



Hôpitaux de Lyon

# NOUVEAUX TRACEURS DU TRANSPORTEUR DE LA DOPAMINE AU NIVEAU PRESYNAPTIQUE

Cécile Rehn

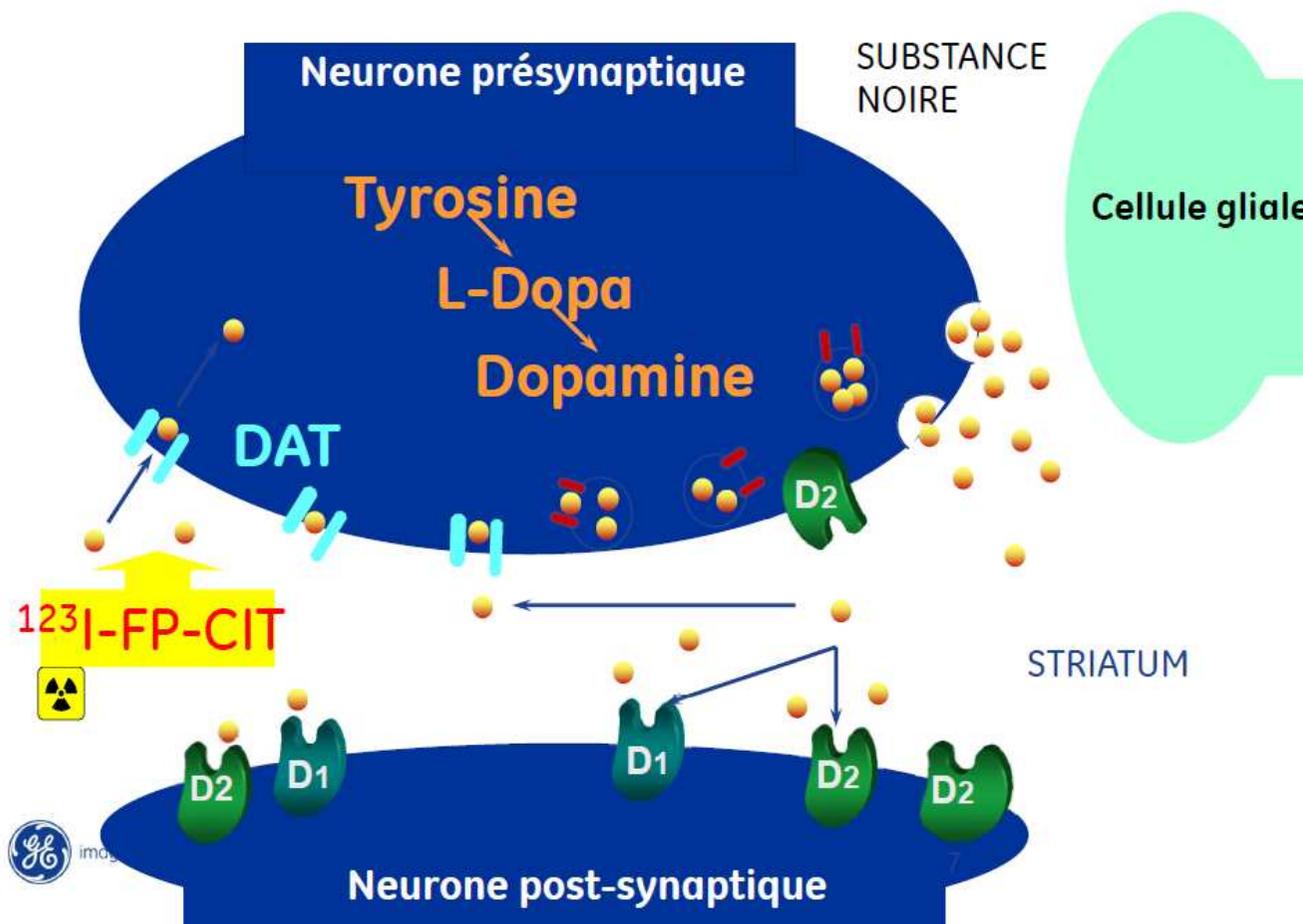
Interne en radiopharmacie  
Groupement Hospitalier  
Est

# Plan

- I. DATScan®
- II. Les traceurs  $^{99m}\text{Tc}$
- III. Les traceurs  $^{18}\text{F}$
- IV. Les traceurs  $^{11}\text{C}$

# Neurotransmission DA

## La synapse dopaminergique



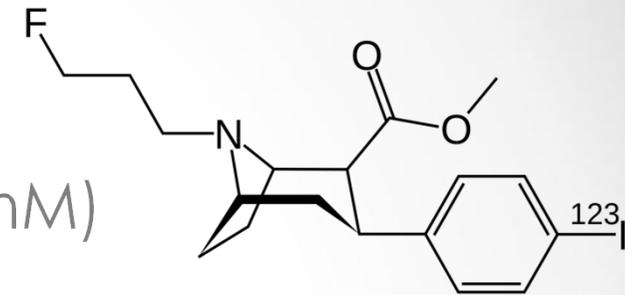
# I. DATScan<sup>®</sup>

# DATScan<sup>®</sup>

- [<sup>123</sup>I] FP CIT
- loflupane = analogue cocaïne
- Affinité DAT présynaptique (Kd ~ 28 nM)
- Cinétique rapide
  - Important passage de la BHE
  - Cl rapide
  - Acquisition dès la 3ème heure post IV
- AMM : Différenciation syndromes parkinsoniens / tremblement essentiel et démence à corps de Lewy / maladie d'Alzheimer

Juillet 2000

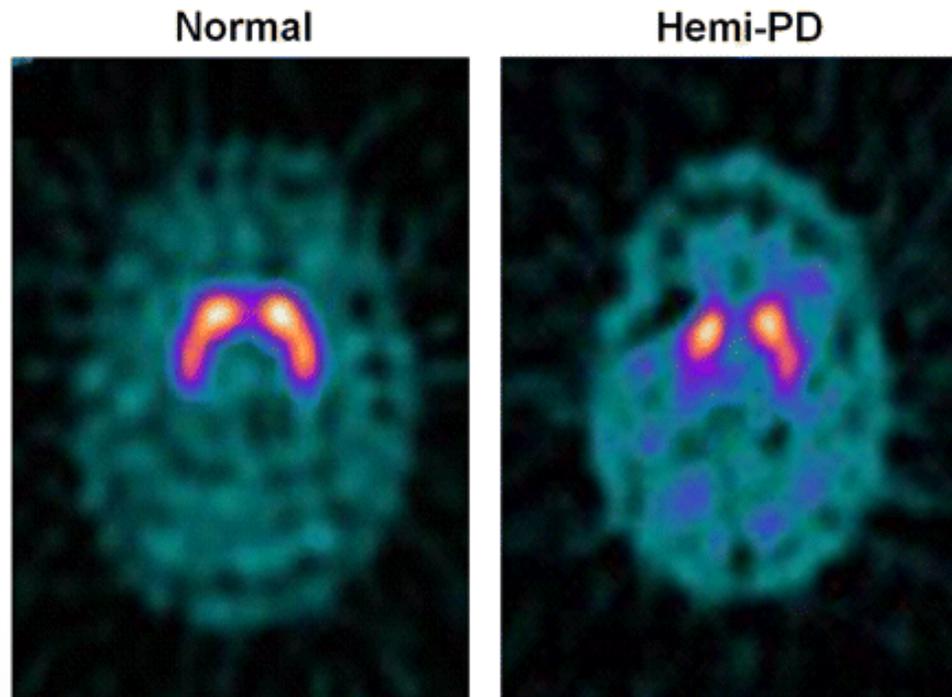
- Inconvénient lors de l'interprétation des images:
  - Sélectivité moyenne
    - Affinité non négligeable pour les transporteurs de la sérotonine (10 X - DAT)



[<sup>123</sup>I]-FP-CIT

# DATScan<sup>®</sup>

Spécificité : 95 %  
Sensibilité : 98,5 %

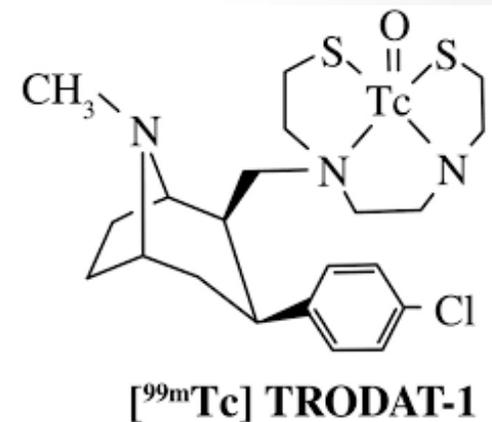


Images TEMP avec du [<sup>123</sup>I] FP CIT.  
A gauche, chez un sujet sain, à droite chez un sujet parkinsonien à un stade précoce montrant une diminution asymétrique de la fixation.

## II. Traceurs $^{99m}\text{Tc}$

# [<sup>99m</sup>Tc] TRODAT-1 (1)

- [2-[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]methyl](2-mercaptoethyl)amino]ethy]amino]ethanethiolato-(3-)N2,N2',S2,S2']oxo-[1R-(exo-exo)]
- Analogue de la cocaïne, dérivé du tropane
- Disponibilité et coût
- Bonne affinité (K<sub>d</sub> ~ 8,7 nM)
- Bonne sélectivité
  - Moins bonne que celui du FP CIT
  - Fixation non-sélective importante
  - Affinité non-négligeable pour les transporteurs de la sérotonine.



# [<sup>99m</sup>Tc] TRODAT-1 (2)

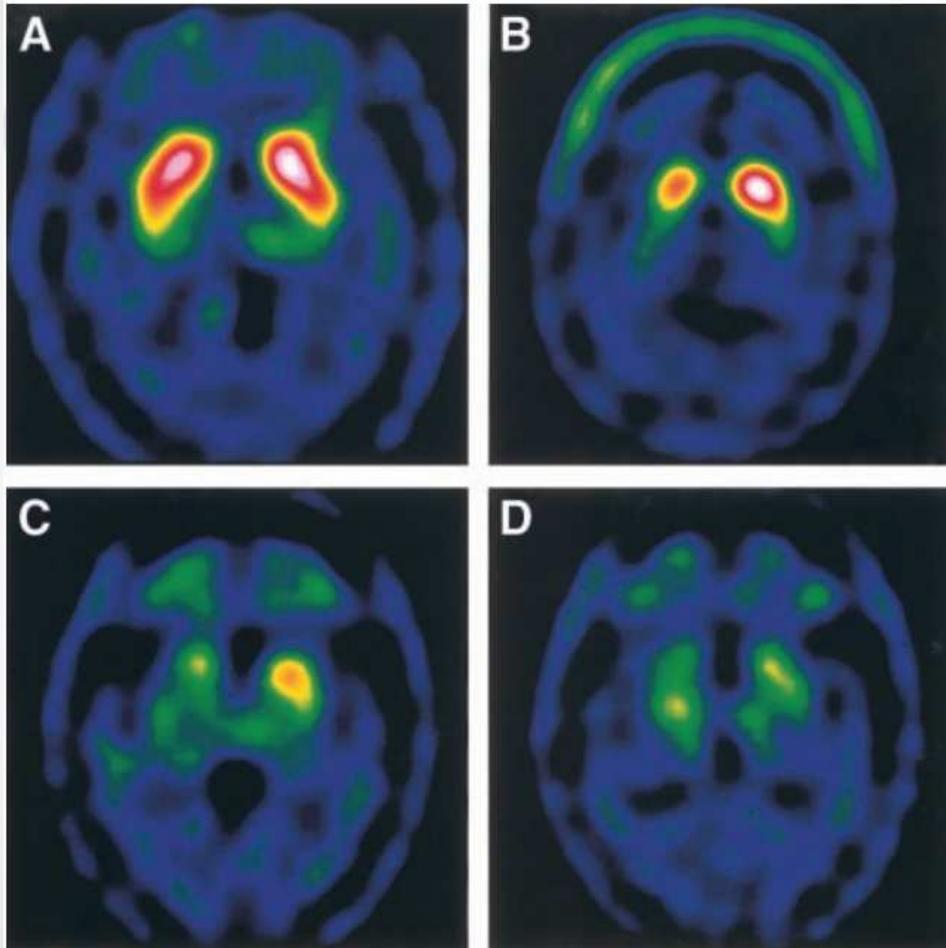
- [<sup>99m</sup>Tc] TRODAT et [<sup>123</sup>I] FP CIT
  - Mêmes caractéristiques cinétiques
    - Acquisition dès la 3ème heure post IV
  - Mais passage BHE moins important
  - Sensibilité : 100 %
  - Spécificité : 89%

Caractéristiques	<sup>123</sup> I-FP-CIT	<sup>99m</sup> Tc-TRODAT
Affinité pour DAT (Kd)	28 nM (Okada et al. 1998)	8.7 nM (Kung et al. 1997)
Sélectivité DAT / SERT	2,8 : 1	< 2,8 : 1
Intervalle IV-pic de fixation striatale	2 – 3 heures	40 – 100 min
Temps d'élimination (washout)	Prolongé	Prolongé
Dosimétrie CE / 185 MBq	4,3 mSv (Booij et al. 1998)	2,8 mSv (Mozley et al. 1998)
Rapport fixation striatum/cervelet	7,7 (Kiukka et al. 1995)	2,8 (Meegalla et al. 1997)

Serge MAIA, Thèse soutenue le 16 novembre 2012

- Diagnostic différentiel entre une MP précoce et syndromes parkinsoniens
- Radioligand utilisé en recherche clinique dans l'exploration physiopathologique de la MP

# [<sup>99m</sup>Tc] TRODAT-1 (2)



A : Volontaire saine

B : Hoehn-Yahr stade I avec  
tremblement à gauche et  
bradykinésie.

(liaison du <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1  
diminuée de manière  
significative à droite du  
striatum.)

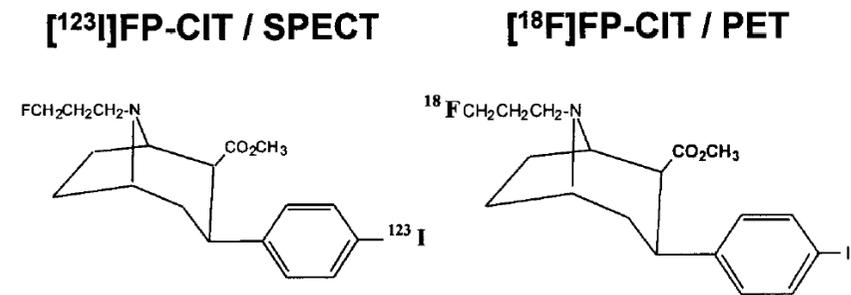
C : H-Y stade III

D : H-Y stade V

# III. Traceurs $^{18}\text{F}$

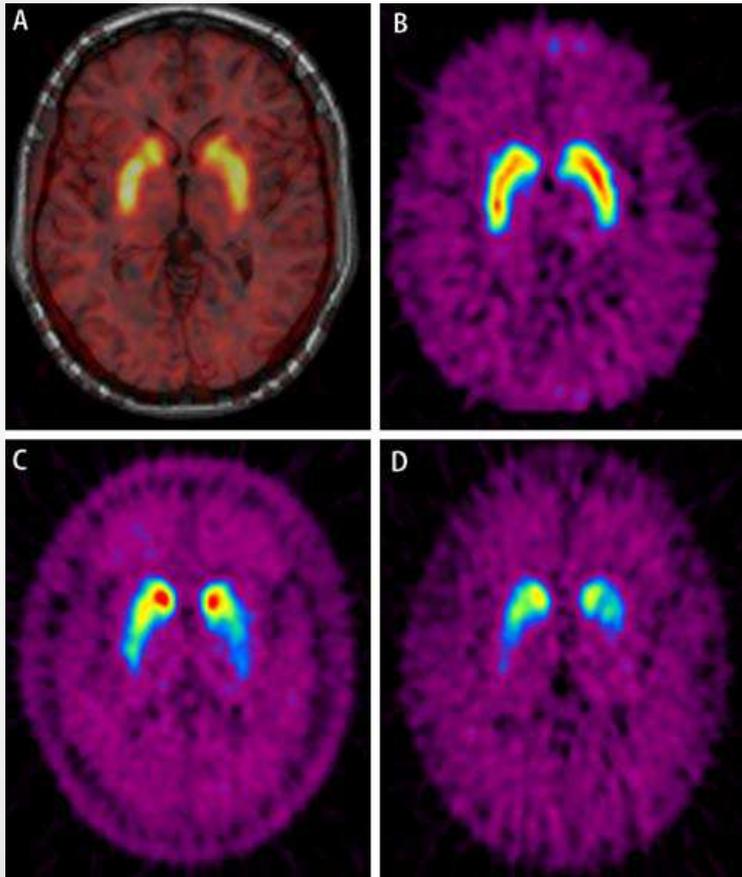
# [<sup>18</sup>F] FP CIT (1)

- [<sup>18</sup>F] fluoropropylcarbomethoxyiodophenylnortropane
- Bonne cinétique
  - Rapide et forte concentration radioactive dans le striatum
  - Cl rapide
  - Acquisition dès la 2ème heure post IV
- Comparaison avec le marquage à l'iode :
  - Résolution spatiale supérieure
  - Meilleure quantification DAT
    - Métabolite non radioactif



Lundkvist et al., Nuclear Medicine & Biology, 1997  
Chaly et al., Nuclear Medicine & Biology, 1996

# [<sup>18</sup>F] FP CIT (2)



[<sup>18</sup>F] FP CIT

A : contrôle sain, image <sup>18</sup>F FP CIT PET  
superposée sur une image RM

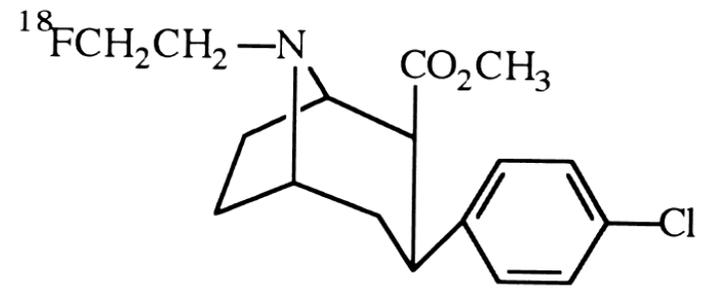
B : contrôle sain

C : MP début de stade HY I

D : MP avancée de stade IV HY

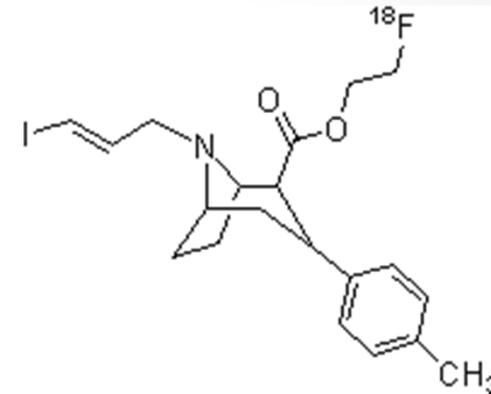
# [<sup>18</sup>F] FECNT

- 2b-carbométhoxy-3b- (4-chlorophényl) -8-(2-fluoroéthyle) nortropane
- Très bonne affinité (Kd ~ 1,53 nM)
- Haute sélectivité
- Cinétique rapide
  - Equilibre 90-110 min



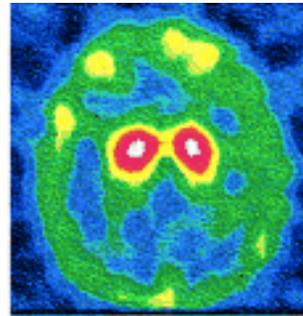
# [<sup>18</sup>F] FE PE2I (1)

- 18F-(E)-N-(3-iodoprop-2-enyl)-2b-carbofluoroethoxy-3b-(49-methylphenyl) nortropane
- Bonne affinité (Kd ~ 12 nM)
- Très sélectif du DAT
  - (10 X sup FP CIT et 300 X sup cocaïne)
  - Pénétration rapide et importante de la BHE (striatum)
- Métabolisme et cinétique rapides

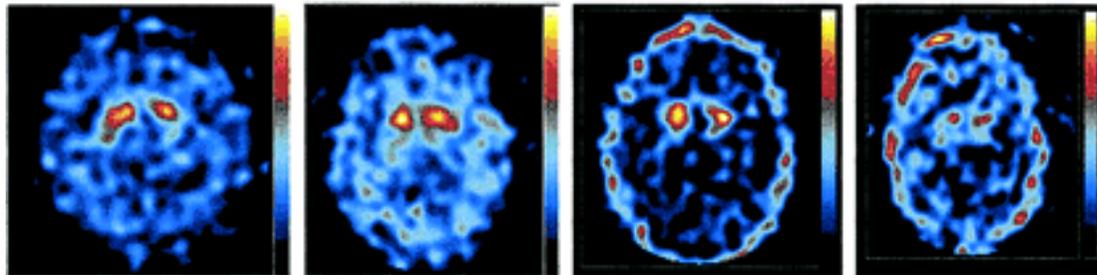


[<sup>18</sup>F] PE2I

# [<sup>18</sup>F] PE2I (2)



Healthy volunteer



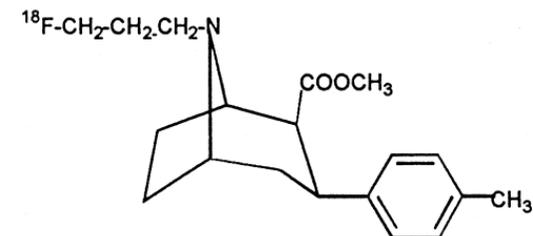
Hoehn and Yahr = 1   Hoehn and Yahr = 1.5   Hoehn and Yahr = 2   Hoehn and Yahr = 2.5

En haut, volontaire sain.

En bas, 4 sujets parkinsoniens selon leur score clinique Hoehn et Yahr.

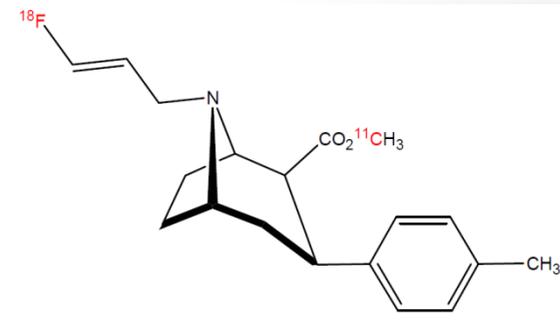
# [<sup>18</sup>F] FP CMT

- [<sup>18</sup>F] N-3-Fluoropropyl-2-b-carbomethoxy-3-b(4' methylphenyl) nortropane (FPCMT)
- Sélectivité élevée pour DAT et SERT
- Cinétique rapide



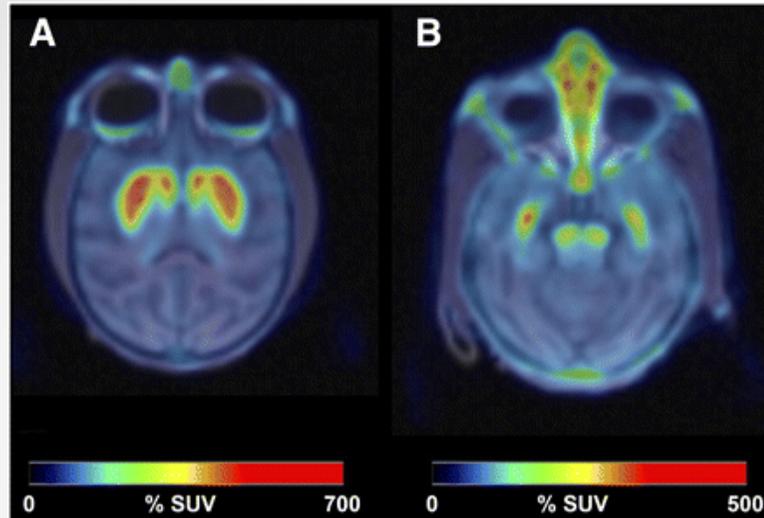
# [<sup>18</sup>F] LBT-999 (1)

- (8-((E)-4-fluoro-but-2-enyl)-3beta-p-tolyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-2betacarboxylic acid methyl ester)
- Analogue de la cocaïne, dérivé du tropane
  - issu de la structure du PE2I
- Haute affinité (Kd ~ 9,15 nM)
- Excellente sélectivité pour les DAT
  - fixation non-sélective moins importante [<sup>123</sup>I] FP CIT
- Cinétique rapide
  - Pénétration rapide et importante BHE



[<sup>18</sup>F]LBT-999 / [<sup>11</sup>C]LBT-999

# [<sup>18</sup>F] LBT-999 (2)



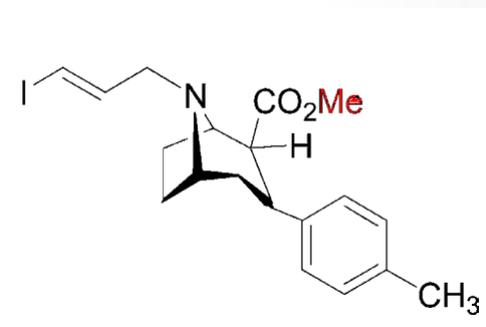
Andrea Varrone et al., The journal of Nuclear Medicine, 2011

Caractéristiques	123I-FP-CIT	99mTc-TRODAT	18F-LBT999
Affinité pour DAT (Kd)	28 nM (Okada et al. 1998)	8,7 nM (Kung et al. 1997)	9,15 nM (Dollé et al. 2006)
Sélectivité DAT / SERT	2,8 : 1	< 2,8 : 1	> 29,4 : 1
Intervalle IV-pic de fixation striatale	2 – 3 heures	40 – 100 min	30 – 60 min
Temps d'élimination (washout)	Prolongé	Prolongé	Prolongé
Dosimétrie CE / 185 MBq	4,3 mSv (Booij et al. 1998)	2,8 mSv (Mozley et al. 1998)	4,1 mSv (Varrone et al. 2011)
Rapport fixation striatum/cervelet	7,7 (Kiukka et al. 1995)	2,8 (Meegalla et al. 1997)	25 (Chalon et al. 2006)

# IV. Traceurs $^{11}\text{C}$

# [<sup>11</sup>C] PE2I

- PE2I marquée au <sup>11</sup> carbone
  - Ne peut être utilisé en routine clinique
    - T1/2 vie courte = 20 min
      - Besoin d'un cyclotron sur place
  - Cinétique lente
  - Energie du positon plus importante
  - Utilisé au CERMEP



[<sup>11</sup>C] PE2I

# Conclusion

- Seul le DATScan dispose à ce jour une AMM
- De nombreux traceurs à l'étude
  - $^{18}\text{F}$  ++
    - Meilleure résolution que l' $^{123}\text{I}$  et  $^{99\text{m}}\text{Tc}$
    - Période plus longue que  $^{11}\text{C}$
- Pas de nouvelles AMM à l'horizon