

International symposium on recent advances in brain
computer tomography.

Bordeaux, France, September 20 - 22, 1979.

CEA - CONF 4951

TOMOGRAPHIE PAR POSITRONS : METHODOLOGIE ET APPLICATIONS

C. KELLERSHOHN & D. COMAR

Service Hospitalier Frédéric Joliot

Département de biologie, C.E.A. 91406 ORSAY

INIS

Alors que la tomographie gamma ("single photon") apporte une dimension nouvelle et fructueuse à la médecine nucléaire classique, la tomographie par positrons rend possible une approche originale de l'analyse "in vivo" des processus biologiques et physiologiques fondamentaux.

Toutes deux ont pour objet essentiel la représentation en coupes de la distribution d'un indicateur radioactif injecté dans l'organisme et apportent par rapport aux détecteurs classiques (caméras gamma et scintigraphes) une précision bien supérieure dans la localisation.

On peut présenter schématiquement les caractéristiques de ces deux méthodes en comparant leurs avantages et inconvénients respectifs.

TOMOGRAPHIE GAMMA

Avantages :

- Elle offre la possibilité de pratiquer des études en double isotope..
- L'investissement est peu important : En effet une caméra gamma conventionnelle peut-être convertie en tomographe si on lui associe un système de rotation autour de l'organisme.
- Peut-être utilisée avec tous les produits radiopharmaceutiques commerciaux particulièrement ceux marqués au ^{99m}Tc .
- Permet la réalisation d'images dans les plans transverses, longitudinaux et sagittaux, ainsi que le choix de l'épaisseur de la coupe.

Inconvénients :

- N'est adaptée qu'à la détection de rayonnement gamma de faible énergie (80 à 300 KeV) d'où limitation dans le choix des indicateurs.
- Réponse de la caméra variable avec la profondeur et difficulté de pratiquer une correction de l'atténuation du rayonnement dans l'épaisseur de l'organe. En conséquence les mesures quantitatives sont peu précises.
- Lenteur de l'acquisition en raison du mouvement de rotation de la caméra. Les études cinétiques rapides sont difficiles à envisager.

TOMOGRAPHIE PAR POSITRONS

Avantages :

- Indépendance de la réponse des détecteurs avec la profondeur, correction d'atténuation précise d'où mesures quantitatives possibles.
- Se prête particulièrement bien à la détection des émetteurs de positrons isotopes des éléments fondamentaux des molécules organiques (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O).

Inconvénients :

- Impossibilité de pratiquer des études en double isotope.
- Investissement important si l'on veut profiter de l'avantage cité en dernier, car il suppose la présence, à proximité de la caméra, d'un accélérateur de particules et d'un laboratoire de chimie.

Il apparaît, à l'issue de cette comparaison, que l'intérêt essentiel de la tomographie par positrons, dont la méthodologie et les applications font l'objet de cet exposé, réside essentiellement dans sa capacité unique de permettre l'étude quantitative de phénomènes métaboliques. Cependant, pour que cette possibilité soit utilisée à plein, il est indispensable de lui associer les moyens onéreux nécessaires à la fabrication des produits radiopharmaceutiques convenables.

A) METHODOLOGIE

Nous envisagerons successivement :

- Le mode de fabrication des radioéléments émetteurs de positrons.
- La préparation des produits radiopharmaceutiques.
- Les appareils de détection.

I) Production des radioéléments émetteurs de positrons

Bien que ces radioéléments soient très nombreux (environ 40 % de la totalité des radionuclides) seuls une quinzaine sont susceptibles d'être utilisés en médecine.

Si l'on prend, comme critère de classement, la disponibilité, pour le médecin, de ces radioéléments, on peut considérer trois catégories :

- Ceux qui supposent la présence d'un accélérateur de particules (généralement un cyclotron) dans l'hôpital.
Il s'agit principalement de trois radioisotopes d'éléments majeurs des composés organiques (^{11}C , ^{15}O , ^{13}N) mais également de ^{19}Ne , ^{140}Ba , ^{77}Kr .
- Les émetteurs de positrons dont la période ou le mode de production sont tels qu'ils peuvent être distribués à une distance pour laquelle le temps de transport est compris entre 2 et 6 heures. Il s'agit essentiellement de ^{18}F , ^{73}Se , ^{52}Fe , ^{62}Cu .
- Enfin, les émetteurs de positrons qui peuvent être disponibles n'importe où, certains parce qu'ils ont une période égale ou supérieure à 12 heures (^{64}Cu , ^{76}Br , ^{71}As).
Les autres, quoiqu'ayant une période plus courte, sont issus de générateurs isotopiques de longue période (^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{128}Cs ...).
Le choix de l'accélérateur de particules tiendra compte des

radioéléments que l'on désire fabriquer, en particulier de leur période, de leur numéro atomique (barrière de potentiel) de la réaction nucléaire choisie et de sa section efficace. Ainsi, les radioisotopes ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , et ^{18}F , tous de Z peu élevé et de courte période, peuvent être produits, avec un bon rendement, avec des particules chargées de faible énergie (6 MeV deutons et 10 à 12 MeV protons) accélérées dans un cyclotron de petite dimension. Par contre, la production d'éléments tels que ^{19}Ne , ^{77}Kr , ou ^{68}Ge (générateur de ^{68}Ga) suppose des particules d'énergie plus élevées (protons ou alphas de 20 à 40 MeV) et par conséquent, un investissement sensiblement plus élevé. Comptant sur un développement important des applications utilisant les isotopes du carbone de l'azote, de l'oxygène et du fluor, plusieurs sociétés industrielles proposent des cyclotrons de petite taille, autocblindés, permettant la production automatique de ces radioisotopes sous forme de composés simples (CO_2 , CO , O_2 , N_2 , NH_4OH , CH_3 , HCN , F).

II) Préparation des produits radiopharmaceutiques

1) A partir de ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O .

Il est important de rappeler que l'introduction de l'un de ces radioéléments dans une molécule organique, en remplacement de l'isotope stable correspondant, ne modifie pas la structure de la molécule.

Alors que la préparation des molécules simples énumérées plus haut peut être pratiquée automatiquement et en continu, le marquage de molécules plus complexes présente des difficultés réelles en raison essentiellement de la courte période des indicateurs. Les impératifs auxquels le chimiste est soumis sont les suivants :

- Le temps de préparation ne doit pas dépasser deux à trois périodes du radioélément utilisé (soit 4 à 6 minutes pour ^{15}O , 20 à 30 minutes pour ^{13}N , 40 à 60 minutes pour ^{11}C et 4 à 6 heures pour ^{18}F). Le temps de préparation comporte la synthèse proprement dite, la purification, la mise sous forme radiopharmaceutique et le contrôle de qualité.

- La quantité de radioactivité manipulée est importante (de l'ordre de la Curie) et en raison de l'énergie des rayons émis (511 KeV) la radioprotection du personnel doit être efficace (enceintes blindées par du plomb et manipulation automatique à distance).

Synthèse proprement dite :

Le choix de la méthode de synthèse étant imposée par la période de l'indicateur, il n'est pas toujours possible de choisir la position de marquage.

- Méthode par voie biologique :

L'exemple type est la photosynthèse des sucres à partir de $^{11}\text{CO}_2$. (WELCH et TER POGOSSJAM). Le processus d'incorporation est rapide et conduit directement au D-Glucose. Cependant, il persiste une difficulté lors de la purification au cours de laquelle il faut séparer le glucose du fructose également marqué et éliminer complètement les pigments et les protéines qui, même en faible quantité, peuvent induire des chocs thermiques.

- Méthodes par voie enzymatique :

Elles sont utilisées actuellement pour le marquage de certains acide aminés par l'azote 13 et consistent à introduire une fonction

X

amine à partir du précurseur $^{13}\text{NH}_4\text{OH}$. Ainsi ont été marquées la glutamine, l'acide glutamique, l'asparagine.

A partir du carbone 11, ont également été marqués par voie enzymatique les acides pyruvique, lactique, la L-alanine, la L-glycine, les acides hippurique et benzoïque.

Par ailleurs, on sait synthétiser la méthionine "active" (S-adénosyl méthionine) marquée sur le méthyle et par réaction enzymatique procéder à des transméthylations pour accéder à des hormones telles l'adrénaline ou à des dérivés de neurotransmetteurs (méthoxydopamine, méthoxy ou méthyl-serotonine.)

L'immobilisation des enzymes sur support permet d'envisager des marquages automatiques et rapides de dérivés optiquement actifs.

- Synthèse organique :

Plusieurs précurseurs marqués au carbone 11 sont à présent disponibles lesquels permettent l'accès à de nombreuses molécules naturelles ou médicamenteuses (formol, iodure de méthyle, acide cyanhydrique, phosgène....) L'optimisation des méthodes classiques de la chimie organique est essentielle afin d'assurer rapidement un rendement chimique élevé.

Le marquage du carboxyle des acides aminés peut être pratiqué par la méthode Strecker à partir de H^{11}CN laquelle conduit au dérivé racémique; ainsi ont été synthétisées la DL-DOPA, la DL-phénylalanine, la DL-valine. Egalement à partir de H^{11}CN ont été marqués divers nitriles, amines, sucres (en particulier le 2-deoxyglucose). A partir de $^{11}\text{CO}_2$ et d'un organomagnésien le carboxyle de plusieurs acides gras peuvent être marqués.

Le phosgène- ^{11}C conduit facilement à l'urée elle-même point de départ des barbituriques, des hydantoïnes...

Un grand nombre de molécules possédant un groupe méthyle sur une fonction amine peuvent être marqués aisément en utilisant les précurseurs formaldéhyde ou iodure de méthyle- ^{11}C . Une telle méthode a été utilisée pour le marquage de la L-méthionine, de dérivés psychoactifs neuroleptiques, antidépresseurs, tranquillisants, de dérivés de neurotransmetteurs, d'alcaloïdes. Cette énumération non limitative a seulement pour objet de montrer la très grande variété des molécules que l'on peut envisager de marquer malgré les contraintes de temps imposées.

Purification :

Les masses mises en jeu au cours de la synthèse sont généralement très faibles et il n'est donc pas possible d'effectuer la purification par cristallisation. Les méthodes de chromatographie liquide haute performance (HPLC) récemment développées, ont trouvé pour la purification des mélanges réactionnels une application exemplaire, car elles associent à une grande rapidité d'exécution une purification de haute qualité. Par ailleurs, elles se prêtent à la manipulation automatique et à distance.

✓ L'enregistrement, en continu, de la radioactivité et de la concentration du produit marqué permet la mesure instantanée de la radioactivité spécifique et de la pureté du produit.

Mise sous forme radiopharmaceutique :

• Cette dernière étape consiste généralement en la mise en solution injectable du produit marqué (stérilité, apyrogénéité, pH, isotonicité). Etant donné la courte période de temps disponible pour effectuer ces opérations, il est pratiquement impossible de pratiquer les contrôles exigés pour les solutions injectables.

✓ On pratique en fait ces contrôles sur de nombreux essais à blanc réalisés dans des conditions standards faisant l'objet d'un protocole opératoire extrêmement précis, qui sera ensuite suivi sans aucune modification si les essais à blanc se sont révélés corrects. Il est certain que cette procédure, qui est actuellement la seule possible en l'absence de méthodes de contrôle rapides (de l'ordre de quelques minutes), posera dans l'avenir un problème juridique grave.

2) A partir des émetteurs de positrons de plus longue période.

Il s'agit principalement de ^{18}F , de ^{76}Br et des éléments métalliques dont le principal représentant est le ^{68}Ga . Les molécules marquées avec ces radioéléments sont, dans la plupart des cas, des analogues de la molécule désirée puisqu'on lui ajoute un hétéroatome n'entrant pas normalement dans sa composition.

Cependant, certains médicaments contiennent normalement un atome de brome ou de fluor que l'on peut remplacer par le radioisotope correspondant.

Le marquage par le fluor présente des difficultés qui pour la plupart ne sont pas encore résolues. Le caractère extrêmement électro-négatif de cet élément, sa grande énergie de liaison avec le carbone, font que le fluor est difficile à manipuler. Tant au niveau de sa production sous forme de HF ou de F_2 , intermédiaires importants lors des opérations de fluoration, que de son introduction dans un squelette organique, les méthodes varient d'un laboratoire à l'autre et sont peu fiables et reproductibles. La principale difficulté réside dans le fait que le réactif de fluoration doit être ajouté au milieu réactionnel en gros excès par rapport au précurseur à marquer et ce, au détriment du rendement radiochimique et de la radioactivité spécifique.

On a réalisé cependant le marquage de l'halopéridol, du fluorotryptophane, du fluorouracile de la fluorodOPA, de fluorostéroïdes, mais dans des conditions qui en limitent leur utilisation médicale. Citons par ailleurs le marquage du 2-fluoro 2-déoxyglucose actuellement fabriqué dans deux centres et dans des conditions de rendement chimique, de radioactivité spécifique et de pureté satisfaisantes.

Le brome 76 encore peu utilisé a fait cependant l'objet de quelques recherches qui ont conduit au marquage des analogues de la L-DOPA, le 5-hydroxytryptophane, de nucléosides, et d'androgènes.

Quand aux éléments métalliques émetteurs de positrons, leur introduction dans une molécule organique ressort de la chimie des complexes et bénéficie des techniques utilisées actuellement en radiopharmacie.

Citons, à titre d'exemple, les complexes du ^{68}Ga avec le citrate, les microsphères d'albumine, les hématies l'EDTA..., du ^{55}Co avec la bléomycine.

III) Les appareils de détection.

Nous nous bornerons, dans ce chapitre, à faire quelques remarques générales sous l'angle de l'utilisateur en essayant, à partir de notre expérience, d'en déduire l'évolution souhaitée de ces appareils.

La seule caméra à positrons effectivement disponible en Septembre 1979 est celle commercialisée par la firme EG & G ORTEC initialement développée par Ter Pogossian et Phelps. Il s'agit d'une caméra monocoupe pour corps entier dans laquelle les 66 détecteurs d'iodure de sodium sont disposés sur un hexagone animé d'un mouvement latéral et de rotation sur 60° autour de la source radioactive. Le mouvement est relativement lent et élimine toute possibilité d'acquisition rapide (pratiquement inférieure à une minute). L'épaisseur de la tranche détectée est de 20 mm et la résolution spatiale en coupe de 10 à 12 mm. La sensibilité de détection d'une telle machine mesurée dans des conditions standards décrites par ailleurs (fantôme de dimension connue et contenant une radioactivité déterminée) est de l'ordre de 13000 c/s/ $\mu\text{Ci/ml}$. En fait, cette valeur, si elle permet de comparer les caméras les unes aux autres, ne donne aucune indication sur la sensibilité réelle. Celle-ci peut être définie comme étant la quantité de radioactivité dans le champ de détection assurant une qualité de l'information donnée (précision statistique et contraste). Cette quantité varie d'un organe à l'autre ainsi que selon sa distribution au sein de l'organe (c'est une fonction de l'échantillonnage et de l'atténuation du rayonnement dans l'organe analysé).

À la lumière de notre expérience, on considère qu'une image du cerveau est de bonne qualité lorsqu'elle résulte de l'accumulation de 10^6 coups dans une section de 2 cm d'épaisseur. Lorsque la radioactivité, dans cette section, est de 200 μCi de ^{11}C ($T = 20,4$ min) conduisant à une dose absorbée de l'ordre de 200 mRad, le temps de comptage pour obtenir les 10^6 coups est de 2 minutes. On voit que, dans ces conditions, une réduction du temps de comptage permettant des études cinétiques rapides conduirait soit à une dégradation de la qualité de l'image à radioactivité injectée égale soit à une augmentation de la dose de radiation à qualité d'information égale. De toute manière, du strict point de vue physique, il n'est pas envisageable, avec ce type d'appareil, d'augmenter considérablement la radioactivité dans le champ de détection si l'on veut garder le nombre de coïncidences fortuites dans des limites raisonnables (10 à 15 % du taux de coïncidences vraies).

Les autres caméras à positrons, existant généralement à l'état d'exemplaire unique ou en cours de réalisation, présentent les caractéristiques suivantes :

- 2 tapis de détecteurs (chacun comportant 140 cristaux de NaI) avec rotation en 5 à 10 minutes autour de l'objet, permettant de réaliser 22 coupes simultanément (Massachusetts General Hospital, G. Brownell.)

- 2 anneaux de 64 détecteurs de germanate de Bismuth (BG), rotation de 3°, permettant des études dynamiques à raison de 1 sec par image (Institut neurologique de Montréal, Y.L. YAMAMOTO.)
- 1 anneau de 280 détecteurs BG0, pas de mouvement mécanique (BERKELEY, T. F. BUDDINGER)
- 5 anneaux de détecteurs NaI animés d'un mouvement hélicoïdal permettant des temps de pose de quelques secondes, adapté aux études cérébrales (Saint Louis, M. TER POGOSSIAN)

Etant donné la grande variété de caméras de conceptions différentes étudiées actuellement, il faudra sans doute encore quelques années pour savoir laquelle aura les caractéristiques les mieux adaptées à l'exploitation médicale des émetteurs de positrons.

B) APPLICATIONS EN MEDECINE

On entend souvent prononcer les mots d'autoradiographie "in vivo" lorsque l'on évoque les possibilités de la tomographie par positrons. Il faut cependant se garder de pousser trop loin la comparaison car, si la tomographie par positrons permet d'obtenir, comme dans le cas de l'autoradiographie, une représentation de la distribution de la radioactivité dans des coupes de tissu, la précision avec laquelle la localisation est observée est infiniment moins bonne en tomographie qu'en autoradiographie.

Nous garderons cependant cette dénomination au cours de la description, par quelques exemples, des applications les plus caractéristiques. Nous distinguerons arbitrairement les études concernant l'anatomie, la physiologie, le métabolisme et la pharmacologie.

1) Autoradiographies anatomiques

Il s'agit principalement de la mesure du volume sanguin régional (VSR). Ce type d'examen fut un des premiers à être développé au niveau du cerveau par tomographie par positrons en raison de sa simplicité de mise en oeuvre. La méthode consiste à faire inhaler du ^{11}CO et à mesurer la radioactivité cérébrale régionale à l'équilibre ainsi que celle d'un échantillon sanguin. L'oxyde de carbone marqué étant fixé sur l'hémoglobine, la carboxyhémoglobine ainsi formée est bien un indicateur vasculaire. Cette méthode permet non seulement la mesure du volume sanguin des substances grises et blanche mais aussi la visualisation des gros vaisseaux.

La mesure du volume sanguin cérébral (VSC) est importante pour plusieurs raisons :

- Elle permet d'évaluer simplement la perfusion régionale en raison de la corrélation existant entre le VSC et le débit sanguin cérébral régional (DSCr). IL est donc possible d'établir un indice entre ces deux paramètres mais dont la sensibilité est relativement médiocre, car à des modifications importantes du DSC correspondent des modifications faibles du VSC.

- En choisissant convenablement l'indicateur (^{11}CO pour les hématies ou ^{68}Ga -transférine pour le plasma) on peut atteindre l'hématocrite cérébral régional.
- Enfin, c'est la seule méthode permettant de mesurer la concentration vasculaire d'un radiopharmaceutique se distribuant simultanément dans le sang et les tissus. La méthode est également valable pour tout autre organe et a été utilisée pour la mesure du volume des cavités cardiaques et du volume sanguin pulmonaire.

2) Autoradiographie physiologique

Elle concerne principalement la mesure du mouvement des fluides et des phénomènes de transport.

Débit sanguin cérébral :

Le développement de méthodes parfaitement satisfaisante pour la mesure régionale du débit sanguin cérébral (DSCr) est en retard par rapport aux autres applications de la tomographie par positrons. Ceci est dû au fait que les méthodes de références sont toutes fondées sur l'analyse dynamique de la dilution d'un indicateur et supposent un échantillonnage rapide et une injection intracarotidienne. Cette dernière étant traumatisante, n'est pas d'utilisation courante, quant à l'échantillonnage rapide, les premières caméras à positrons ne le permettent pas, le temps d'acquisition minimum étant de l'ordre de 1 à 2 minutes, alors qu'il faudrait des prises d'informations toutes les deux à trois secondes.

Tout récemment, grâce à sa caméra ultra rapide, YAMAMOTO, utilisant le ^{77}Kr en inhalation a pu obtenir des images cérébrales de la distribution de cet indicateur en 20 secondes et en suivre la cinétique pendant 2 minutes.

En raison de la difficulté technique évoquée ci-dessus, un modèle utilisant l'état stationnaire à partir de l'inhalation continue de C^{15}O_2 a été développé. L'eau marquée qui résulte de l'échange de ^{15}O entre le CO_2 et l'eau pulmonaire est distribuée aux tissus proportionnellement au débit sanguin qui les irriguent. A l'état stationnaire obtenu en 7 à 8 minutes, la radioactivité de l'eau dans l'organe étudié, et plus particulièrement dans le cerveau, est directement proportionnelle au débit. Cependant, l'analyse mathématique du modèle montre que la relation entre la radioactivité à l'équilibre et le débit sanguin n'est pas linéaire et que dans les conditions d'utilisation avec un radioisotope de 2 minutes de période (^{15}O) les débits inférieurs à 50 ml/mn/100g, sont mesurés avec précision, alors qu'au delà, de grandes modifications de débit ne s'accompagnent que d'une faible augmentation du taux de comptage. Au delà de 100 ml/min/100g (valeur limite supérieure physiologique) la radioactivité est pratiquement indépendante du débit et est essentiellement proportionnelle au volume de dilution de l'indicateur. Cette méthode utilisée extensivement dans notre laboratoire pour l'étude des infarctus cérébraux permet associée à la mesure du taux d'extraction de l'oxygène, d'évaluer la consommation cérébrale régionale de l'oxygène d'une façon non traumatisante.

Une autre approche de la mesure du débit sanguin cérébral consiste à utiliser la méthode des microsphères qui, injectées dans le sang afférent à l'organe étudié, sont mécaniquement arrêtées en fonction de leur taille à l'extrémité des capillaires cérébraux. La concentration radioactive de l'indicateur fixé sur ces microsphères est directement proportionnelle au débit sanguin. Alors qu'il n'y a pas de difficulté technique à marquer des microsphères avec un émetteur de positrons (^{68}Ga par exemple), ce type de méthode est peu utilisée chez l'homme, car elle peut être traumatisante (injection de l'indicateur dans le ventricule gauche et risque d'embolies). Une méthode dérivée de ce principe est fondée sur l'extraction et la fixation métabolique par le cerveau d'un indicateur marqué par un émetteur de positrons injecté dans la circulation veineuse. On a ainsi pensé que l'ammoniaque ^{13}N pourrait se révéler un bon indicateur car sous forme de NH_3 , il pénètre librement la barrière hématoencéphalique et se fixe dans le tissu cérébral. En fait, ce radiopharmaceutique n'est pas extrait en totalité par le cerveau lors de son premier passage en raison de la présence de deux formes chimiques dans le sang : NH_3 et NH_4^+ , dont une, NH_4^+ , dont la concentration varie avec le pH sanguin, n'est pas extraite par le cerveau. Il en résulte qu'une mesure précise du débit sanguin n'est guère possible.

Il apparaît donc qu'aucune méthode n'est actuellement parfaitement satisfaisante faute d'un indicateur convenable ou d'une caméra suffisamment rapide.

Ventilation et perfusion pulmonaire :

Les approches utilisées pour ces mesures sont fondées sur les mêmes principes que ceux évoqués précédemment (administration continue d'un indicateur et injection de microsphères)

Une méthode récemment développée dans notre laboratoire consiste à faire inhaler en continu au malade du néon 19 (émetteur de positrons de 17 secondes de période) pour mesurer la ventilation pulmonaire régionale, et à injecter des microsphères marquées au ^{68}Ga pour mesurer la perfusion. Il faut signaler que cette méthode présente les mêmes difficultés d'interprétation que celles évoquées pour l'inhalation continue de C^{15}O_2 lors de la mesure du débit sanguin cérébral, à savoir, la non linéarité entre débit ventilatoire et concentration radioactive. Cependant, la réalisation successive de ces deux examens comportant la visualisation en coupes transverses du poumon apporte une très bonne précision dans la localisation des anomalies.

Cinétique et distribution de l'eau pulmonaire

Il a été indiqué plus haut que, lors de l'inhalation de C^{15}O_2 , l'eau pulmonaire était instantanément marquée et que sa clearance était proportionnelle au débit circulatoire de l'organe. Il a été observé que dans les régions ischémiques du poumon, la rétention de l'eau marquée était plus importante que dans les régions saines.

La tomographie par positrons trouve ici encore une application intéressante pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire dans la mesure où une étude cinétique rapide est possible.

Phénomènes de transport :

Les phénomènes de transport et de passage au travers des membranes sont également susceptibles d'être étudiés, à l'échelle régionale, par tomographie par positrons. En particulier, une modification du transport des acides aminés indispensables au travers de la barrière hématoencéphalique (BHE) a pu être mise en évidence chez des malades atteints de phénylcétonurie.

Au cours de cette maladie, un dérèglement de la transformation de la phénylalanine en tyrosine conduit à une augmentation importante de la phénylalanine sanguine. Il en résulte une saturation du système de transport au niveau de la BHE commun à plusieurs aminoacides essentiels en particulier de la méthionine. L'étude de ce phénomène peut être réalisée en administrant par voie intraveineuse de la méthionine- ^{14}C et en mesurant son taux de fixation cérébral en fonction du temps. Dès que la phénylalaninémie dépasse une certaine valeur le taux de fixation de la méthionine diminue d'une façon dramatique. Cet examen semble devoir être d'une aide importante pour le clinicien pour suivre le traitement de ces jeunes malades, tant au point de vue de sa qualité que de sa durée.

Le développement de ces recherches est limité actuellement par la difficulté qu'il y a à marquer les acides aminés sous leur forme optiquement active.

3) Autoradiographie métabolique

La mesure quantitative du métabolisme régional "in vivo" est bien dans les capacités de la tomographie par positrons, mais elle demeure difficile sur le plan conceptuel en raison de la superposition de plusieurs phénomènes métaboliques dans les images observées.

A titre d'exemple, nous comparerons les problèmes rencontrés lors des études relatives au métabolisme de l'oxygène, du glucose et du déoxyglucose. Les phénomènes mis en jeu étant complexes, il a fallu développer des modèles mathématiques qui permettent de calculer les paramètres du système, en particulier les constantes de renouvellement, à partir des mesures quantitatives au niveau de l'organe et du sang circulant. Les conditions à remplir pour que ces mesures soient possibles sont les suivantes:

- Il faut que l'indicateur se comporte réellement comme la molécule froide correspondante. Ceci est bien le cas pour la plupart des molécules marquées par les isotopes ^{11}C , ^{13}N , et ^{15}O , par exemple lors de la mesure de la consommation de l'oxygène cérébral par la méthode par inhalation de $^{15}\text{O}_2$, ou bien lorsque l'on utilise le glucose ^{11}C pour apprécier la consommation du glucose cérébral. Par contre, cette condition n'est pas remplie lorsque l'on utilise comme indicateur du glucose le 2-fluoro-2-déoxyglucose (FDG). On est alors obligé d'apporter au modèle un certain nombre de facteurs de correction.

- Il faut que l'indicateur administré reste dans la zone d'intérêt pendant toute la période de la mesure. Ceci est bien le cas de l'oxygène 15 administré en continu car on aboutit à un état stationnaire. Par contre, au cours de l'étude du métabolisme du glucose avec le glucose- ^{11}C l'indicateur est rapidement métabolisé dans le cerveau par phosphorylation puis dégradation et diffusion de métabolites hors de l'organe si bien que la condition de stationnarité n'est pas respectée. Si, au contraire l'analogue FDG est utilisé comme indicateur, et si l'on attend suffisamment longtemps après son administration (30 à 40 minutes), l'indicateur sous forme phosphorylée en 6 reste seul fixé dans la cellule cérébrale un temps suffisamment long pour permettre une mesure précise de la radioactivité.
- Il faut enfin que la proportion de l'indicateur non métabolisé dans le champ de vue de la caméra soit négligeable ou facilement mesurable. Cette condition est remplie dans le cas de l'oxygène et du FDG, mais ne l'est pas avec le glucose- ^{11}C car sa concentration dans le sang et le tissu cérébral n'est jamais négligeable et variable avec le temps.

En tout état de cause, si, actuellement, la mesure quantitative des paramètres des différents modèles n'est pas parfaitement satisfaisante, les résultats qualitatifs sont suffisamment significatifs pour encourager la poursuite de ces études : La mesure du taux d'extraction de l'oxygène par le cerveau, associée à celle du débit sanguin régional, permet l'étude du phénomène de perfusion de luxe au cours des infarctus cérébraux par une méthode simple et non traumatisante pour le malade.

Le 2-Fluoro-2-Deoxyglucose trouve un champ d'applications intéressantes pour l'étude du métabolisme cérébral au cours de l'épilepsie, des infarctus ainsi qu'au cours des troubles du psychisme (schyzophrénie...).

A côté du cerveau, la tomographie par positrons est également utilisée au niveau d'autres organes : métabolisme des acides gras dans le muscle cardiaque, des acides aminés dans le pancréas etc...

4) Autoradiographie pharmacologique

La tomographie par positrons peut enfin être utilisée pour mesurer la composition d'un tissu à condition de disposer d'un composé correctement marqué par un émetteur de positrons qui se distribue rapidement entre le sang et le tissu examiné. Ce type d'analyse suppose que l'on puisse mesurer le coefficient de partition sang-tissu ainsi que la concentration sanguine de l'indicateur. Cette approche a été utilisée pour mesurer la concentration tissulaire du CO_2 en prenant comme indicateur le $^{11}\text{CO}_2$ et ainsi aborder l'étude de l'équilibre acido-basique tissulaire chez l'homme "in vivo".

Une autre application évidente concerne la capacité d'un tissu à fixer un médicament, non seulement pour en apprécier l'efficacité thérapeutique, mais aussi son mode d'action au niveau des récepteurs spécifiques. Les méthodes classiques mises en oeuvre "in vitro" sont conceptuellement applicables à l'homme "in vivo" sous certaines conditions :

- Il faut que la radioactivité spécifique du médicament marqué (ligand) soit telle que sa concentration au niveau des sites récepteurs soit au plus de l'ordre de grandeur de la constante d'affinité du complexe ligand-récepteur. Compte tenu de la sensibilité actuelle des caméras à positrons, cette radioactivité spécifique devrait être de plusieurs centaines de Curies par millimole.
- Il faut que la pénétration du médicament marqué dans le tissu examiné soit importante (perméabilité de la barrière hémato-encéphalique) et rapide.
- Il faut enfin que le métabolisme du médicament (dégradation entraînant une perte de l'indicateur radioactif) soit lent vis à vis de la période du radioélément utilisé pour le marquage.

Actuellement, c'est au niveau du cerveau que les recherches sont les plus actives et orientées vers la préparation de ligands spécifiques agonistes ou antagonistes des récepteurs dopaminergiques, des enképhalines et des benzodiazépines.

Ainsi en utilisant comme indicateur le ^{11}C -Flunitrazepam, il a été possible de mettre en évidence "in vivo" un déplacement de cette molécule dans le cerveau du singe, par une benzodiazépine administrée à dose thérapeutique.

Le déplacement du ligand marqué constitue un des critères de la présence de sites récepteurs spécifiques.

Il est certain que cette approche peut se révéler extrêmement fructueuse, aussi bien pour comprendre le mode d'action des médicaments que pour analyser les facteurs biochimiques entraînant un désordre du fonctionnement cérébral affectant en particulier le psychisme.

CONCLUSION

Le potentiel de recherches possibles dans le domaine médical grâce à la tomographie par positrons est évident. Cette nouvelle méthodologie permet d'aborder "in vivo" chez l'homme l'étude des mécanismes intimes physiologiques, biochimiques et pharmacologiques. Il est clair cependant que la mise en oeuvre de cette méthode suppose un investissement important sur le plan matériel.

Il apparaît peut-être moins clairement, mais c'est cependant une condition essentielle, que le succès de ces recherches est lié à la collaboration intime de chercheurs de disciplines variées : Ingénieurs, Physiciens, Chimistes, Physiologistes, Biochimistes et Pharmacologistes.

- SOKOLOFF et al.
J. Neurochem. 28, 897, 1977
- RAICHEL M.E. et al.
Amer. J. Physiol. 228, n° 6, 1936, 1975
- COMAR D. et al
Nacure 280, 324, 1979
- SYROTA A.
J. Nucl. Med. 19, n° 7, 1979
- Cerebral blood flow and metabolism
Acta Neurologica Scand. Supplement 72, 60, 1979

