



Hôpitaux de Lyon

NOUVEAUX TRACEURS DU TRANSPORTEUR DE LA DOPAMINE AU NIVEAU PRESYNAPTIQUE

Cécile Rehn

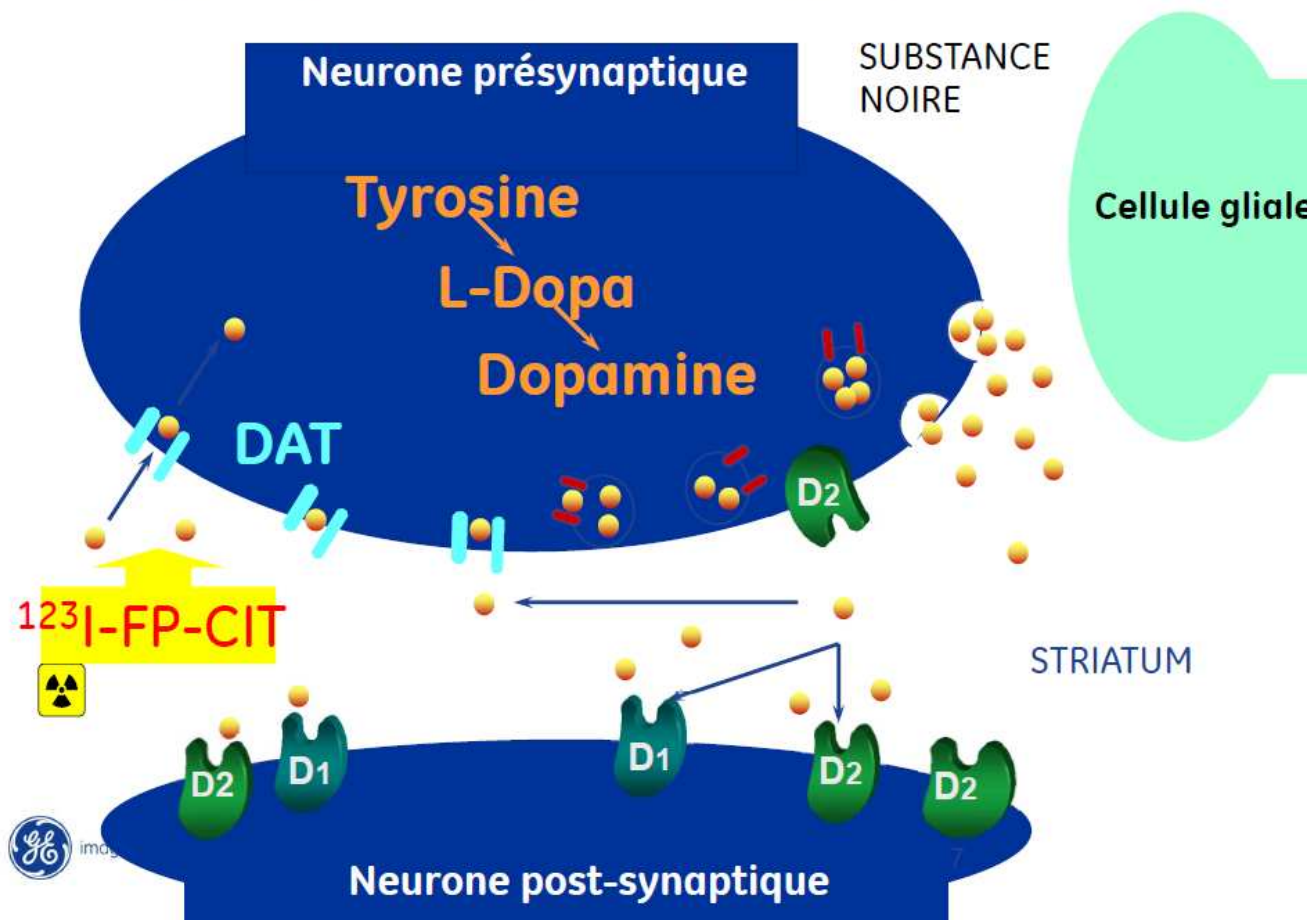
Interne en radiopharmacie
Groupement Hospitalier
Est

Plan

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

Neurotransmission DA

La synapse dopaminergique



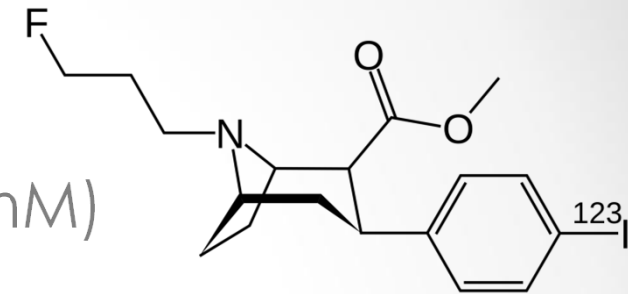
I. DATScan®

DATScan[®]

- [¹²³I] FP CIT
- loflupane = analogue cocaïne
- Affinité DAT présynaptique (K_d ~ 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

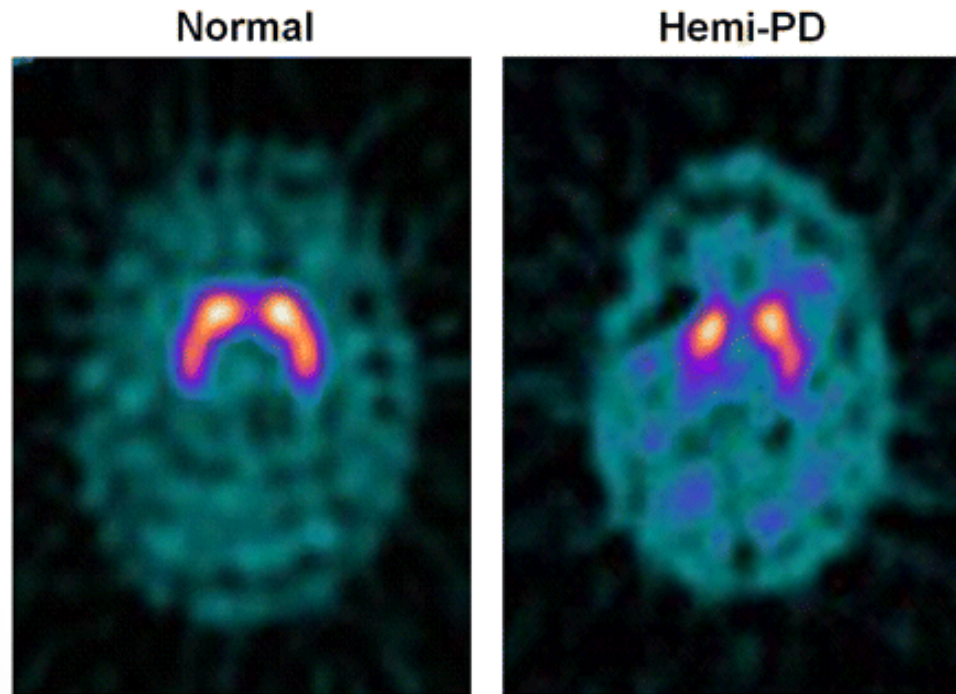
- Inconvénient lors de l'interprétation des images:
 - Sélectivité moyenne
 - Affinité non négligeable pour les transporteurs de la sérotonine (10 X - DAT)



[¹²³I]-FP-CIT

DATScan[®]

Spécificité : 95 %
Sensibilité : 98,5 %

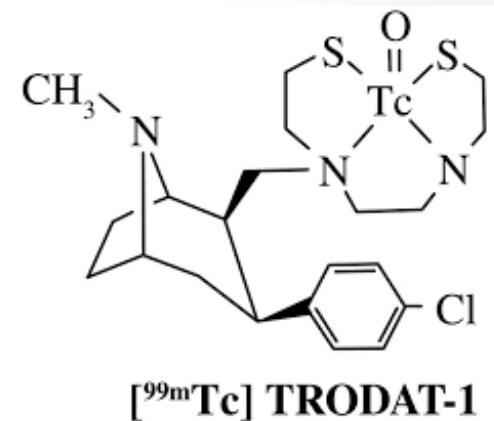


Images TEMP avec du [¹²³I] FP CIT.
A gauche, chez un sujet sain, à droite chez un sujet parkinsonien à un stade précoce montrant une diminution asymétrique de la fixation.

II. Traceurs ^{99m}Tc

[^{99m}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,N_{2'},S₂,S_{2'}]oxo-[1R-(exo-exo)]
- Analogue de la cocaïne, dérivé du tropane
- Disponibilité et coût
- Bonne affinité (K_d ~ 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.



[^{99m}Tc] TRODAT-1 (2)

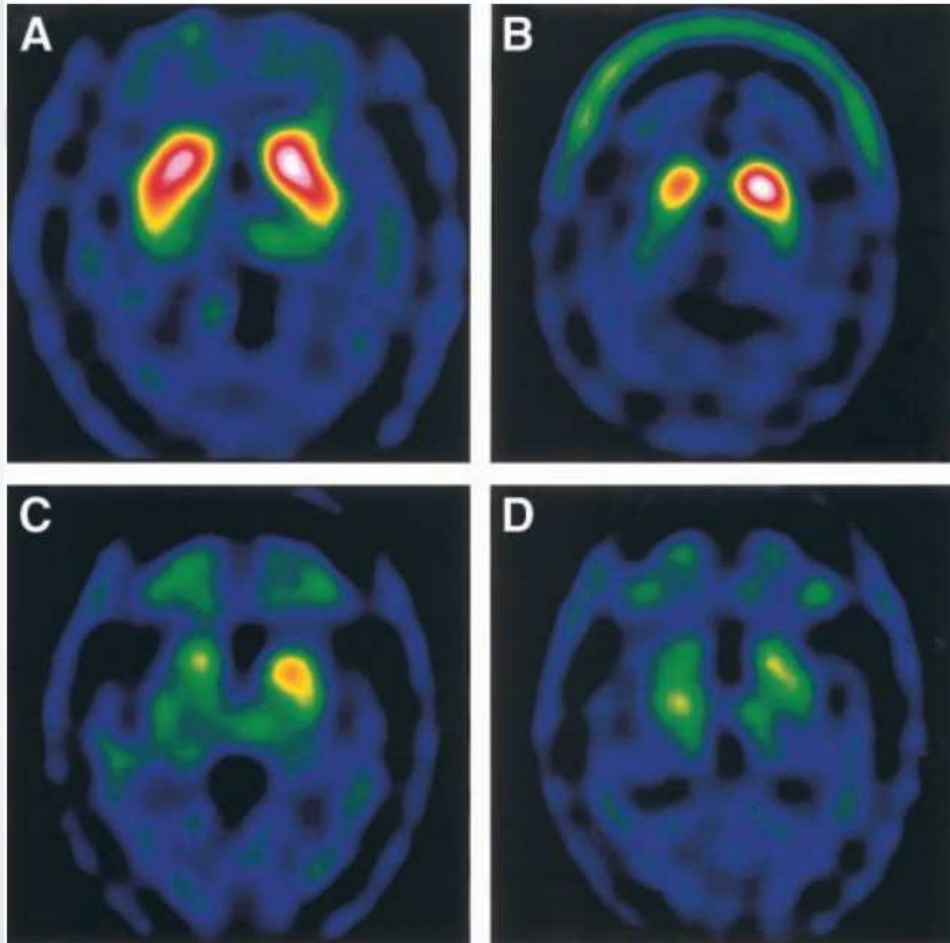
- [^{99m}Tc] TRODAT et [¹²³I] FP CIT
 - Mêmes caractéristiques cinétiques
 - Acquisition dès la 3ème heure post IV
 - Mais passage BHE moins important
 - Sensibilité : 100 %
 - Spécificité : 89%

Caractéristiques	¹²³ I-FP-CIT	^{99m} 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

[^{99m}Tc] TRODAT-1 (2)



A : Volontaire saine

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

(liaison du ^{99m}Tc-TRODAT-1
diminuée de manière
significative à droite du
striatum.)

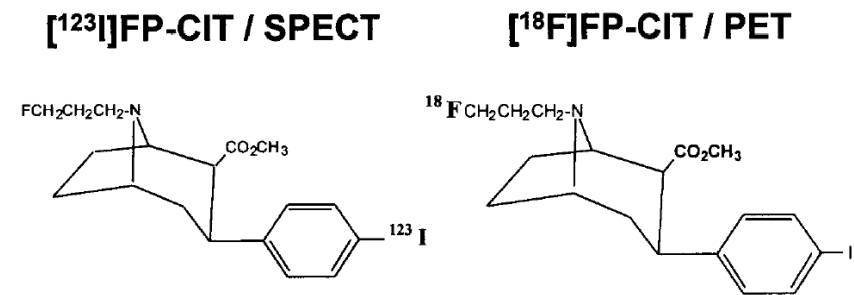
C : H-Y stade III

D : H-Y stade V

III. Traceurs ^{18}F

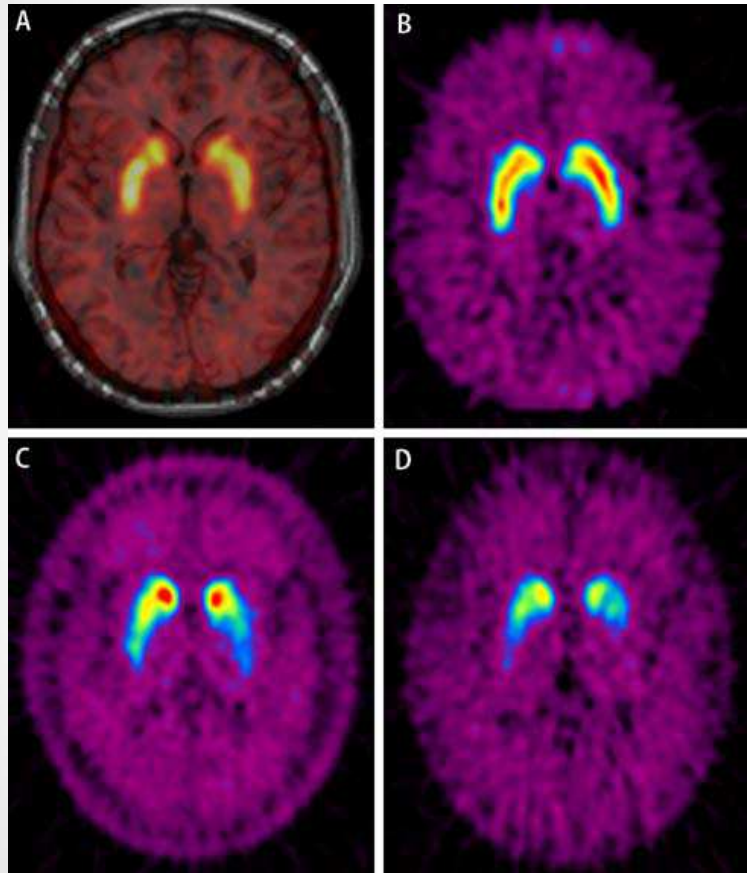
[¹⁸F] FP CIT (1)

- [¹⁸F] 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

[¹⁸F] FP CIT (2)



[¹⁸F] FP CIT

A : contrôle sain, image ¹⁸F FP CIT PET
superposée sur une image RM

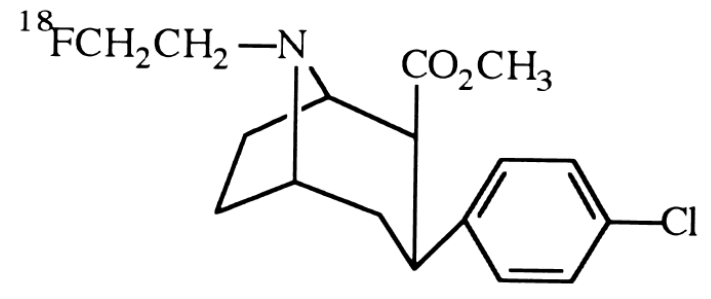
B : contrôle sain

C : MP début de stade HY I

D : MP avancée de stade IV HY

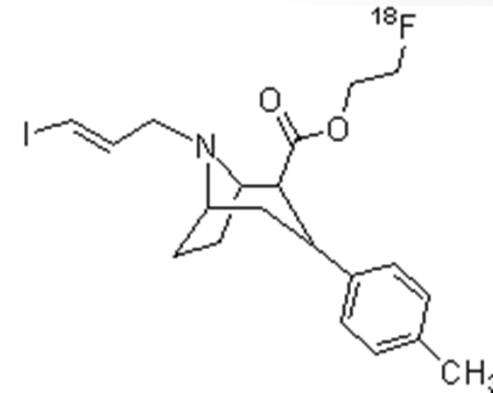
[¹⁸F] FECNT

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



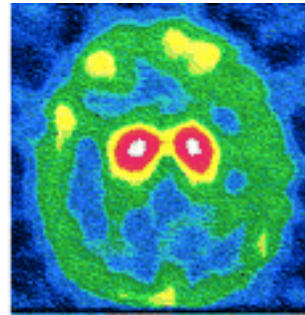
[¹⁸F] FE PE2I (1)

- 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

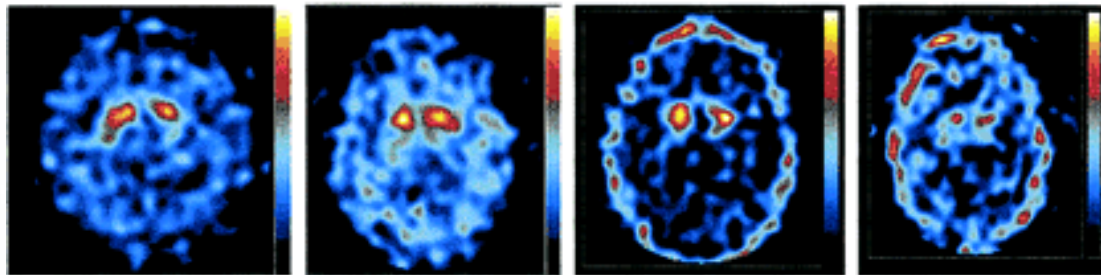


[¹⁸F] PE2I

[¹⁸F] PE2I (2)



Healthy volunteer



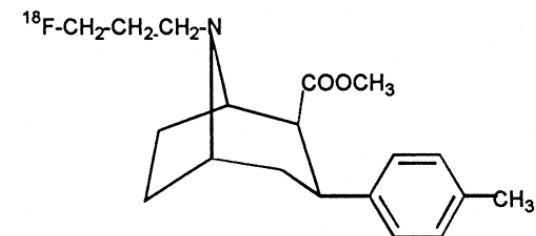
Hoehn and Yahr = 1 Hoehn and Yahr = 1.5 Hoehn and Yahr = 2 Hoehn and Yahr = 2.5

En haut, volontaire sain.

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

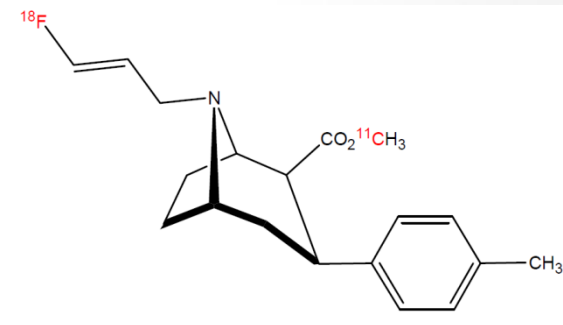
[¹⁸F] FP CMT

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



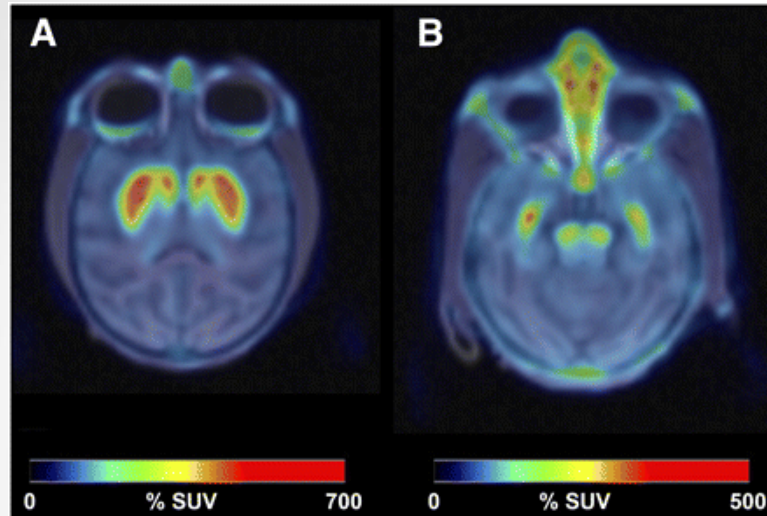
[¹⁸F] LBT-999 (1)

- (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 [¹²³I] FP CIT
- Cinétique rapide
 - Pénétration rapide et importante BHE



[¹⁸F]LBT-999 / [¹¹C]LBT-999

[¹⁸F] LBT-999 (2)



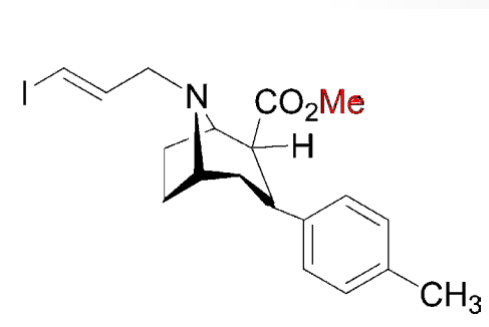
Andrea Varrone et al., The journal of Nuclear Medicine, 2011

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}C

[¹¹C] PE2I

- PE2I marquée au ¹¹ 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



[¹¹C] PE2I

Conclusion

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