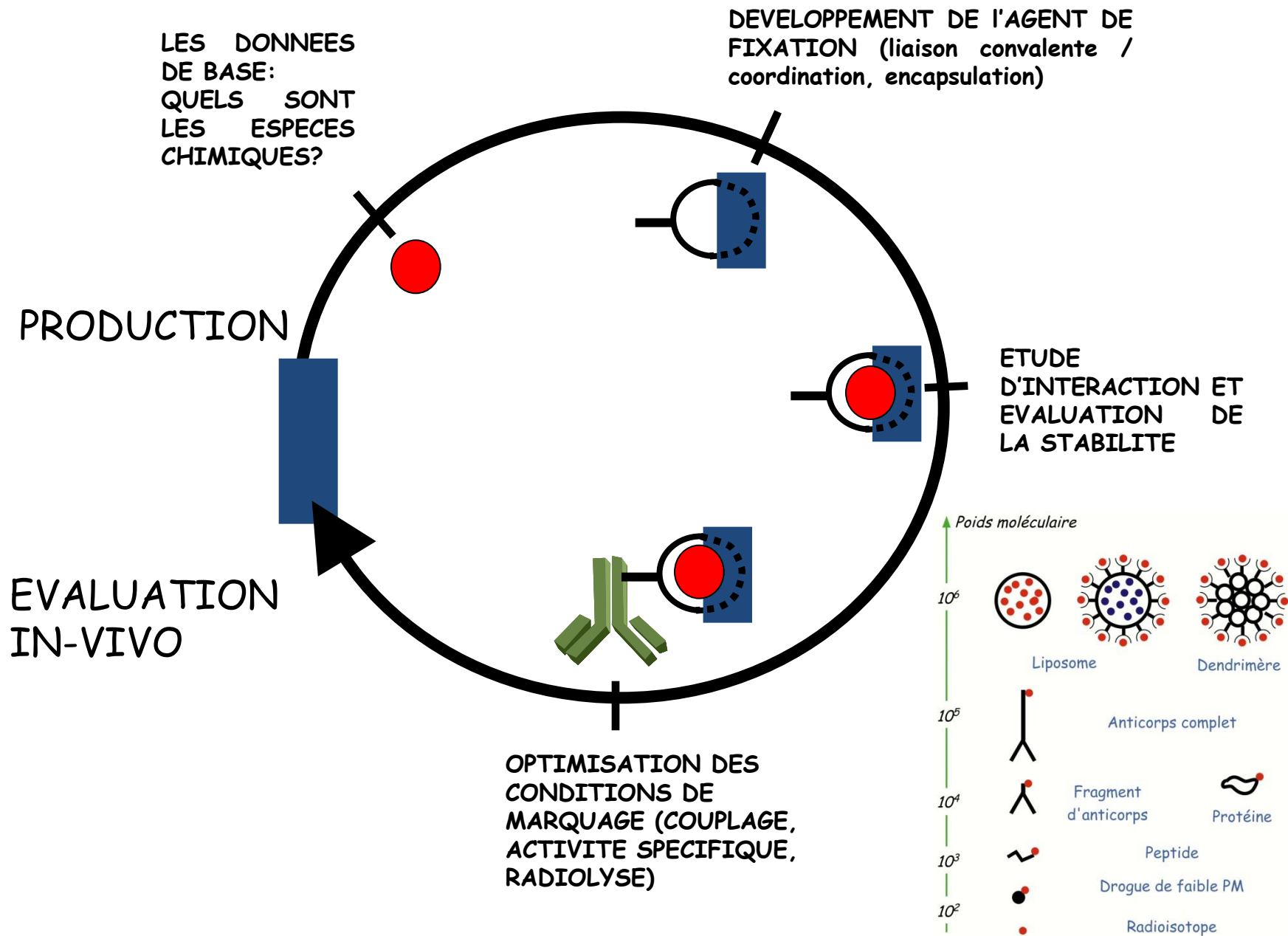


*George de Hevesy, Prix Nobel de Chimie en
1943
utilisation des isotopes radioactifs comme
traceurs dans les études biologiques*

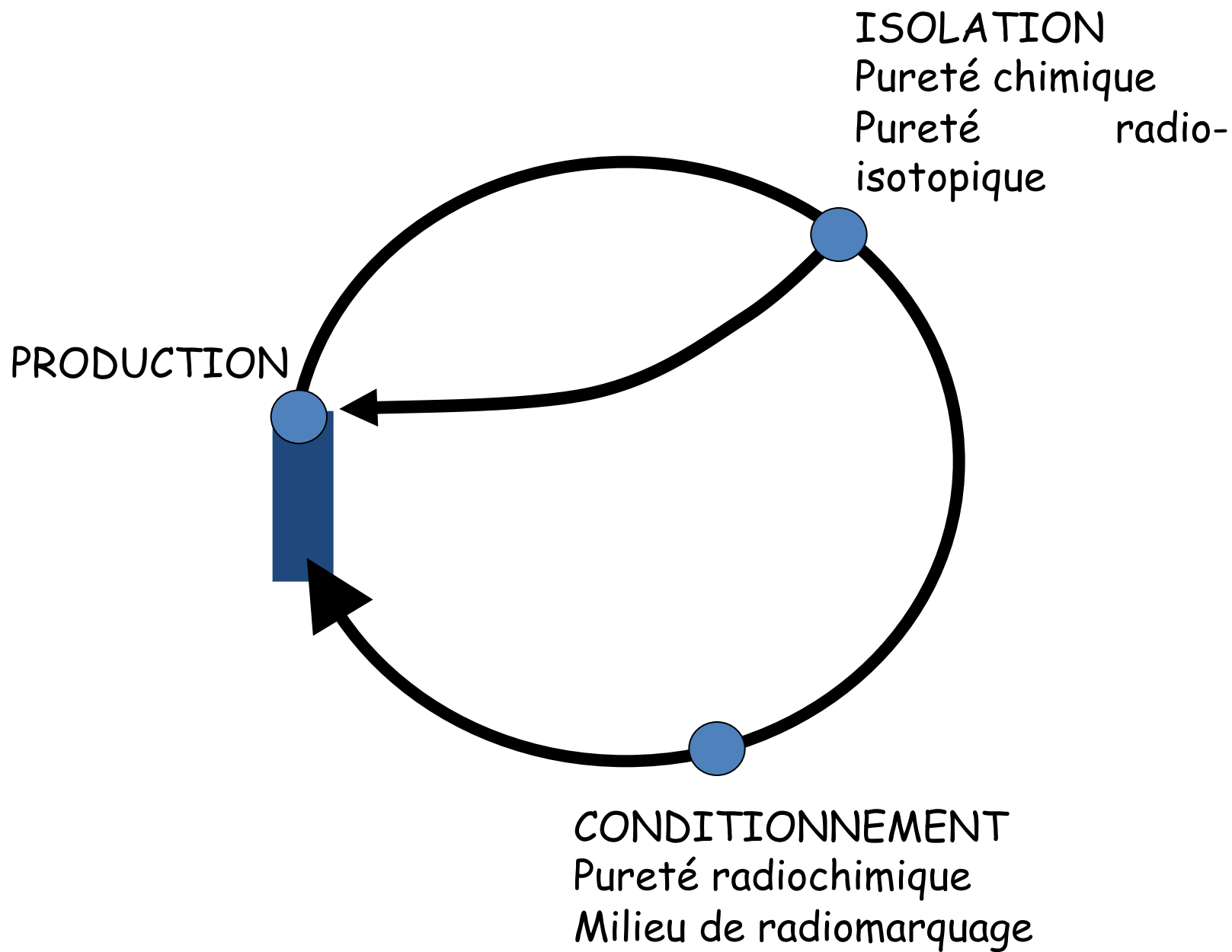
Un travail pluri-disciplinaire



Le radiomarquage



Radioisotopes pour la médecine
nucléaire: méthodes de
production et de caractérisation
de la pureté

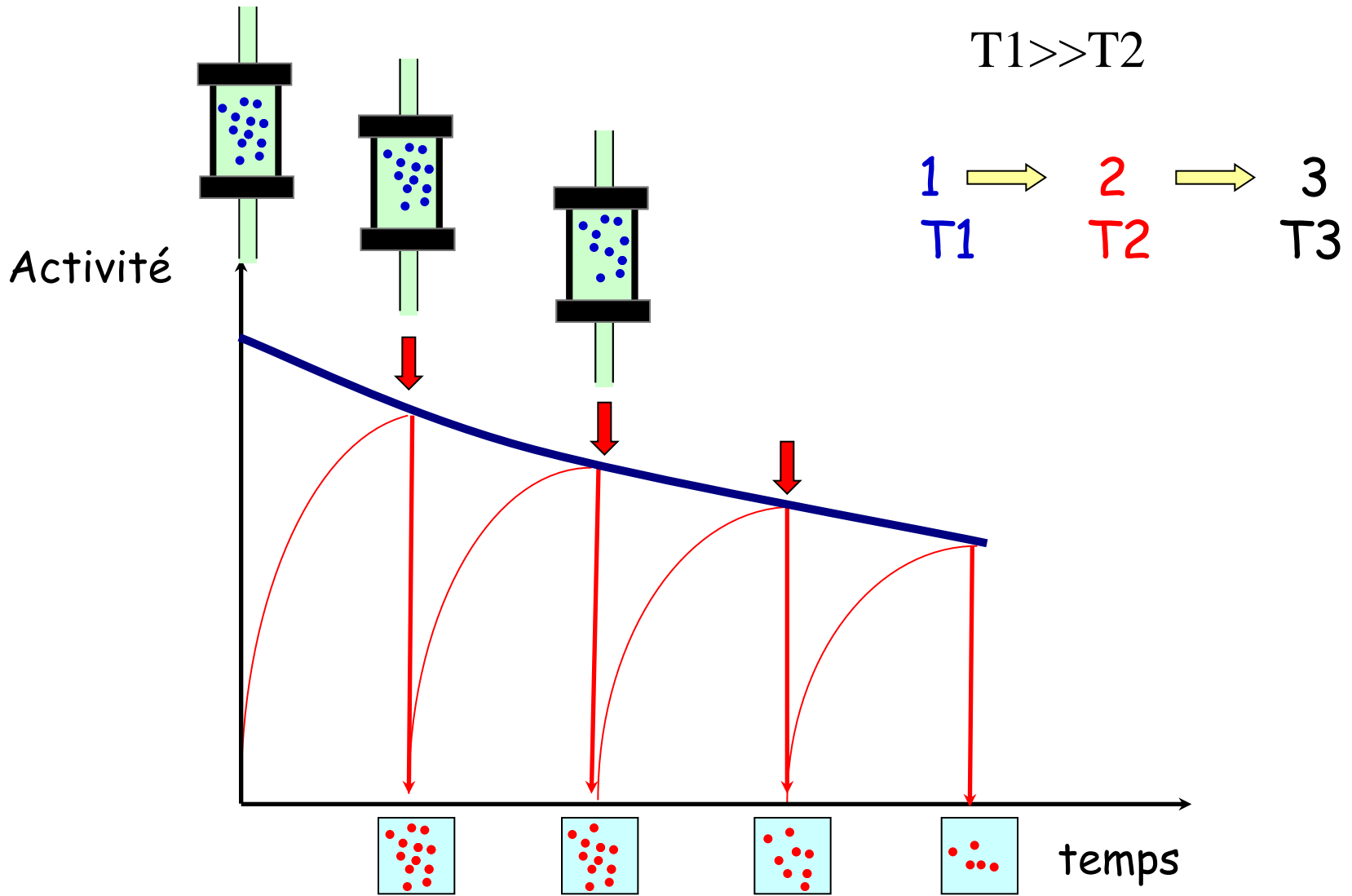


PLAN DE L'EXPOSE:

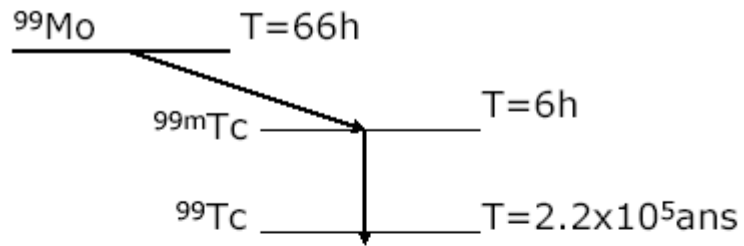
LES GRANDES VOIES DE PRODUCTION

1. Les générateurs; Le système Mo-99 / Tc-99m
2. Production par transmutation (réaction nucléaire)

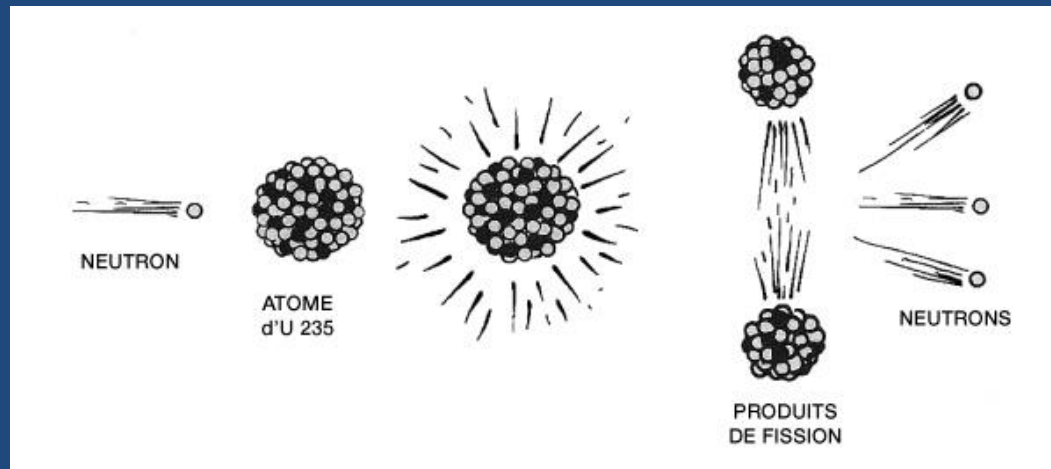
CAS DE L'AT-211; DE LA PRODUCTION AU CONDITIONNEMENT



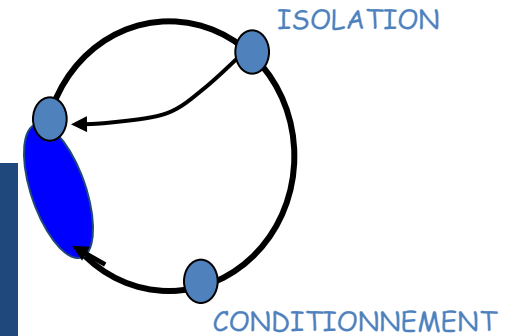
LE GENERATEUR Mo-99 / Tc-99m



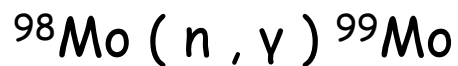
Voie n°1: la fission:



PRODUCTION

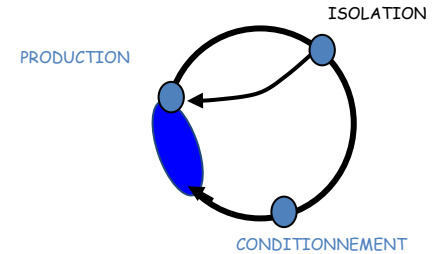


Voie n°2: réaction par activation neutronique:



Activité spécifique « voie 1 » >> Activité spécifique
« voie 2 » MAIS...

Etape 1: séparer le Mo-99 de la matrice !!!

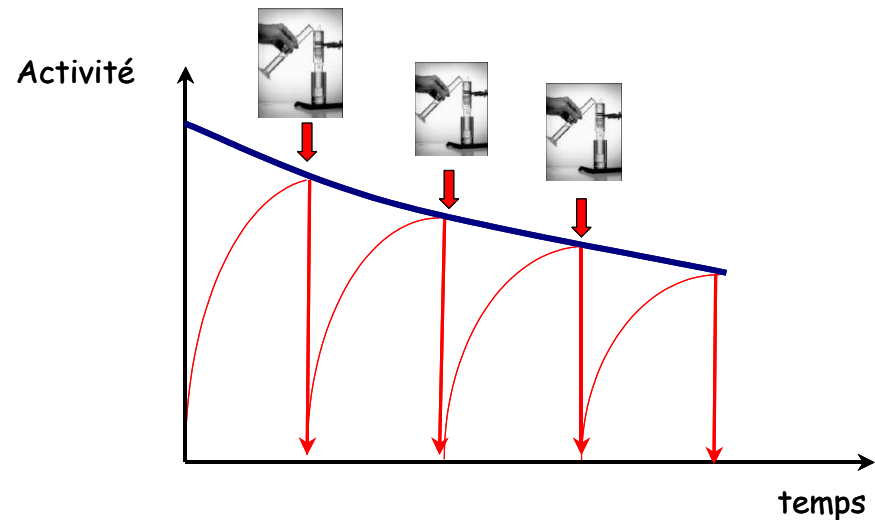


Pour la réaction de fission: séparation ardue (plusieurs PFs + transuraniens) !!

Etape 2: réalisation du générateur

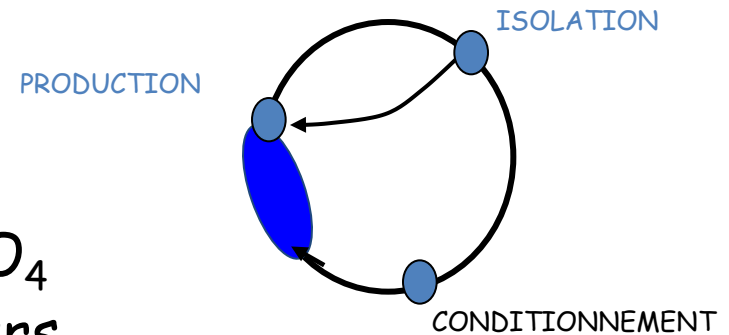
Chromatographie sur support d'alumine (éluant NaCl 0.9%)
Mo fixée sous la forme de l'ion MoO_4^{2-}

Elution quotidienne (88%)



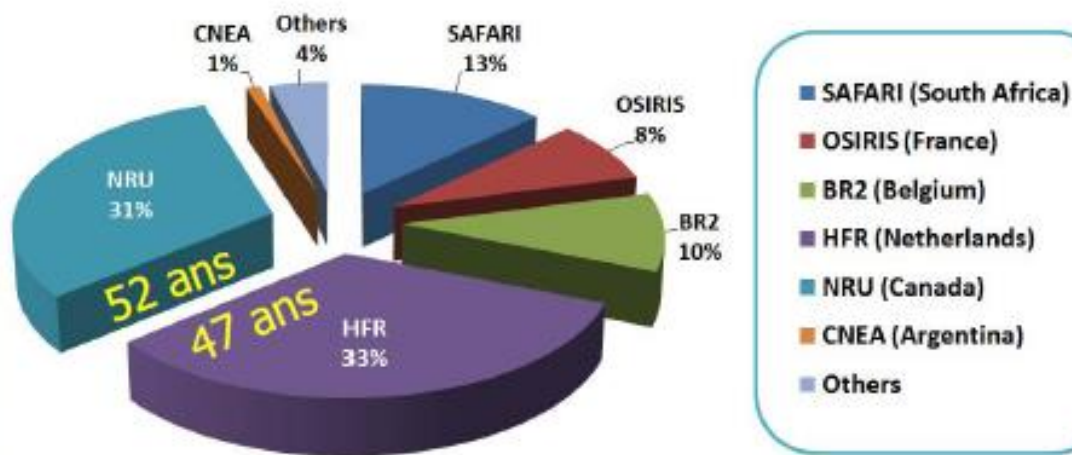
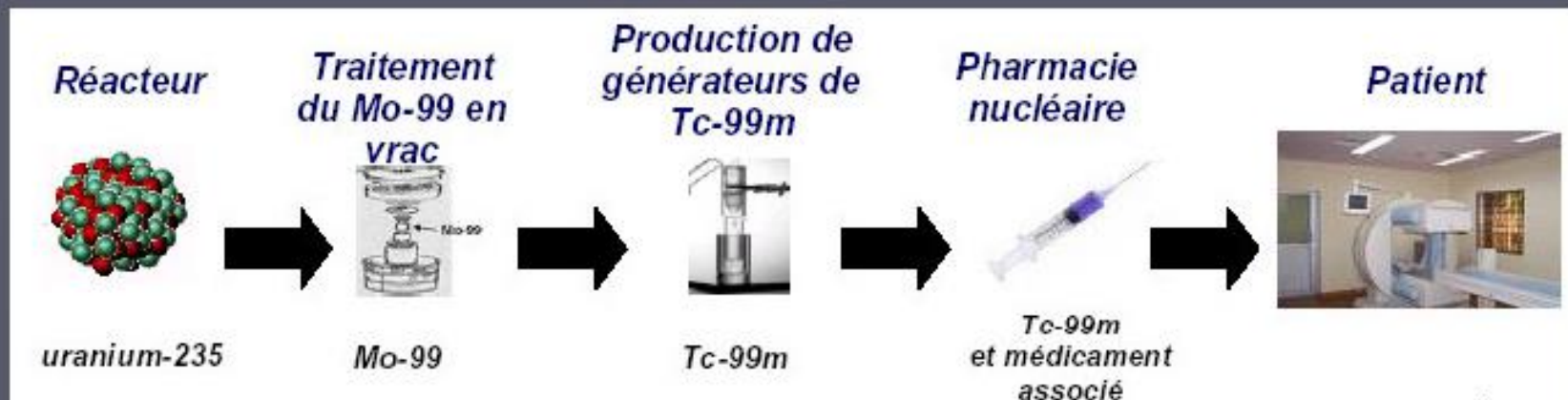
La chimie du Tc est riche: plusieurs formes chimiques utilisées!

- Forme issue du générateur: NaTcO_4
- Utilisation d'agents réducteurs (TcO^{3+} , Tc^{3+} , Tc^+) et approche par chélation
- Utilisation d'agents réducteurs et formation de colloïdes



Composés	Examen
Pertechnétate	Thyroïde, angiographie
Diphosphonate	Os
Colloïdes	Foie (SRE)
Macroagrégats albumine	Poumon (perfusion)
DTPA, DMSA, MAG-3	Rein
MIBI	Coeur
HMPAO, ECD	Cerveau
IDA	Foie (hépatobiliaire)
Pertechnétate (aérosol)	Poumon (ventilation)

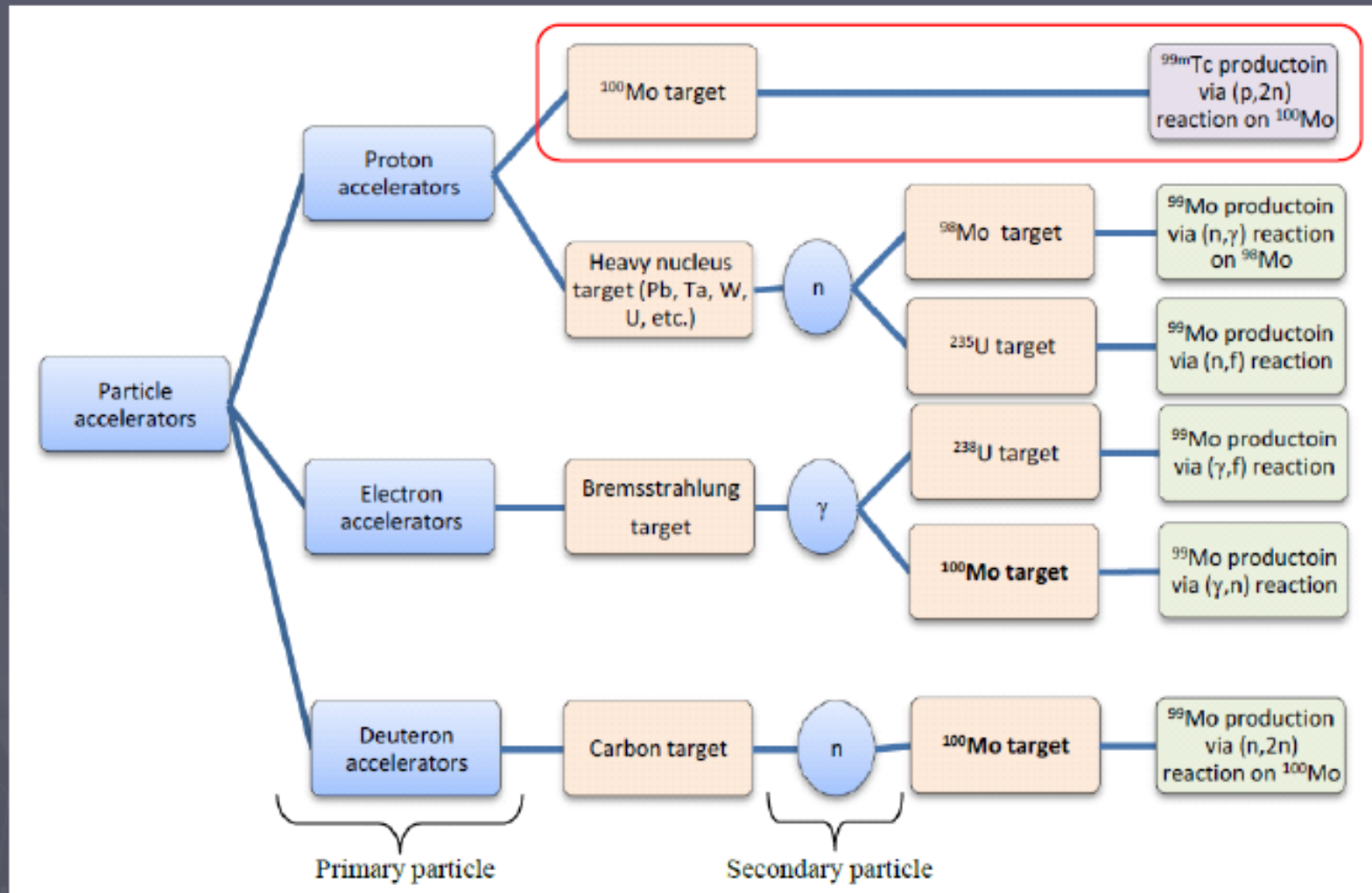
Approvisionnement en ^{99m}Tc



- 2/3 de la production dépend de 2 réacteurs
- Entretien non-coordonné & pannes fréquentes
- Fermeture définitive en ~2016-2017
- Programme "MAPLE" de remplacement abandonné
- **Pénurie mondiale !**

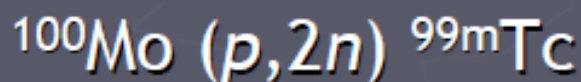
Source: Rapport du groupe d'experts sur la production des isotopes médicaux, Ressources naturelles du Canada, 30 novembre 2009 (<http://www.nrcan-rncan.gc.ca/eneene/sources/uranuc/pdf/panrep-rapexp-fra.pdf>)

Options pour l'approvisionnement futur en ^{99m}Tc



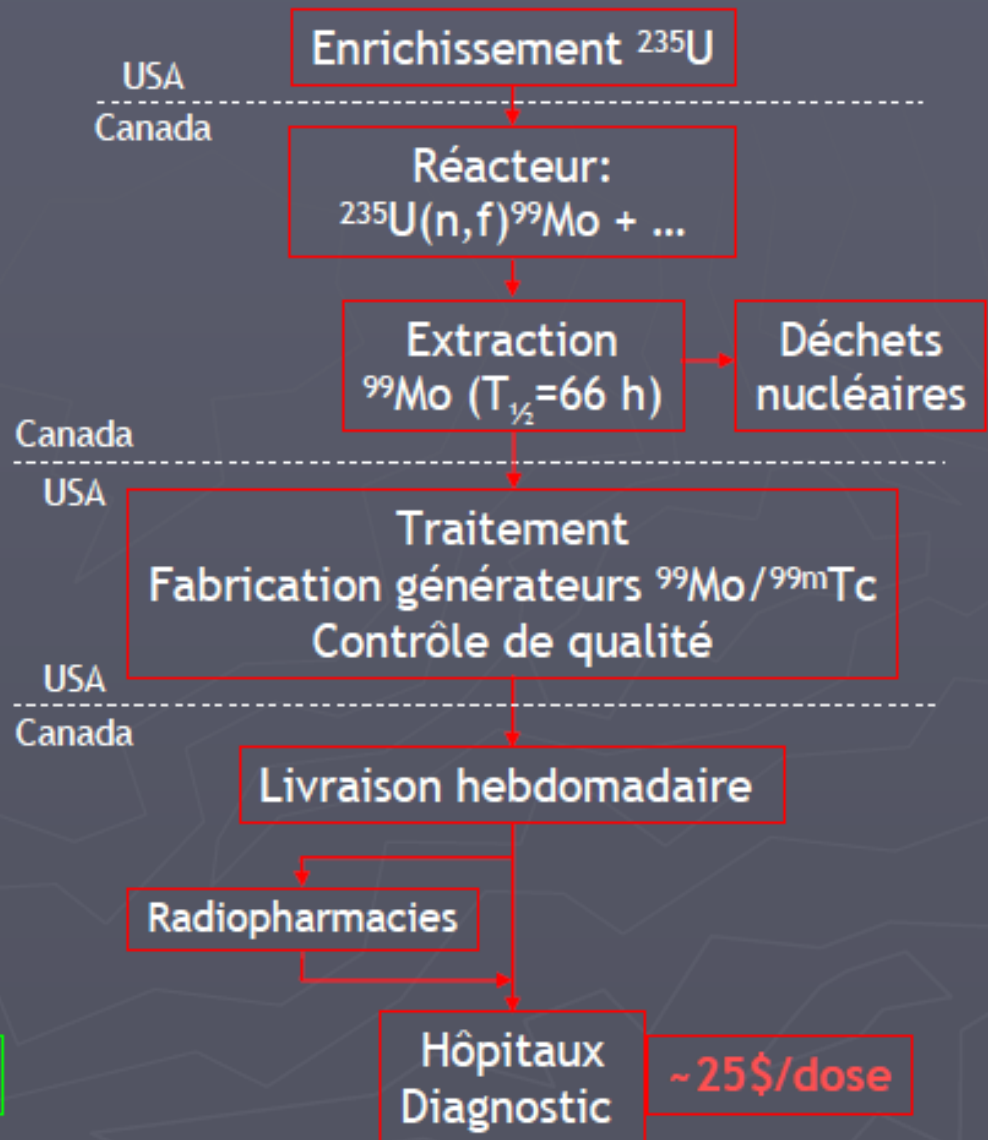
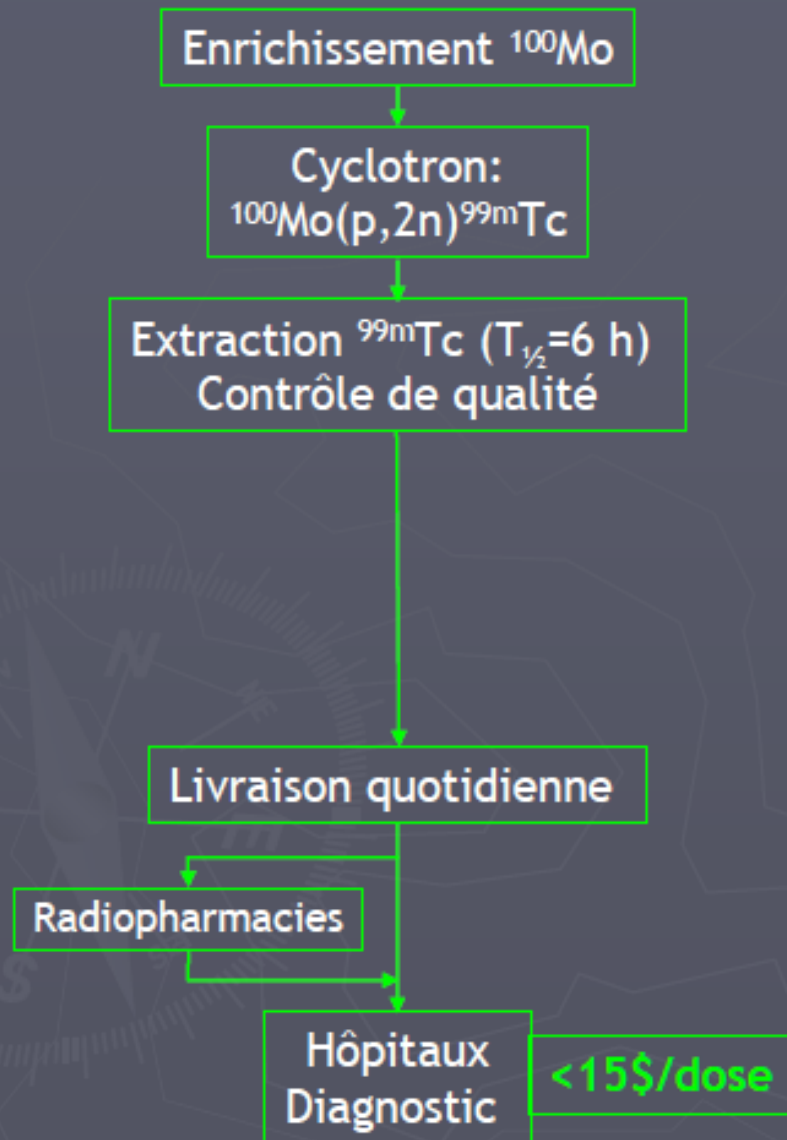
Faisabilité de la production de ^{99m}Tc avec un cyclotron

Des quantités multi-Curie (TBq) peuvent théoriquement être produites par la réaction:



- ❖ Beaver & Hupf. *J Nucl Med* 12:739; 1971.
- ❖ Scholten *et al.* *Appl Radiat Isotopes* 51:69; 1999.
- ❖ Takács *et al.* *J Radioanal Nucl Chem* 257:195; 2003.
- ❖ Lebeda & Pruszynski. *Appl Radiat Isotopes* 68:2355; 2010

^{99m}Tc : Cyclotron vs Réacteur nucléaire



PLAN DE L'EXPOSE:

LES GRANDES VOIES DE PRODUCTION

1. Les générateurs; Le système Mo-99 / Tc-99m
2. Production par transmutation (réaction nucléaire)

CAS DE L'AT-211; DE LA PRODUCTION AU CONDITIONNEMENT

Réactions neutroniques

Les neutrons de faible énergie (thermiques) donnent des réactions de type (n,γ) Par exemple : préparation du chrome - 51 ou du fer - 59 (employés tous les deux dans les études hématologiques pour marquage des globules rouges).



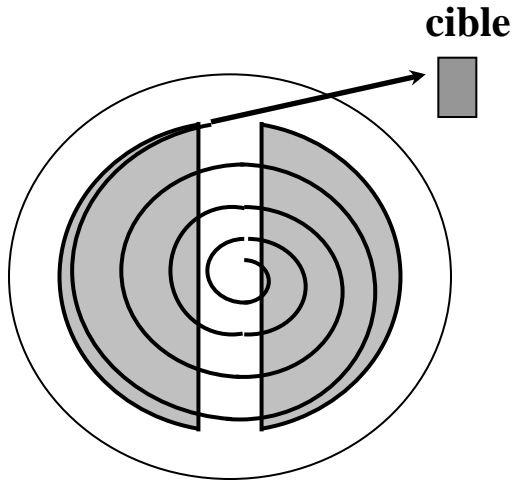
La séparation chimique des deux isotopes n'est pas possible et l'« activité spécifique » du produit final est faible (présence d'isotope stable mélangé à l'isotope radioactif).

Les neutrons d'énergie plus élevée donnent des réactions de type (n,p). C'est, par exemple, le cas de la préparation du phosphore - 32 (biologie moléculaire) :



Ici la séparation chimique entre le soufre et le phosphore est possible.

Production directe en cyclotron



Accélérateur de particules circulaire
Propriétés électriques - Accélération
Propriétés magnétique - Trajectoire

Cyclotrons « médicaux »; $^{18}\text{O} (p, n) ^{18}\text{F}$

Cyclotrons de « moyenne énergie » et
« haute énergie »

Le Cyclotron Nantais

ARRONAX : Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et en Oncologie à Nantes Atlantique

Cyclotron unique au monde:

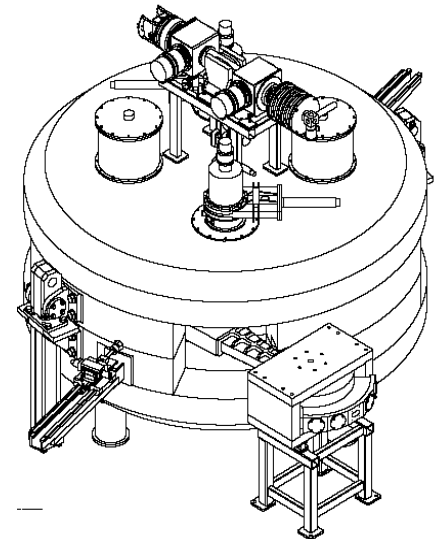
Bi-particule : protons + particules α (possibilité deutons)

Forte énergie : 30-70 MeV protons, 70 MeV α

Forte intensité : 750 μA protons, 35 μA α

2 sorties simultanées en protons à énergie et intensité différente si besoin

Pulsation en α



PLAN DE L'EXPOSE:

LES GRANDES VOIES DE PRODUCTION

1. Les générateurs; Le système Mo-99 / Tc-99m
2. Production par transmutation (réaction nucléaire)

CAS DE L'AT-211; DE LA PRODUCTION AU CONDITIONNEMENT

Astato (grec) instable

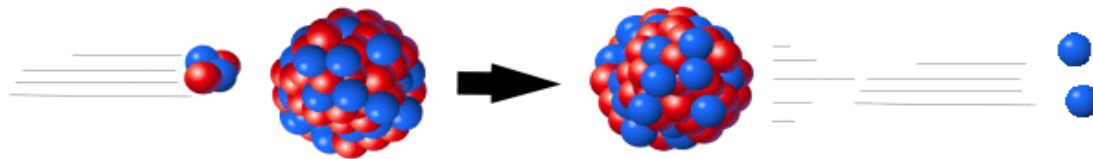
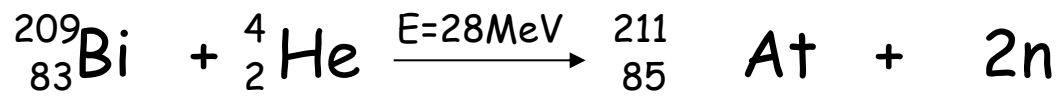


En 1940, Dale R. Corson, Kenneth R. Mackenzie and Emilio Segrè ont synthétisé l'isotope ^{211}At en bombardant du Bismuth avec des particules α .

CLASSIFICATION PERIODIQUE DES ELEMENTS

numéro atomique — 87 — 223	— masse atomique en g/mol —		He
symbole — Fr		— électronégativité —	
0,7		Fr	
Francium			
			B C N O F Ne
			Al Si P S Cl Ar
			K Ca Sc Ti V Cr Mn Fe Co Ni Cu Zn Ga Ge As Se Br Kr
			Rb Sr Y Zr Nb Mo Tc Ru Rh Pd Ag Cd In Sn Sb Te I Xe
			Cs Ba La Hf Ta W Re Os Ir Pt Au Hg Tl Pb Bi Po At Rn
			Fr Ra Ac
VI			Ce Pr Nd Pm Sm Eu Gd Tb Dy Ho Er Tm Yb Lu
VII			Th Pa U Np Pu Am Cm Bk Cf Es Fm Md No Lr

Il s'agit d'un radioélément: étude limitée dans le temps (~ 3 jours) et en concentration (10^{-13} - 10^{-15} M)

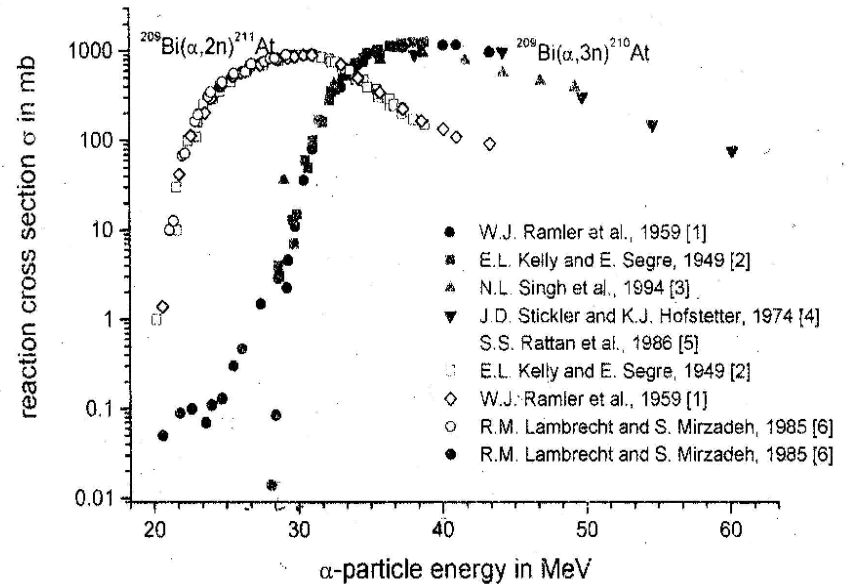


Probabilité de réaction
(Section efficace, σ (barn))
- 1barn= 10^{-24}cm^2)

Nb particules incidentes
Nb particules incidentes

Activité: $A(t) = \sigma(E) \cdot N_{\text{cible}} \cdot \phi_{\text{proj}} (1 - e^{-\lambda t})$

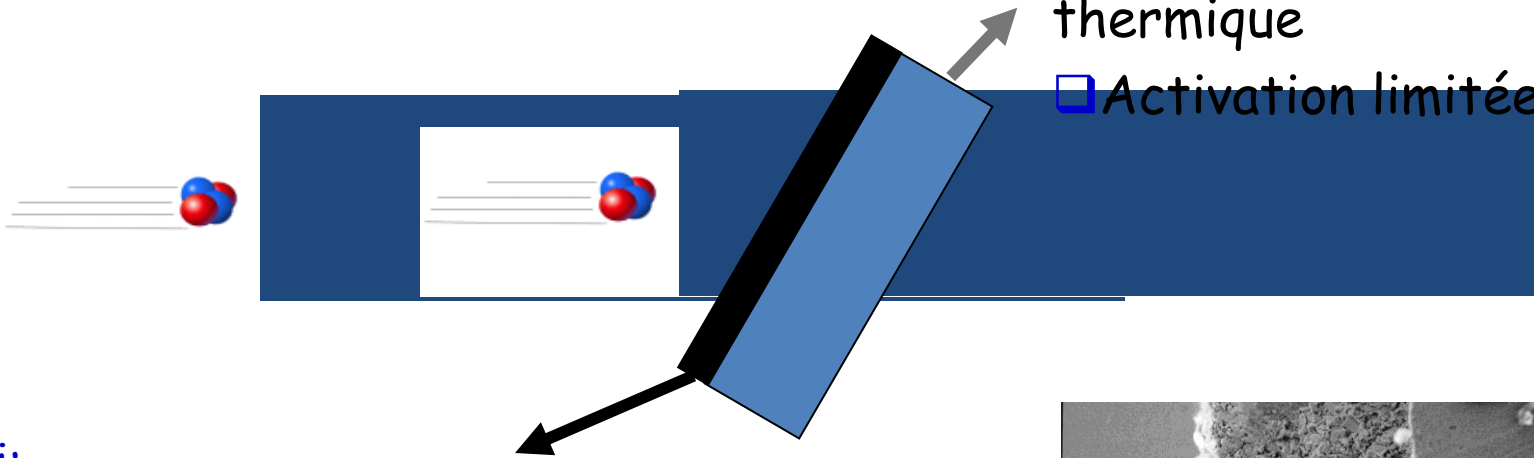
Nb de noyaux cibles;
Enrichissement de la cible



Les cibles

Support (Cu, Al, céramique):

- ☐ Bonne tenue du dépôt de Bi
- ☐ Bonne conductivité thermique
- ☐ Activation limitée



Bi:

Critère majeur: l'épaisseur qui est fonction de l'angle d'irradiation

- ☐ Electrochimie ($\sim 50\mu\text{m}$)
- ☐ Fusion + traitement mécanique ($>100\mu\text{m}$)
- ☐ Dépôt sous vide ($\sim 50\mu\text{m}$) (voie choisie à Arronax).

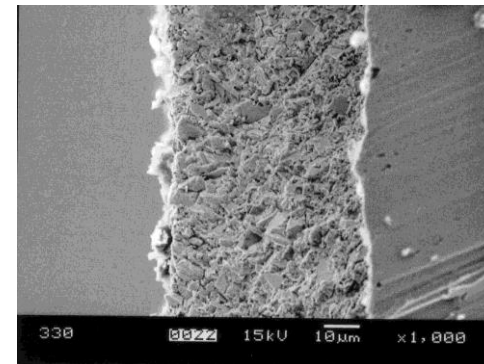
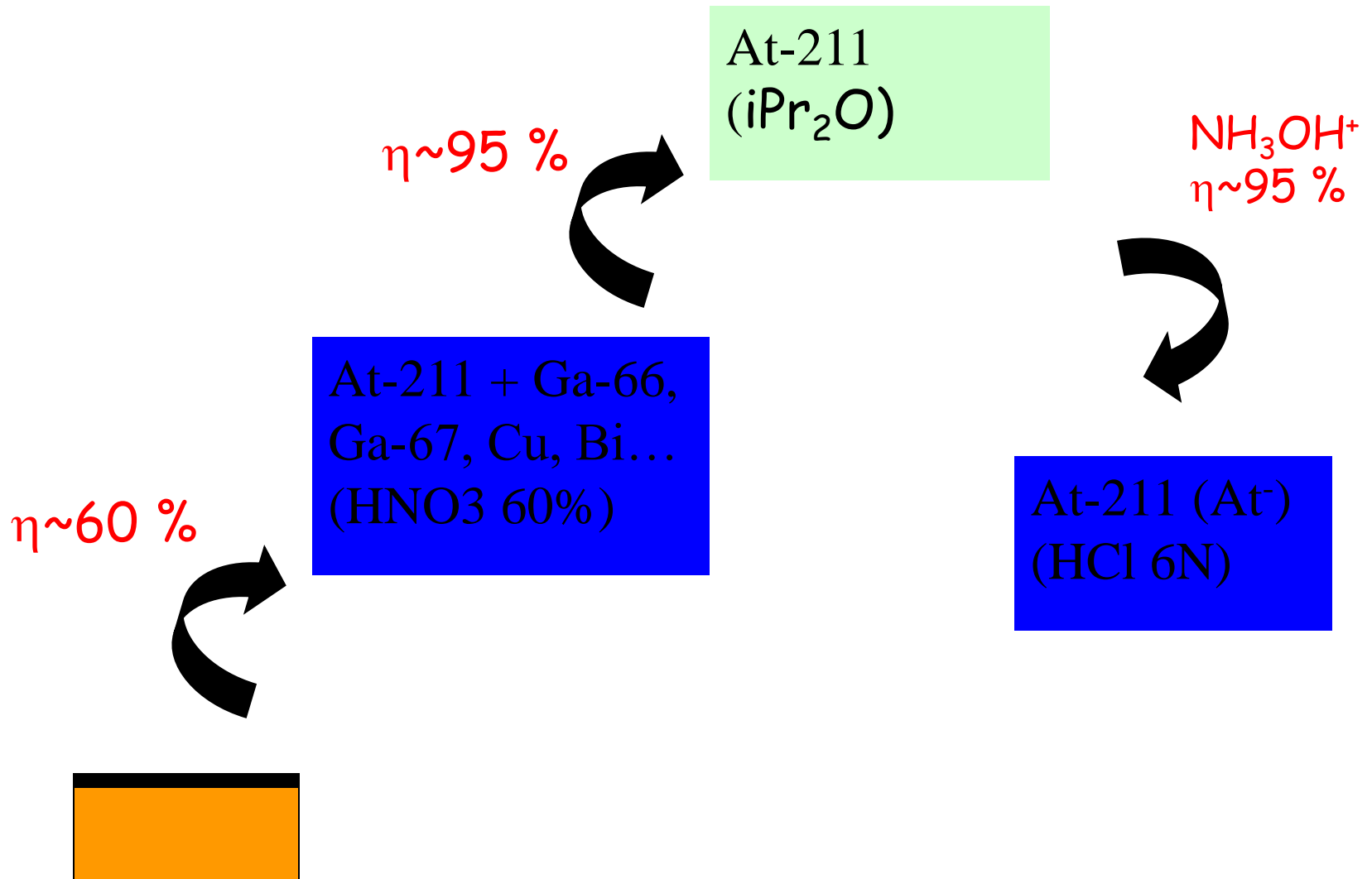


Photo MEB (P. Janvier, CEISAM)

Critères à considérer...

- Le rendement
- Le degré de pureté
- Rapidité et simplicité
- Automatisation
- Conditionnement

La voie humide



La voie sèche (voie choisie à ARRONAX)

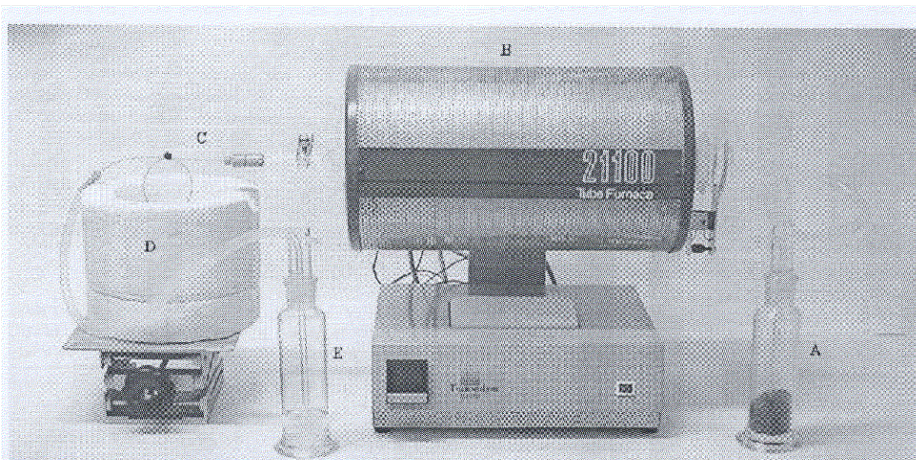
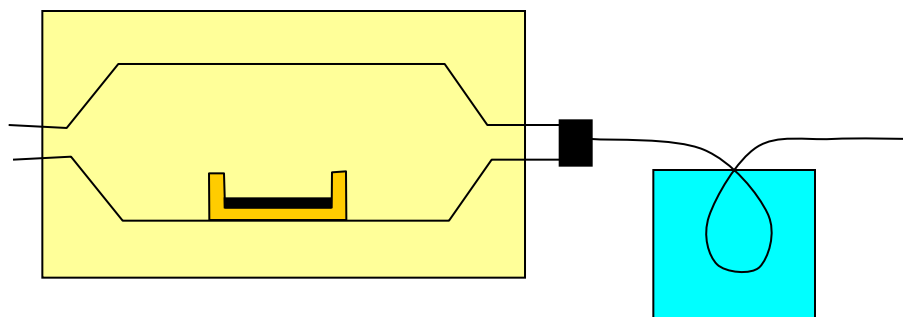
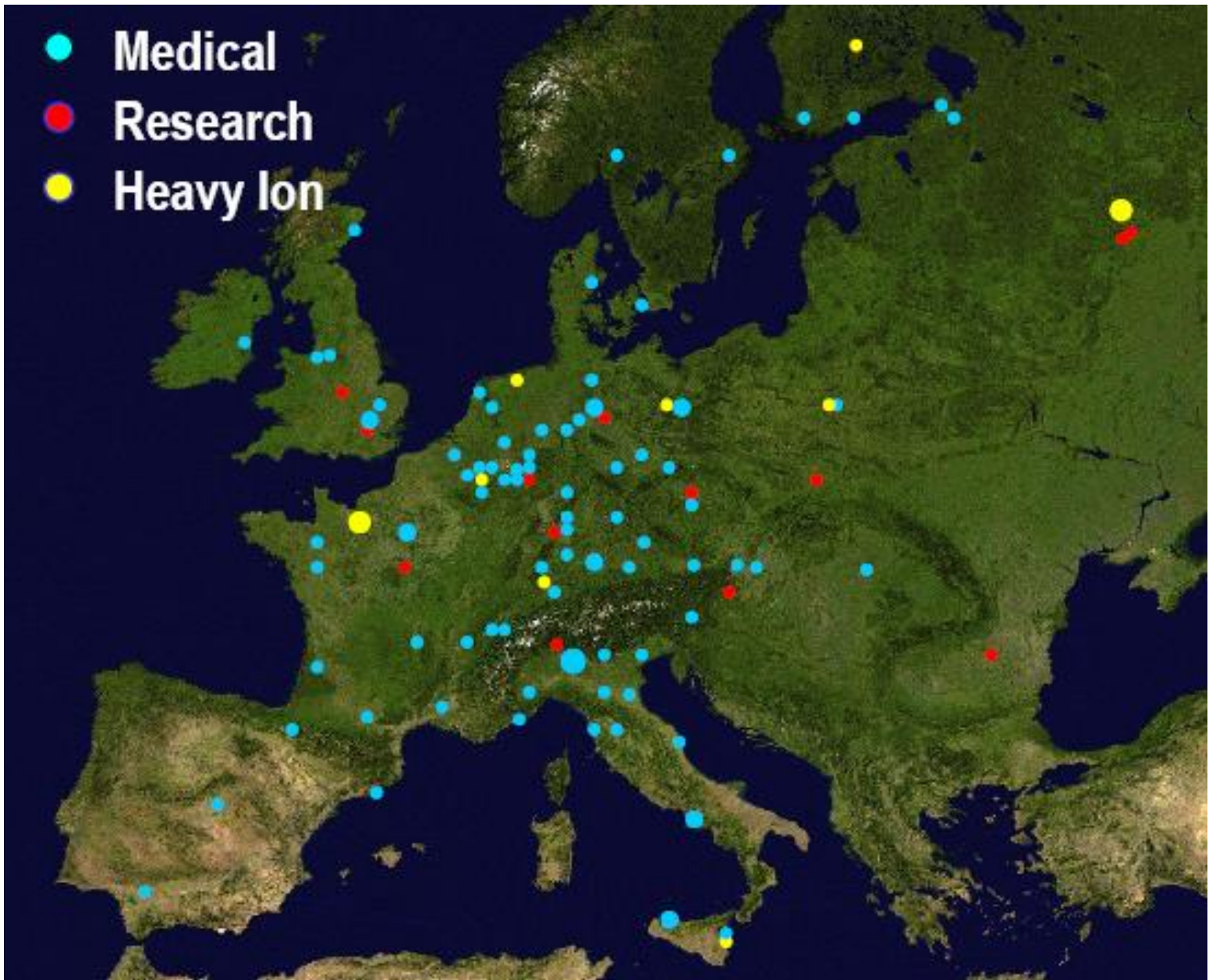


Fig. 1. Distillation apparatus for isolation of ^{211}At from irradiated ^{209}Bi target: (a) gas-wash bottle with SicapentTM, (b) tube furnace with quartz still; (c) PEEK-capillary trap; (d) dry-ice ethanol reservoir; (e) gas-wash bottle with 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$.



- Medical
- Research
- Heavy Ion



LES TROIS TYPES D'IMAGERIE

L'imagerie médicale conventionnelle = **imagerie anatomique** dont l'objectif est d'obtenir des informations sur la STRUCTURE des organes, leur forme, leurs limites, et dans certains cas leur contenu

Les techniques d'**imagerie fonctionnelle** s'intéresseront à la FONCTION des organes, des tissus ou des cellules, c'est-à-dire à leur METABOLISME.

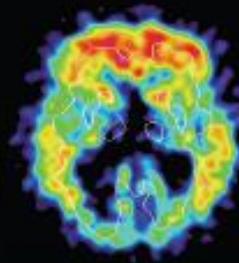
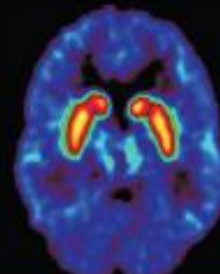
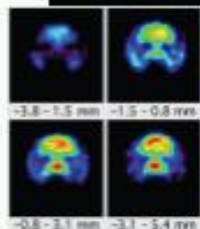
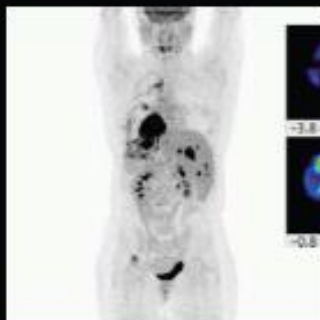
Une nouvelle imagerie émergente: l'**imagerie moléculaire**. L'imagerie moléculaire permet, sur les organismes vivants, de visualiser les molécules présentes à l'intérieur des cellules et leur rôle dans le fonctionnement cellulaire, jusqu'au niveau du génome. L'évaluation de l'action des médicaments *in vivo* est notamment la clé du développement de thérapies ciblées et personnalisées des cancers.

IMAGERIE ANATOMIQUE



IMAGERIE PAR RAYONS X (CT, DXA)

IMAGERIE FONCTIONNELLE



IMAGERIE ISOTOPIQUE (TEP, TEMP)

IMAGERIE MOLÉCULAIRE

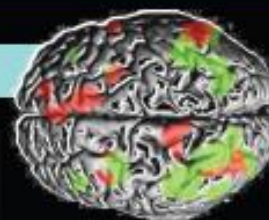
mL, pMOL

IRM FONCTIONNELLE



μL, mMOL-μMOL

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)



SPECTROSCOPIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (SRM)

IMAGERIE ULTRASONORE



IMAGERIE OPTIQUE (FMT, FRT, BIOLUMINESCENCE, OCT, MICROSCOPIE 2-PHOTONS)

STRUCTURE

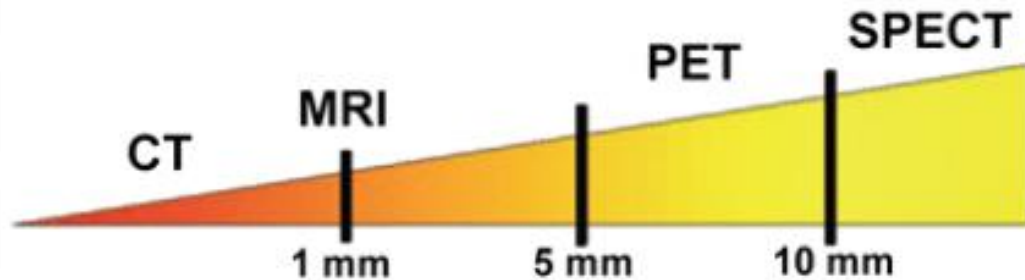
MÉCANISME

CIBLE

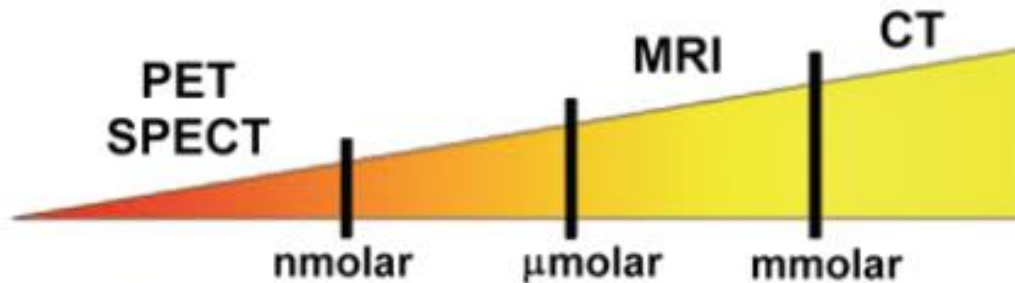
MACROSCOPIQUE

MICROSCOPIQUE

Spatial Resolution of Imaging



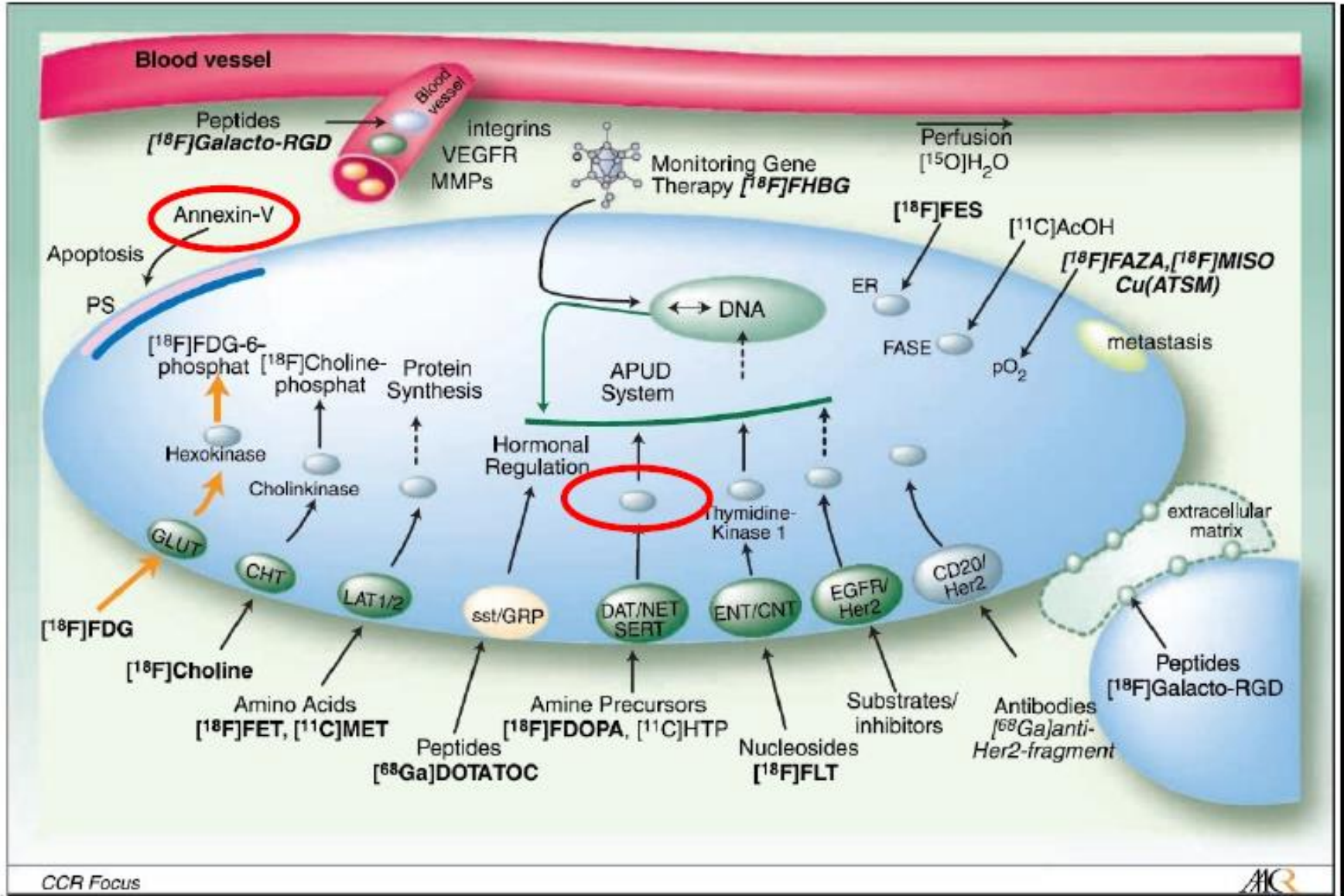
Sensitivity for Contrast Agent Detection



L'utilisation de traceurs radioactifs:

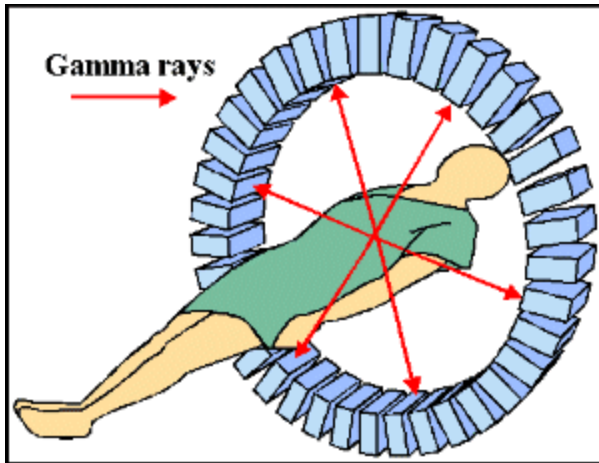
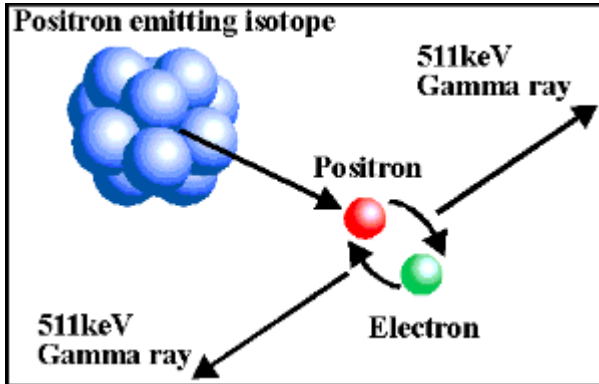
- Quantité sub-pharmacologique
- Etude / suivi des processus biologiques au niveau moléculaire sans perturbations

Cibles cellulaires du cancer



LA TEP

résolution spatiale : entre 6 et 8 mm
sensibilité (~ 0.1 %)
Dose ~ 200 MBq

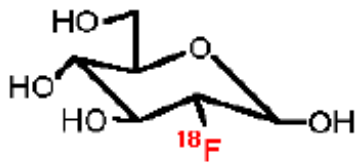


Un prototype de caméra à positon

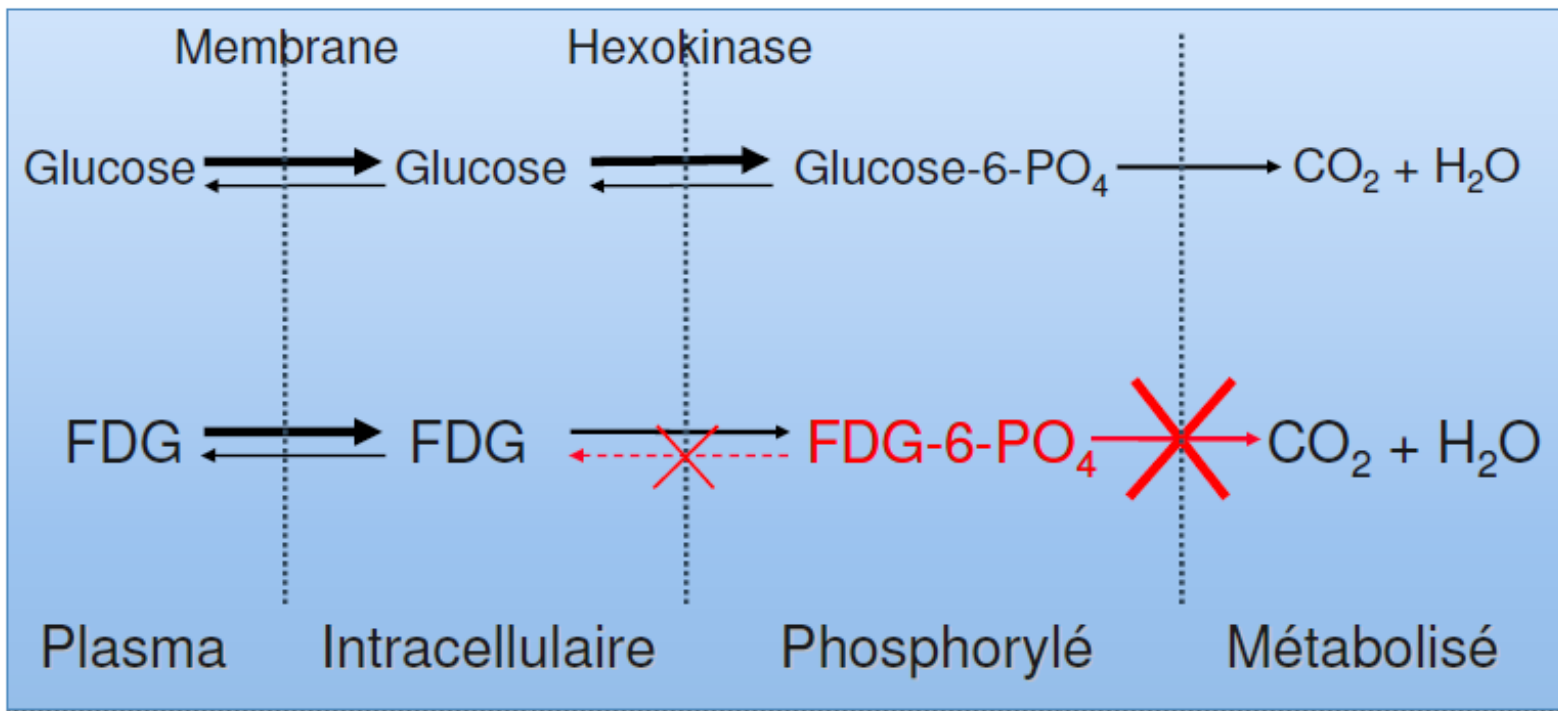


Prototype développé en 1983 par le Laboratoire d'électronique, de technologie et d'instrumentation (LETI - CEA).

Les domaine de choix concerné: la Cancérologie:
localisation des tumeurs avec le FDG: le sucre marqué
au F-18 est consommé de manière plus importante par
les cellules tumorales

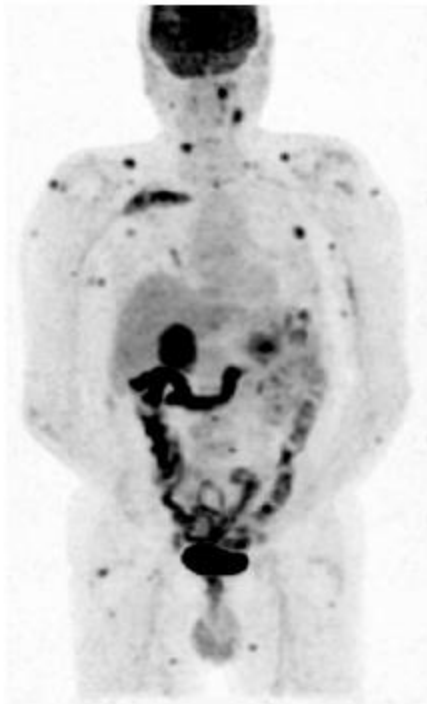


Analogue du glucose, avec haute affinité pour les
transporteurs de glucose (Glut1-6) et l'hexokinase

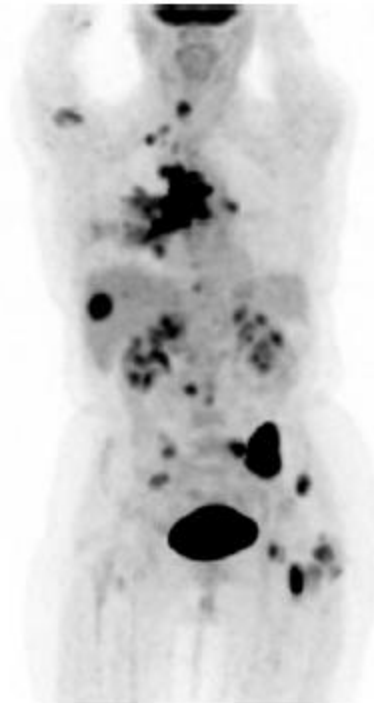


Diagnostic du cancer au ^{18}F FDG

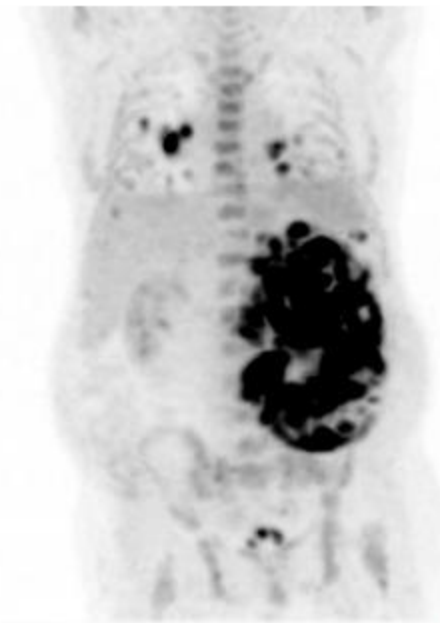
Mélanome



Sein



Rein

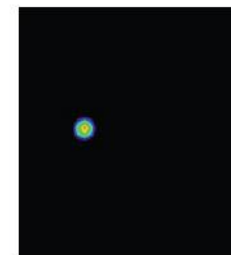
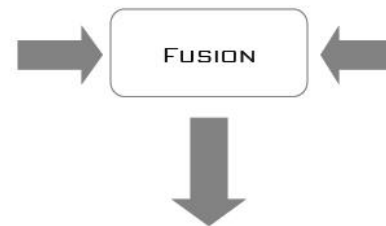




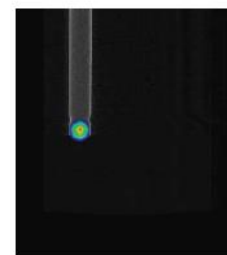
Les images fonctionnelles et anatomiques sont complémentaires



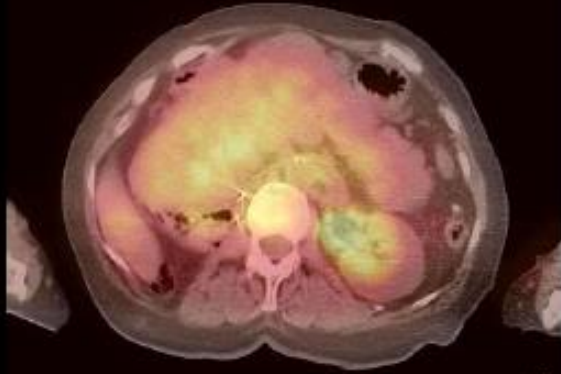
ANATOMIE



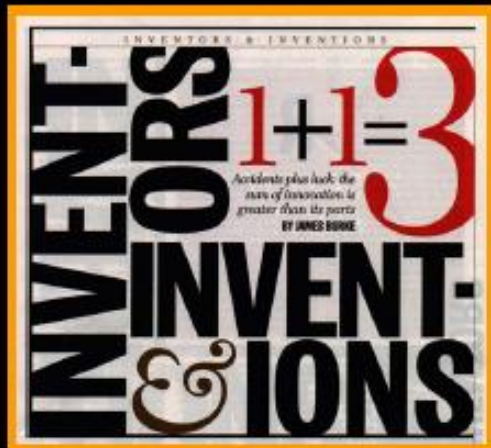
FONCTION



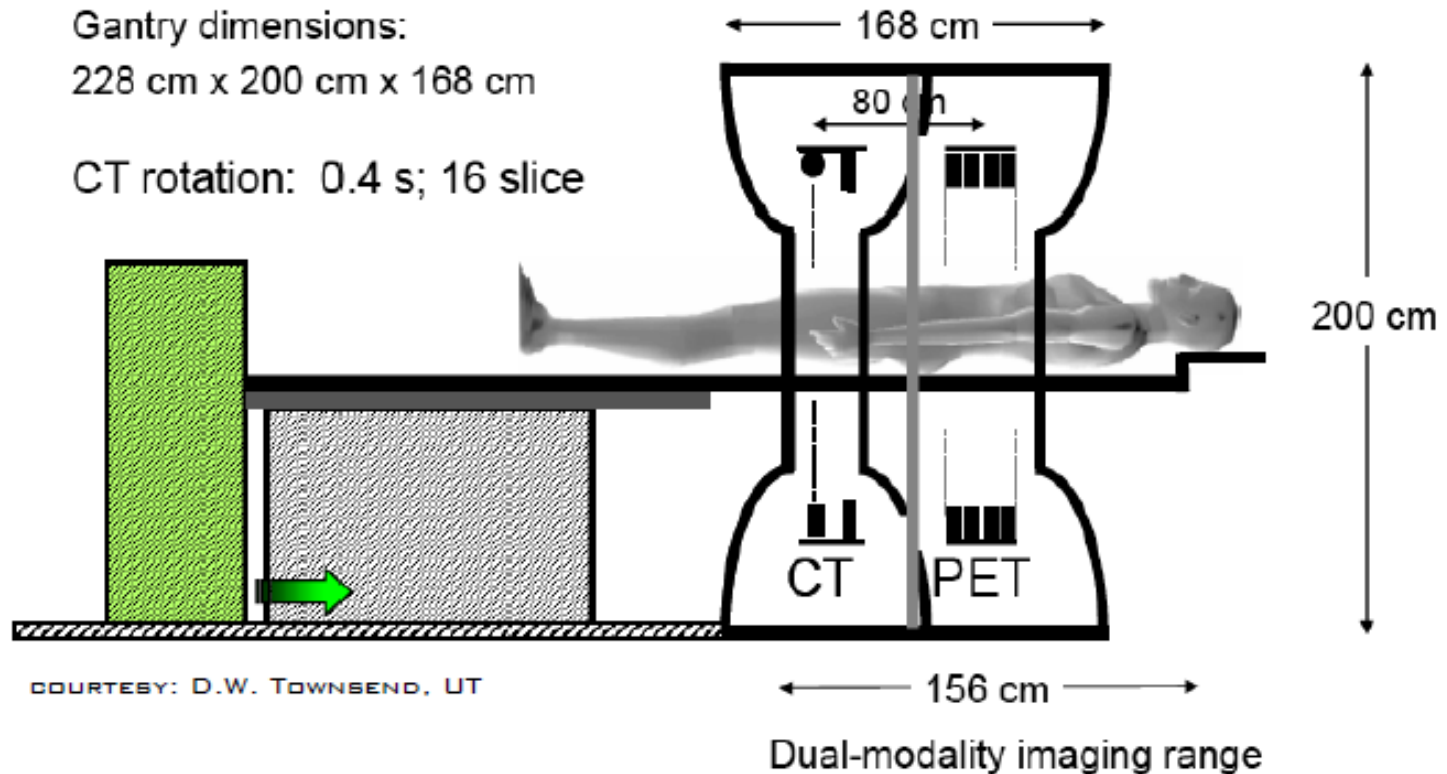
IMAGERIE HYBRIDE



TIME MAGAZINE DEC 2000



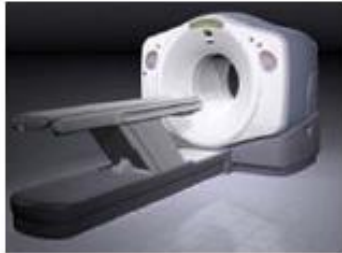
DESIGN TYPIQUE D'UNE CAMÉRA TEP/CT HYBRIDE



2001 : 1^{ER} SCANNER TEP/CT COMMERCIAL INSTALLÉ À ZURICH PAR GENERAL ELECTRIC

2005 : > 650 SCANNERS TEP/CT SCANNERS INSTALLÉS, 95% VENTES TEP

CAMÉRAS TEP/CT HYBRIDES - ÉTAT-DE-L'ART



DISCOVERY, GE



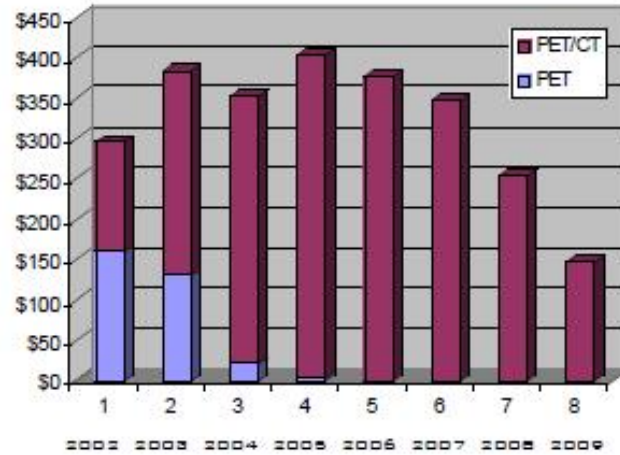
GEMINI, PHILIPS



SIEMENS



MCT



NEMA - US SHIPMENTS (\$M) TEP/CT



ANYSCAN, POZITRON TEKNIK



AQUIDUO, TOSHIBA



SCEPTREP3, HITACHI



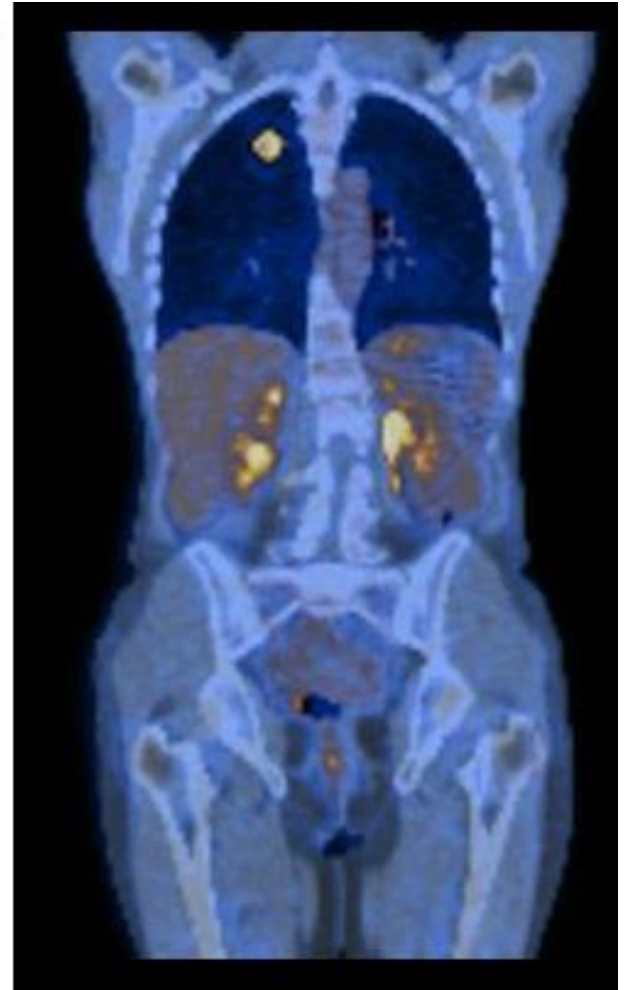
BIOGRAPH



Scanner X



TEP



superposition

LA SCINTIGRAPHIE
(tomographie par
émission de simple
photon (SPECT,
TEMP)

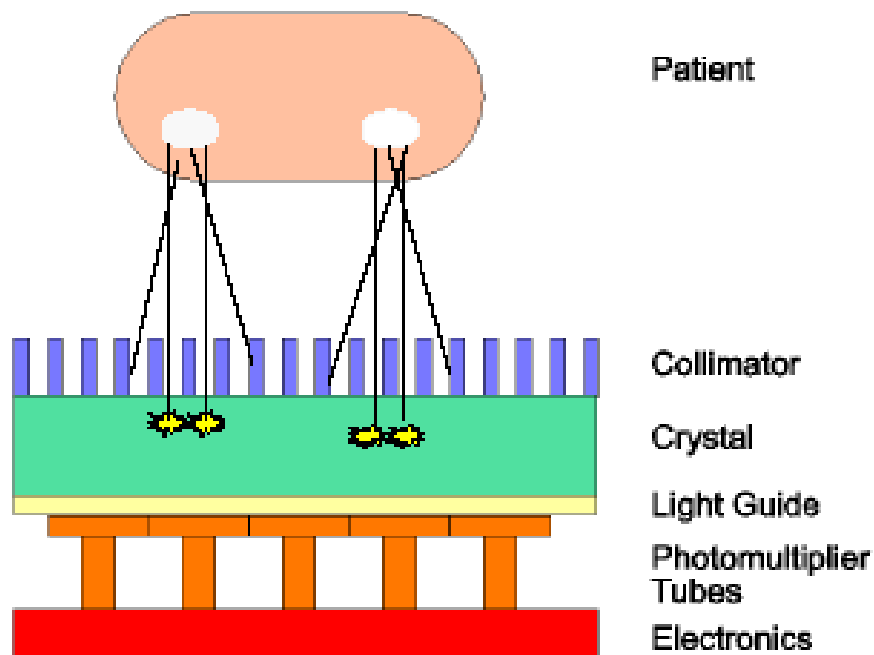
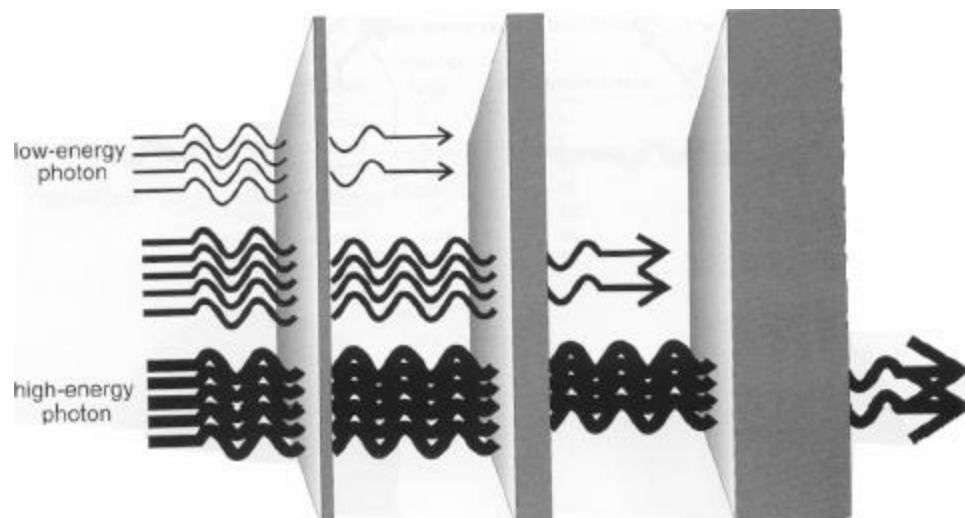
La gamma caméra



La gamma caméra permet de créer l'image scintigraphique à partir des photons gamma émis par l'organe à étudier.

Properties of an Ideal Diagnostic Radiopharmaceutical

- Types of Emission:
 - Pure Gamma Emitter: (Alpha & Beta Particles are Unimageable & Deliver High Radiation Dose.)
- Energy of Gamma Rays:
 - Ideal: 100-250 keV e.g. ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In
 - Suboptimal: <100 keV e.g. ^{201}Tl
>250 keV e.g. ^{67}Ga & ^{131}I
- Photon Abundance.
 - Should be high to minimize imaging time



Quelques applications

Au niveau du cœur, cette technique sert à étudier le fonctionnement du muscle. Les particules radioactives ne pourront pas aller facilement vers une zone de ce muscle atteinte par un infarctus, ou par un autre défaut de vascularisation, ce qui se traduira sur l'image par un défaut de fixation radioactive.

Cette technique est également envisagée en Neurologie pour diagnostiquer les maladies conduisant à un défaut de vascularisation des tissus cérébraux

Au niveau du poumon, elle est prescrite essentiellement pour le diagnostic d'embolie pulmonaire. Une embolie est caractérisée par l'obstruction d'une artère pulmonaire, et les substances radioactives ne se fixeront pas dans la zone non vascularisée. Elle nécessite, pour être valable, des poumons exempts d'autre maladie, car l'image serait alors faussée.

En ce qui concerne l'os, la scintigraphie procède du phénomène inverse : il y aura une fixation plus importante dans les zones malades, car ce sont elles qui sont les plus vascularisées. Elle est utilisée pour le diagnostic d'une tumeur osseuse, d'une inflammation, d'une infection, voire d'une arthrose.

La scintigraphie thyroïdienne permet de diagnostiquer la plupart des maladies de la thyroïde. Elle sera demandée si l'on suspecte un hyperfonctionnement ou, à l'inverse, un hypofonctionnement de la glande, devant une augmentation de volume de cette dernière ou, enfin, pour contrôle après une opération chirurgicale sur la thyroïde. Enfin, cet examen sert pour étudier le rein et sa vascularisation, notamment après une greffe, pour dépister un rejet.

QUID DU FUTUR?

- ❑ Trouver de nouveaux vecteurs (amélioration de la spécificité)
- ❑ Utiliser l'image moléculaire pour prédire les traitements efficaces (médecine personnalisée)
- ❑ L'utilisation d'autres radionucléides (ARRONAX)
- ❑ Augmenter la résolution des images pour diagnostiquer plus tôt et limiter la dose injectée: nouveaux détecteurs, le projet TEP/ 3γ
- ❑ TEP / IRM

Problématique des cancers hormonaux

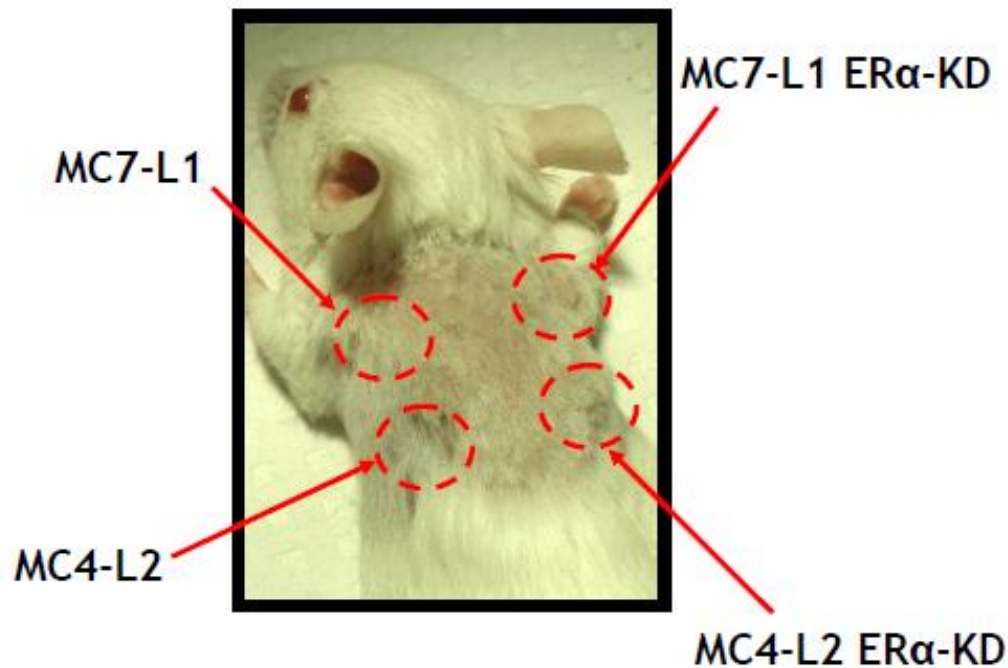
- ◆ Environ 70% des cancers du sein expriment le récepteur d'œstrogène alpha (RO+) ⇒ l'hormonothérapie est conseillée.
- ◆ Les cancers n'exprimant pas les RO sont résistants à l'hormonothérapie.
- ◆ Le statut en RO se fait par biopsie; problème lors de multiples lésions/métastases ou lorsqu'une tumeur est difficile d'accès.
- ◆ 20 à 40% des patientes dont la tumeur initiale exprimait le RO auront comme récurrence une tumeur RO négative.

⇒ Déterminer statut hormonal initial de façon non-invasive

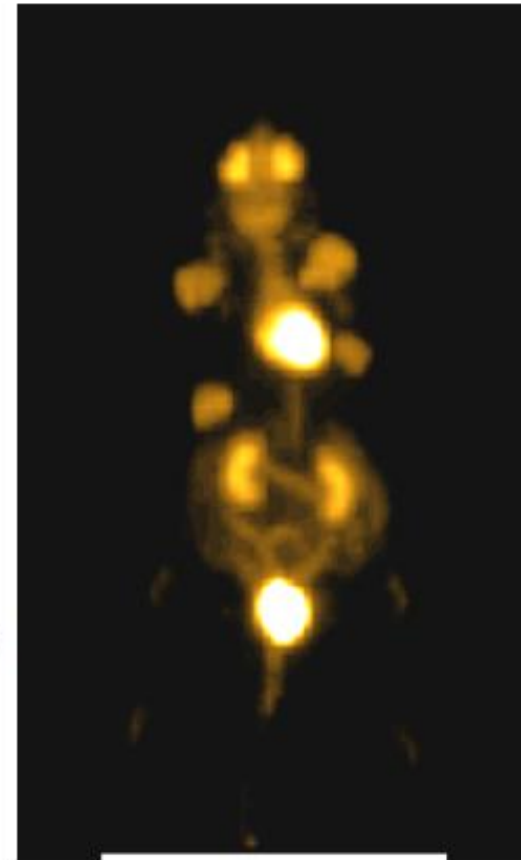
⇒ Faire le suivi en cours de traitement

Démonstration préclinique

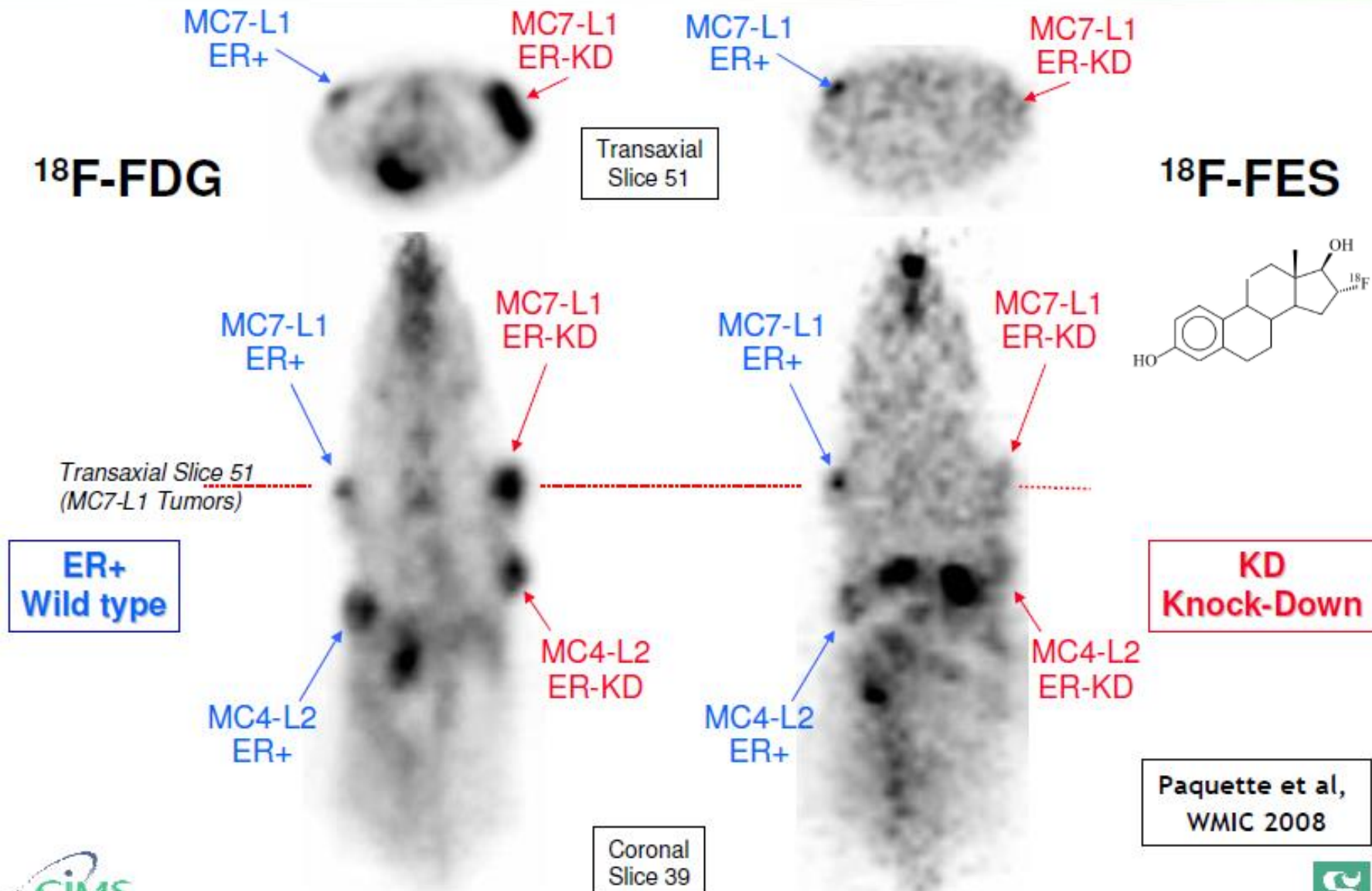
Scan ^{18}F FDG de souris



Souris 20 g
Tumeurs 3.5 - 4.5 mm diamètre



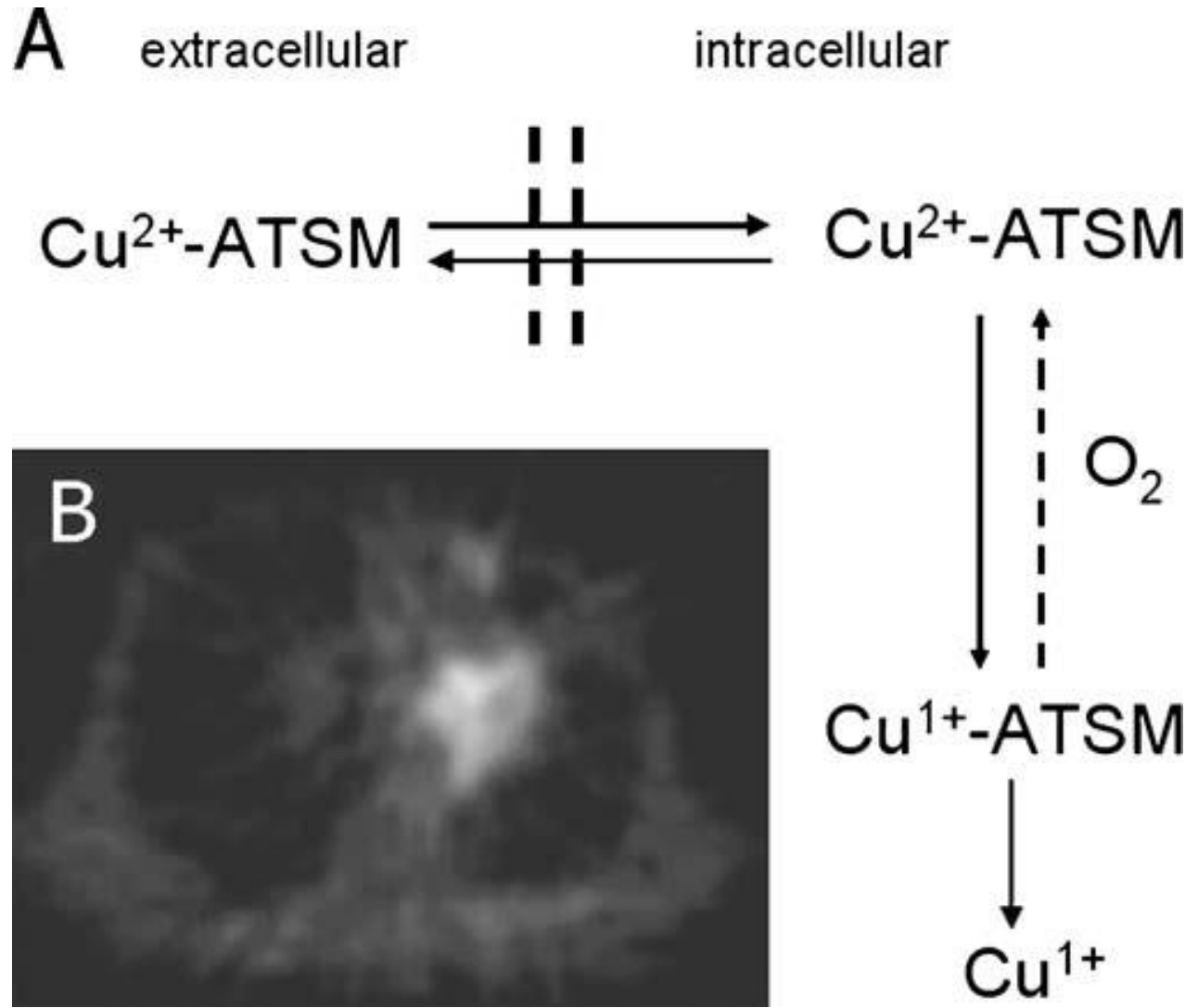
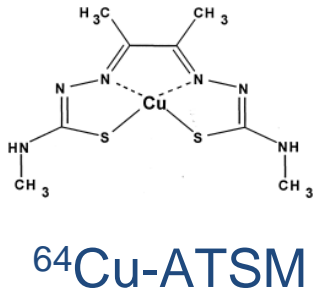
Imagerie des récepteurs hormonaux



La visualisation de l'hypoxie tumorale
intéresse les radiothérapeutes

ces zones hypoxiques sont très
rاديورésistantes, c'est-à-dire très
difficilement curables par la
radiothérapie

Imagerie de l'hypoxie, un projet à ARRONAX

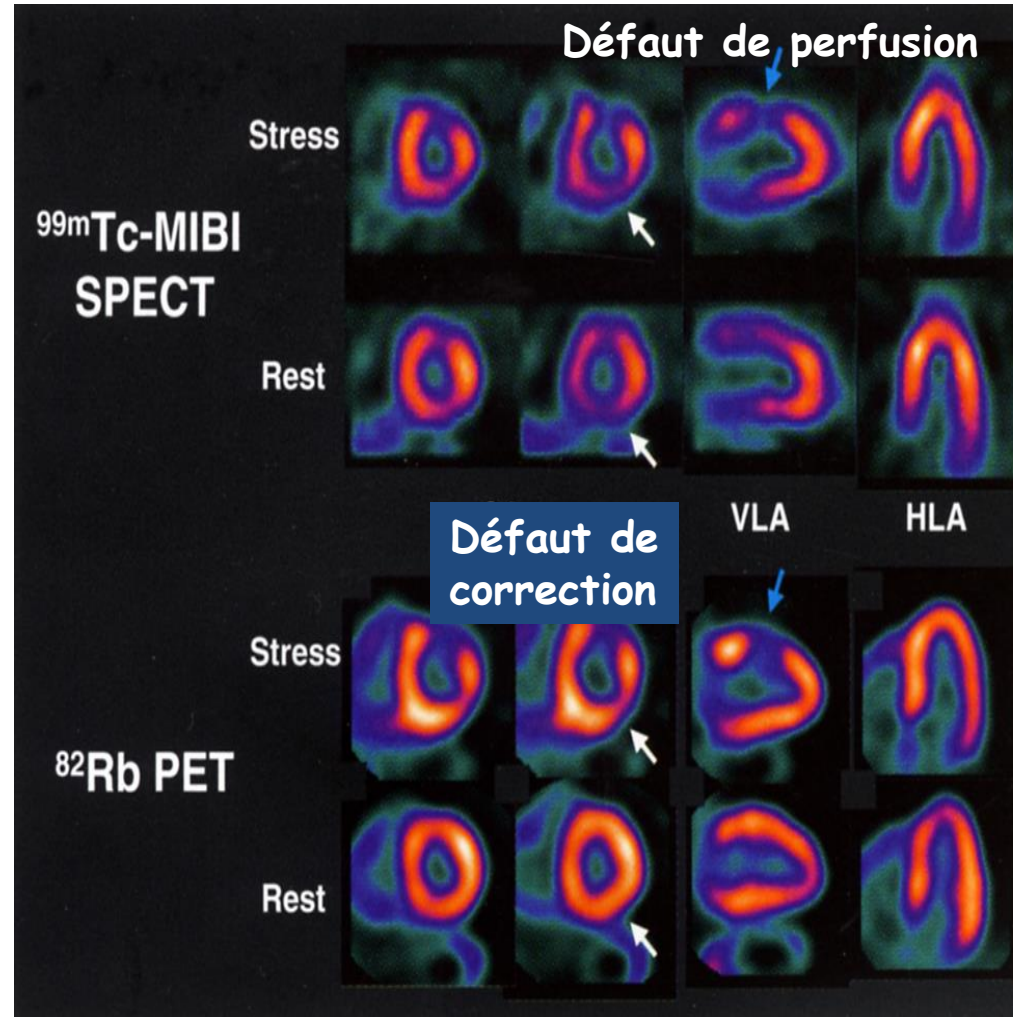


Rubidium-82 (^{82}Rb - $T_{1/2} = 1,274$ mn)

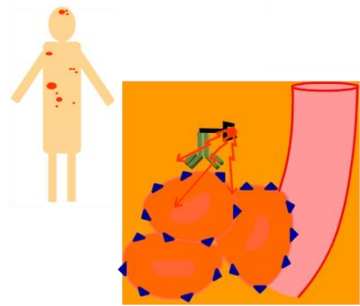
Application en **cardiologie**

Avantages:

- Meilleures corrections
- Quantification possible
- Examen plus court
- Dose au patient 2-3 fois plus faible

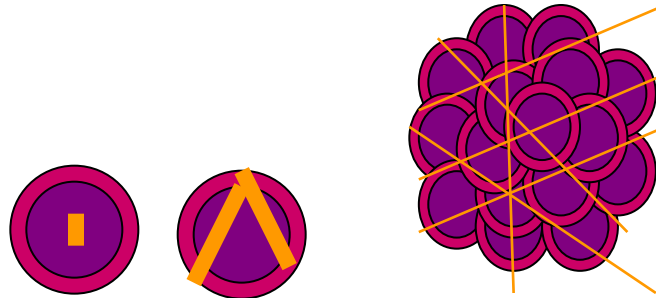


D. Le Guludec et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1709-24

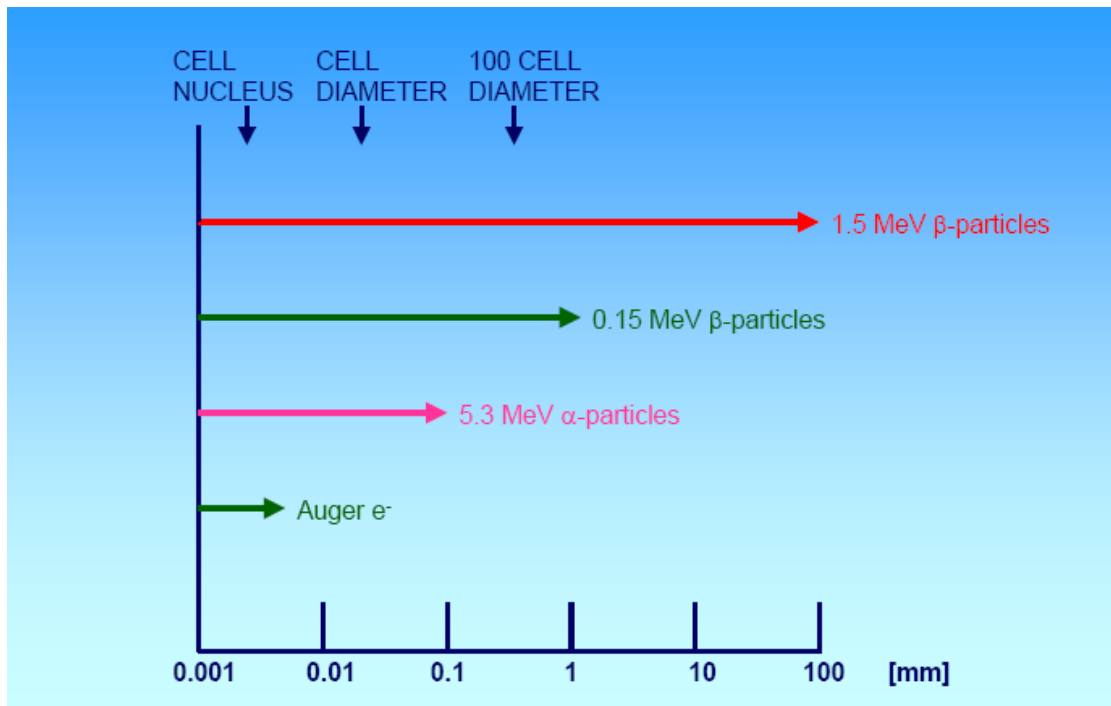


La thérapie

Principaux radiopharmaceutiques
 ^{131}I -Tositumomab **Bexxar®**
 ^{90}Y -Ibritumomab tiuxetan **Zevalin®**
 ^{90}Y ou ^{186}Re -Epratuzumab **hLL2**



RI's innovants (les « couples »)
 Cu-67 , Sc-47



La thérapie alpha ciblée

- ❑ Toxicité importante : permet de détruire les tumeurs résistantes aux rayonnements $\gamma + \beta$ ou à la chimiothérapie !
- ❑ TEL important : cible idéale = cellules ou petites masses tumorales (micro-métastases). Objectif détruire les dernières cellules résiduelles responsables des rechutes et des décès
- ❑ Une cible de choix: les cellules souches

Alpharadin, le premier médicament « alpha »

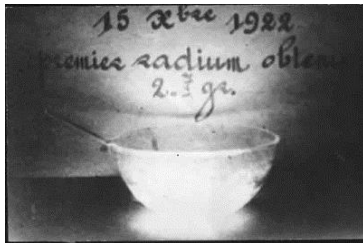
Nom de vente: Xofigo®

Administration: RaCl_2

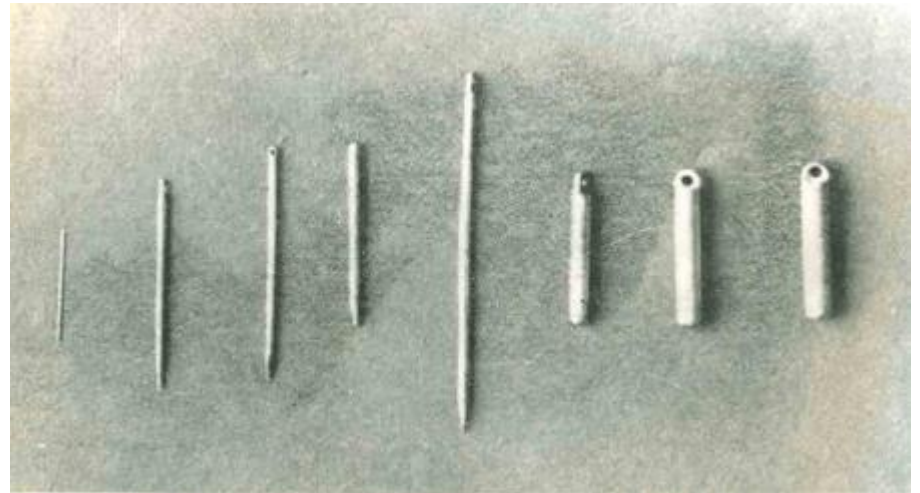
Traitement: les métastases osseuses (cancer de la prostate résistant à la castration): principale cause de morbidité

Pourquoi ce ciblage intrinsèque?

il forme des complexes avec l'hydroxyapatite, un constituant des os, dans les zones de fort renouvellement osseux, telles que les métastases osseuses



La radiumthérapie (ou Curiethérapie) a été testée sur de nombreuses maladies incurables de l'époque (cancer, tuberculose...) (Ra-226, 1600 ans)



Radio-isotopes candidats

Candidats potentiels*	Temps de demi-vie	Energie α en MeV
^{212}Bi	60 min	6,207
^{225}Ac	10 jrs	5,935
^{213}Bi	45,6 min	5,982
^{223}Ra	11,4 jrs	5,979
^{256}Fm	20,1 h	7,027
^{211}At	7,21 h	5,982



AREVA (Th-232)

ITU, Karlsruhe

CEMHTI /
ARRONAX

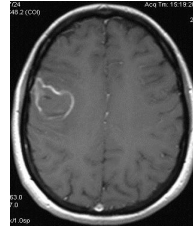
Objectif: utilisé At-211 dans le premier essai clinique de thérapie alpha ciblée (myélome multiple et cancer métastatique de la prostate cancer)



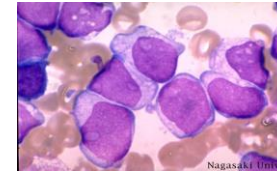
Melanoma Phase I
(Sydney)



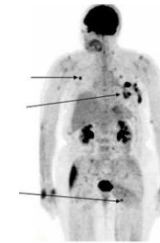
Brain tumors
(Neuromed)



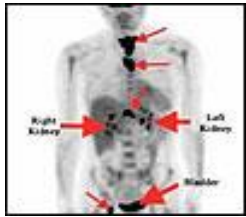
Glioma Phase I
(Basel)



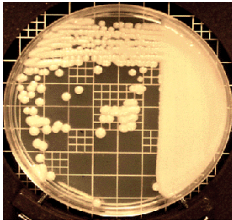
Leukemia phase I/II
(New York)



NHL Phase I
(Heidelberg, Düsseldorf)



Breast Cancer
(Baltimore)



Cryptococcus neoformans
Yeast extract glucose agar

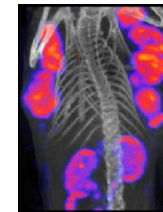
Infectious diseases
(New York)



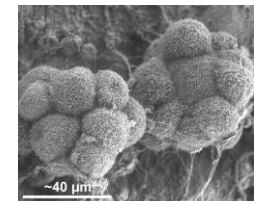
Multiple myeloma
(Nantes)



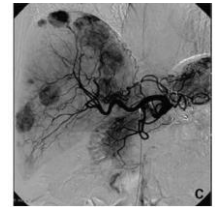
Bladder carcinoma
(Munich)



Folates
(PSI Villigen)



Ovarian Cancer
(Gothenburg)

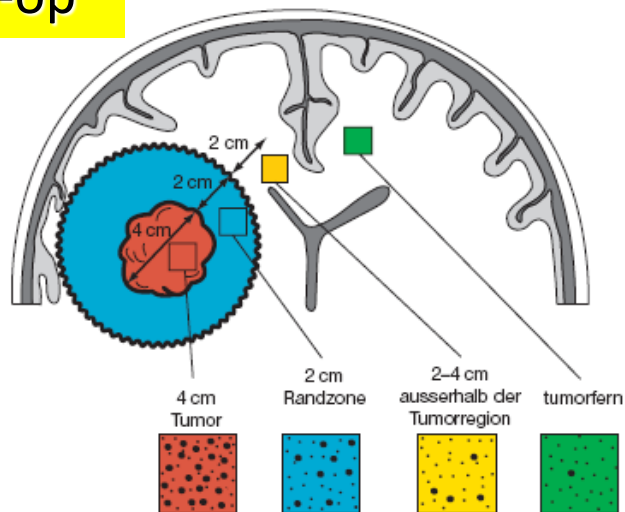


Neuroendocrine Tumors
(Heidelberg, Mainz, Rotterdam)

ITU Bi-213

Le gliome, un type de tumeur maligne du cerveau

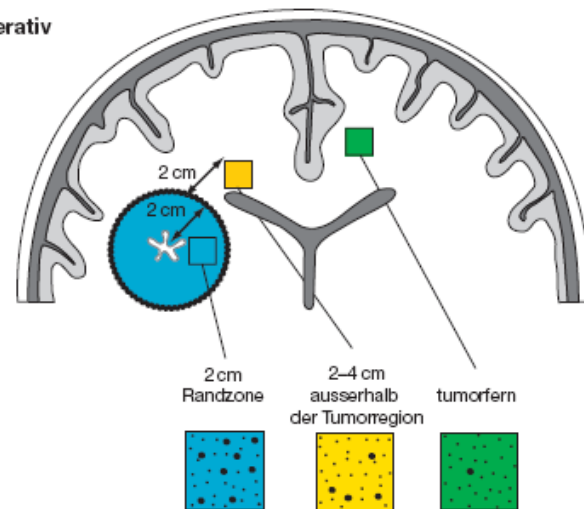
pre-op



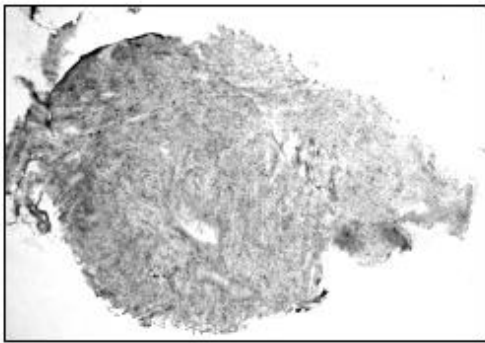
Chirurgie

post-op

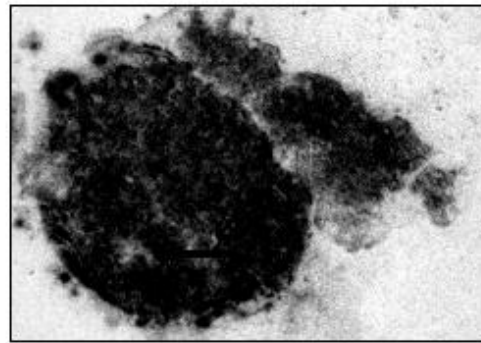
Postoperativ



Consistent NK 1-receptor overexpression in gliomas



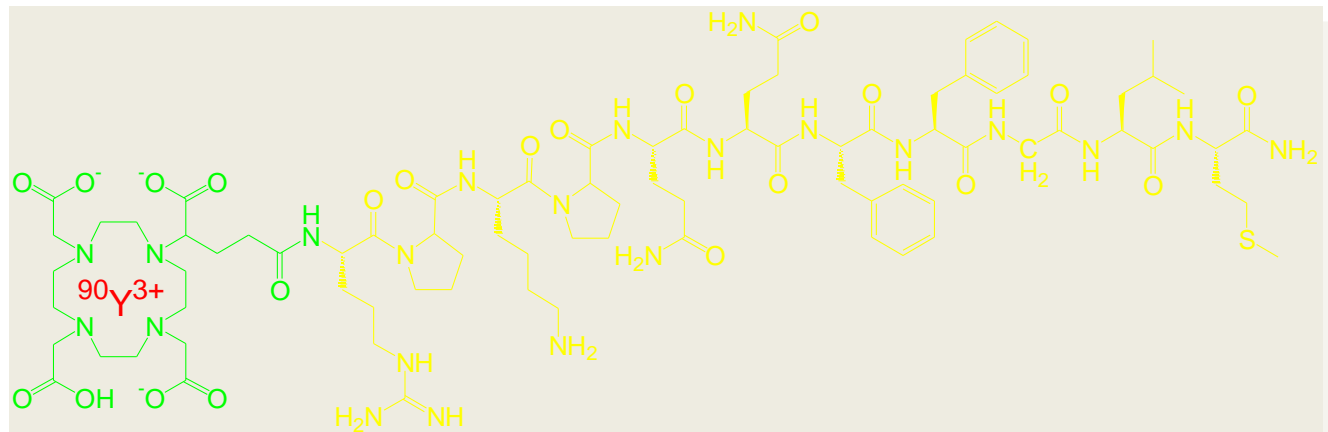
HE-staining

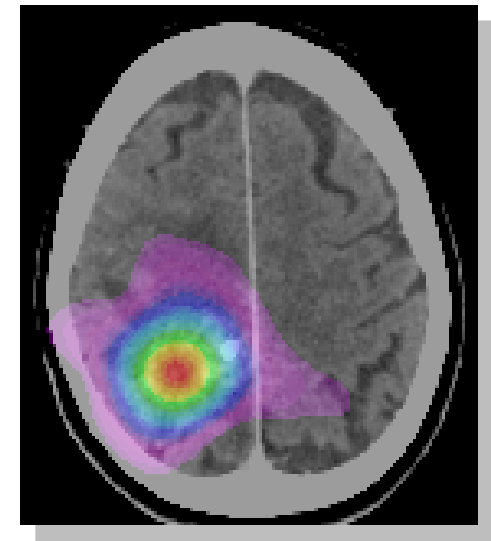
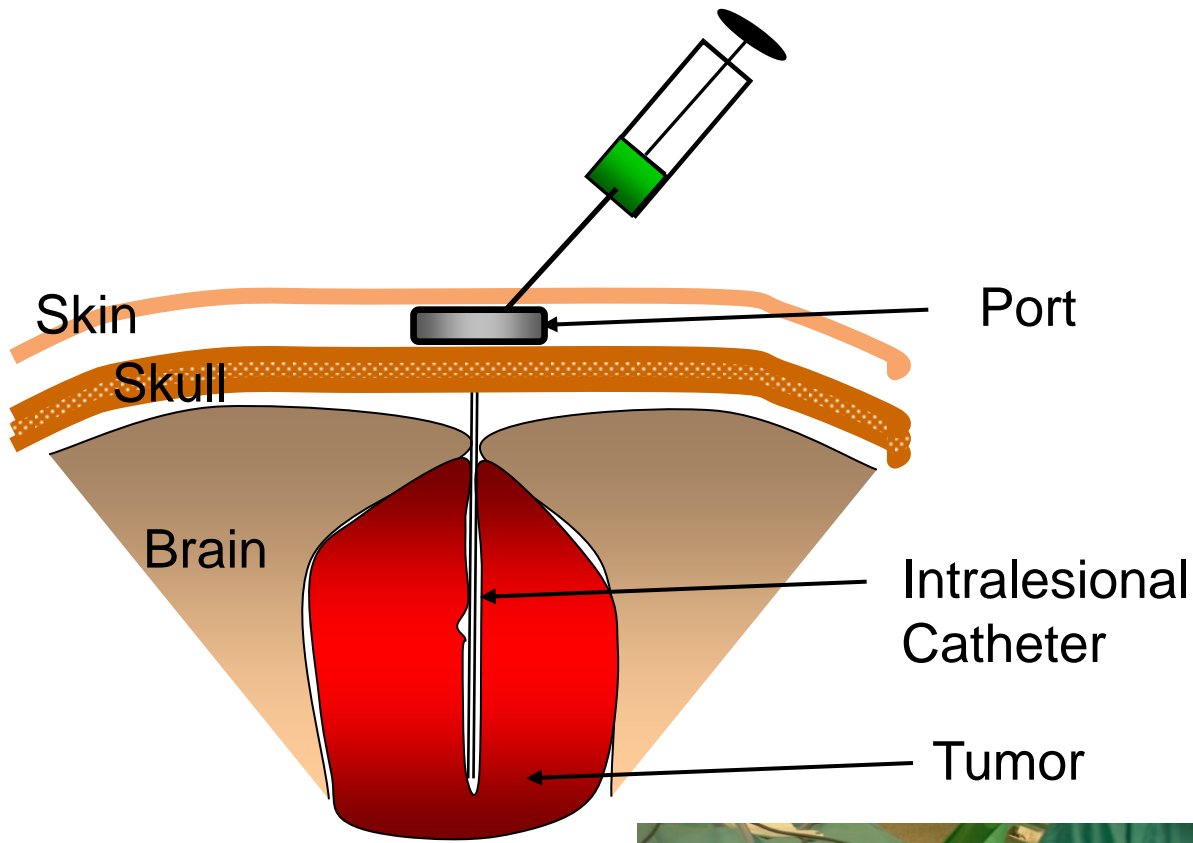


Substance P

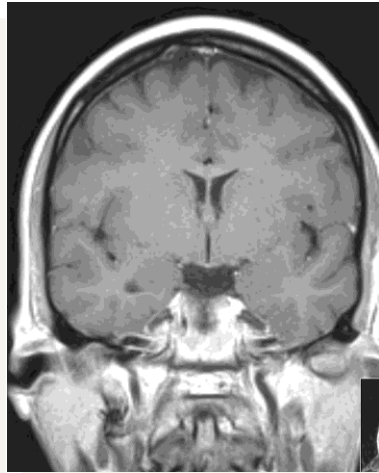
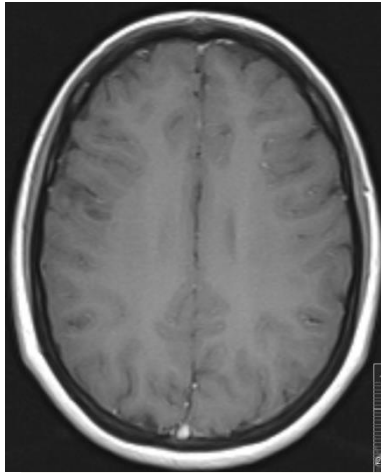


Control



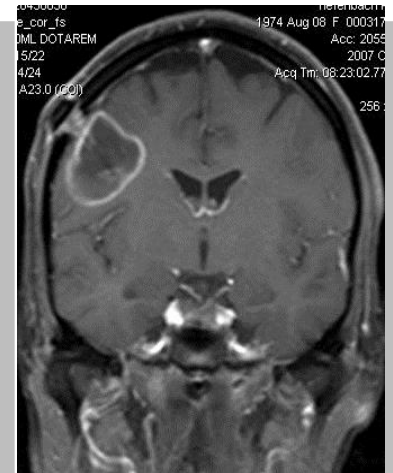
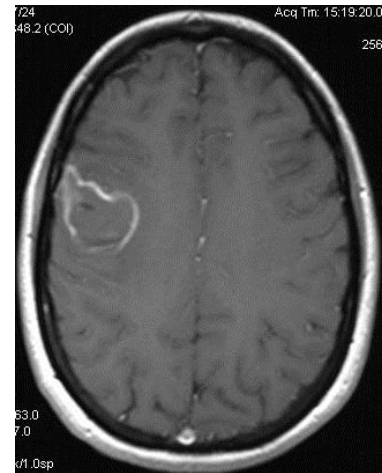
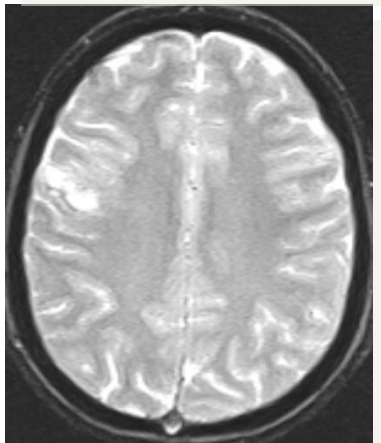


34 years old, female, unspecific symptoms (headache, fatigue)



Initial MRI 8/2007

Therapy:
50mCi [^{213}Bi]-
DOTAGA
Substance P



MRI 10/2007

