

RADIOPHARMACEUTIQUES
CHIMIE DES RADIOTRACEURS
ET APPLICATIONS BIOLOGIQUES

sous la direction de

Michel COMET
Michel VIDAL

Presses Universitaires de Grenoble
1998

Grenoble Sciences

Grenoble Sciences fut créé à l'Université Joseph Fourier avec le triple objectif de :

- réaliser des ouvrages correspondant à un projet clairement défini, sans contrainte de mode ou de programme,
- garantir des qualités scientifiques et pédagogiques de haut niveau,
- proposer des ouvrages à un prix accessible au public le plus large possible.

Chaque projet est sélectionné au niveau de la direction de Grenoble Sciences, puis par un collège de referees anonymes. Ensuite, les auteurs travaillent pendant une année (en moyenne) avec les membres d'un comité de lecture interactif dont les noms apparaissent au début de l'ouvrage.

Deux collections existent aux Presses Universitaires de Grenoble : la "Collection Grenoble Sciences", maintenant bien connue pour son originalité de projets et sa qualité et la collection "Grenoble Sciences - Rencontres Scientifiques", plus récente, qui présente des thèmes de recherche d'actualité, abordés par des scientifiques de premier plan issus de disciplines différentes.

Directeur scientifique de Grenoble Sciences

Jean BORNAREL, Professeur à l'Université Joseph Fourier - Grenoble 1

Comité de lecture de RADIOPHARMACEUTIQUES :

- A. BERTRAND, Professeur au CHU Brabois de Nancy
D. DUCASSOU, Professeur au CHU de Bordeaux
B. MAZIÈRE, Chef du département recherche - Service Frédéric Joliot d'Orsay

Déjà parus :

- Chimie. Le minimum vital - J. Le Coarer
Endocrinologie. Fondements physiologiques - S. Idelman
Minimum Competence in Scientific English - J. Upjohn, S. Blattes et V. Jans
Introduction à la Mécanique statistique - E. Belorizky et W. Gorecki
Exercices corrigés d'Analyse (tomes 1 et 2) - D. Alibert
Bactéries et environnement. Adaptations physiologiques - J. Pelmont
La plongée sous-marine à l'air. L'adaptation de l'organisme et ses limites - Ph. Foster
Listening Comprehension for Scientific English - J. Upjohn
Electrochimie des solides - C. Déportes *et al.*
La Turbulence - M. Lesieur
Exercices et problèmes corrigés de Mécanique statistique - E. Belorizky et W. Gorecki
La symétrie en mathématiques, physique et chimie - J. Sivardière
La cavitation. Mécanismes physiques et aspects industriels - J.P. Franc *et al.*
L'Asie, source de sciences et de techniques - M. Soutif
Enzymes, catalyseurs du monde vivant - J. Pelmont
L'ergomotricité. Le corps, le travail et la santé - M. Gendrier
Introduction aux variétés différentielles - J. Lafontaine
Analyse numérique et équations différentielles - J.P. Demailly
Speaking Skills in Scientific English - J. Upjohn, M.H. Fries et D. Amadis
Thermodynamique chimique - M. Oturan et M. Robert
Mathématiques pour les sciences de la vie, de la nature et de la santé - F. et J.P. Bertrandias

EXTRAITS

dépend de la nature des ligands. Avec les complexes du Co(III), par exemple, la complexation de six ligands CN^- conduit à un composé octaédrique diamagnétique dans lequel, par conséquent, le cobalt est hybridé d^2sp^3 .



Le complexe $[\text{CoF}_6]^{3-}$ par contre est paramagnétique avec quatre électrons célibataires. Ce résultat indique que cette fois le cobalt est hybridé sp^3d^2 .



On peut généraliser cette démarche à toutes les configurations électroniques (d^0 à d^9) et montrer que, pour un degré d'oxydation donné, le nombre d'électrons célibataires d'un complexe dépend de la géométrie autour du métal central (tab. 2).

Tableau 2 : Influence de la géométrie et du degré d'oxydation de l'atome central sur le nombre d'électrons célibataires

d^n	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	nombre d'électrons célibataires										hybridation
Oh_{ext}	0	1	2	3	4	5	4	3	2	1	
Oh_{int}	0	1	2	3	2	1	0	1	2	1	
Td	0	1	2	3	4	5	4	3	2	1	
PBC	0	1	2	3	4	3	2	1	0	1	
BPT	0	1	2	3	4	3	2	1	0	1	

2.3. THÉORIE DU CHAMP CRISTALLIN

Cette théorie a été proposée en 1929 par BETHE pour rendre compte des propriétés des ions métalliques dans les cristaux. Elle est basée sur **les interactions purement ioniques entre les ligands et l'ion métallique**.

La paire électronique libre sur le ligand est assimilée à une charge négative ponctuelle. Sous l'effet d'un champ de symétrie sphérique créé par ces charges négatives, l'énergie des orbitales d du métal augmente légèrement. Lors de la formation d'un complexe, la symétrie du champ électrique réellement imposé par les ligands est inférieure à la symétrie sphérique. L'énergie n'est donc plus la même pour les cinq orbitales qui sont ainsi différenciées en divers groupes. C'est cette levée de dégénérescence qui permet de rendre compte du nombre d'électrons célibataires sur l'ion et, par conséquent, de la

stabilité, du spectre électronique et des propriétés magnétiques du complexe. En 1935, VAN VLECK introduit la notion de **covalence** dans les interactions métal-ligand. Les nouvelles versions ainsi développées de cette théorie constituent **la théorie du champ des ligands**.

2.3.1. COORDINENCE 6, GÉOMÉTRIE OCTAÉDRIQUE

2.3.1.1. Effet du champ cristallin

Les six ligands sont placés sur les axes d'un système cartésien centré sur l'ion métallique. Les forces de répulsion évoquées plus haut provoquent une augmentation de l'énergie des orbitales d du métal. Toutefois, ces forces varient suivant le type d'orbitales considéré. Ainsi, les orbitales d_z^2 et $d_{x^2-y^2}$ (symétrie e_g) dirigées selon les axes des liaisons seront repoussées plus fortement que les orbitales d_{xy} , d_{xz} et d_{yz} (symétrie t_{2g}) dont les lobes sont situés entre les axes (fig. 14). On obtient un diagramme d'énergie dans lequel les orbitales t_{2g} triplement dégénérées sont d'énergie plus faible que les orbitales e_g doublement dégénérées. L'écart énergétique entre ces deux groupes d'orbitales est noté $10 Dq$ ou Δ_o (o = octaédrique).

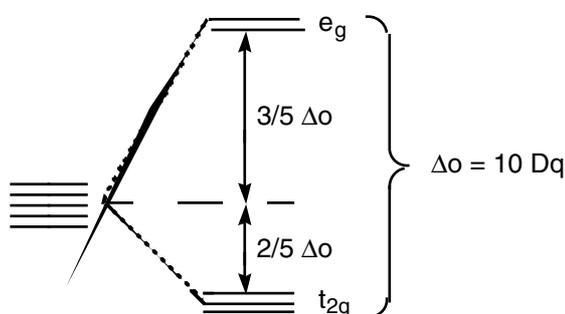


Figure 14 : Levée de dégénérescence des orbitales d sous l'influence d'un champ octaédrique

La première application de la théorie du champ cristallin est **l'interprétation du spectre électronique d'un complexe**.

L'exemple le plus simple est le cas d'un ion de configuration électronique d^1 comme par exemple $[\text{Ti}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ (fig. 15). Le spectre présente un maximum d'absorption à 20300 cm^{-1} qui résulte de la transition $e_g^1 \leftarrow t_{2g}^1$ et qui correspond à une énergie Δ_o égale à $243 \text{ kJ. mole}^{-1}$. Il est plus compliqué de déterminer Δ_o pour des complexes qui possèdent plusieurs électrons d car l'énergie de transition dépend alors non seulement de l'énergie des orbitales d mais aussi de l'énergie de répulsion entre les différents électrons d.

2.3.1.2. Énergie de stabilisation : complexes à champ fort, à champ faible

Prenons le cas d'un complexe octaédrique dans lequel l'ion métallique a une configuration électronique d^1 . L'électron est situé sur une orbitale d'énergie $-0,4 \Delta_o$. Le

complexe peut alors être considéré comme stabilisé de la valeur $0,4 \Delta_o$ par rapport au cas hypothétique du champ sphérique. Cette grandeur est appelée "**énergie de stabilisation du champ cristallin**" (ESCC).

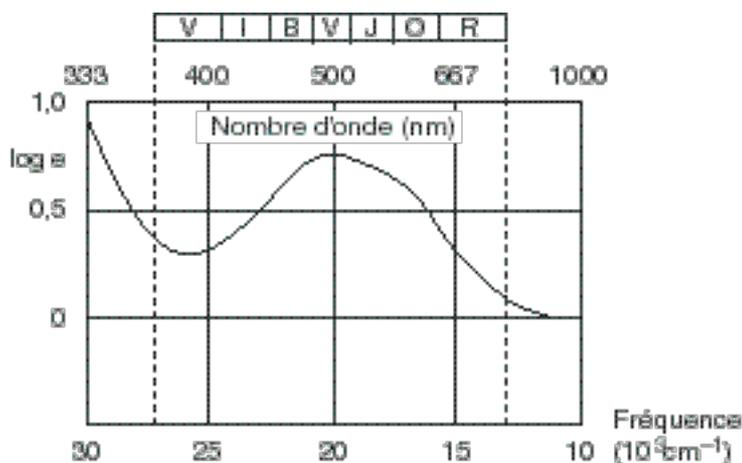


Figure 15 : Spectre électronique de $[\text{Ti}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$

Pour des ions métalliques de structure électronique d^2 et d^3 , les deuxième et troisième électrons occupent les deux orbitales t_{2g} vides. Les configurations électroniques t_{2g}^2 et t_{2g}^3 résultantes auront des ESCC égales respectivement à $0,8 \Delta_o$ et $1,2 \Delta_o$. Deux possibilités s'offrent au quatrième électron qui peut soit se placer sur le niveau e_g avec son spin parallèle aux trois premiers ou sur le niveau t_{2g} avec un spin antiparallèle aux précédents. Si Δ_o est plus faible que l'énergie d'appariement P de deux électrons, l'état le plus stable aura la configuration électronique $t_{2g}^3 e_g^1$. Dans ce cas le complexe sera à champ faible (spin fort). Si au contraire Δ_o est plus élevé que l'énergie d'appariement P de deux électrons, la configuration électronique de l'état le plus stable sera t_{2g}^4 . Le complexe sera cette fois à champ fort (spin faible). La figure 16 représente les deux situations.

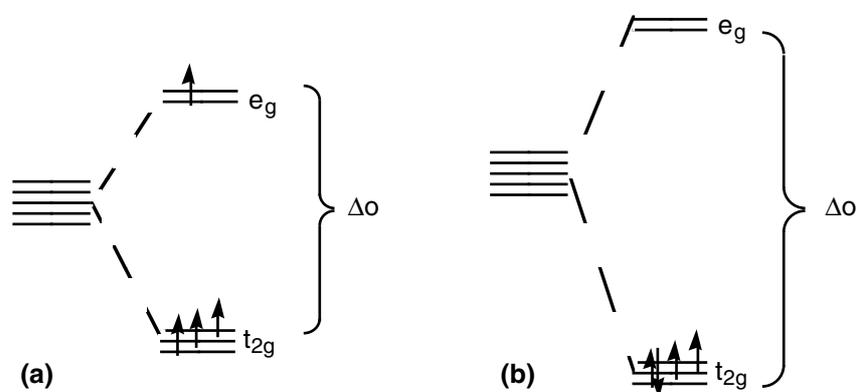


Figure 16 : Levées de dégénérescence des orbitales d sous l'influence d'un champ octaédrique (a) faible (a) fort

CHAPITRE 1

CHIMIE DU TECHNÉTIUM ^{99m}Tc

A. du MOULINET d'HARDEMARE - R. PASQUALINI - F. RICHE - M. VIDAL

Le choix du radionucléide inclus dans un radiopharmaceutique est fonction de l'utilisation de ce dernier. Si le but est diagnostique, le radionucléide devra émettre des rayonnements pénétrants et peu ionisants pour limiter les risques dosimétriques tout en étant parfaitement détectables par voie externe. Par contre, si le but est thérapeutique, c'est le caractère ionisant des rayonnements émis par le radionucléide qui guidera le choix. En effet, c'est de la nature et de l'intensité de ce rayonnement que dépendra la destruction de la cellule cible.

La sélection d'un radionucléide à but diagnostique résulte d'un compromis entre ses caractéristiques nucléaires, sa disponibilité mais aussi son prix de revient qui découle de sa polyvalence d'utilisation. Les conditions indispensables à son utilisation *in vivo* sont les suivantes :

- émission de rayonnements γ d'énergie comprise entre 100 et 200 keV,
- absence d'émission parallèle de particules fortement ionisantes (α et β^-),
- le radionucléide, qu'il soit inclus ou non dans une structure moléculaire doit avoir une période effective " T_{eff} " relativement courte ;

T_{eff} est reliée à la période biologique T_{bio} et à la période physique T_{ph} par la relation

$$\frac{1}{T_{\text{eff}}} = \frac{1}{T_{\text{ph}}} + \frac{1}{T_{\text{bio}}}$$

Les radionucléides à but thérapeutique sont essentiellement des émetteurs β^- dont l'énergie du rayonnement varie selon les termes de 0,5 MeV à 2 MeV.

En analyse clinique le radionucléide de choix est sans nul doute le technétium ^{99m}Tc proposé initialement par RICHARDS ⁽¹⁾ puis utilisé par HARPER ⁽²⁾. La découverte du technétium, du grec τεχνητος (artificiel), est actuellement attribuée à PERRIER et SEGRÉ ⁽³⁾.

1																	18	
	2												13	14	15	16	17	
														C	N	O	F	
			3	4	5	6	7	8	9	10	11	12						
		Sc									Cu		Ga				Br	Kr
Rb	Sr	Y				Tc		Rh	Pd				In				I	Xe
		Lu				Re				Au			Tl	Pb	Bi		As	
								Sm						Dy	Ho			Yb

						
β^+	β^-	γ	α	β^+ ou β^-	β^+ ou γ	β^- ou γ

Figure 1 : Eléments correspondant à des nucléides utilisés en médecine nucléaire pour leur rayonnement γ , β^+ , β^- ou α
(d'après JURISSON et coll., 1993 ⁽⁴⁾)

Ces auteurs étudièrent un échantillon de molybdène irradié pendant plusieurs mois par un faisceau de deutons et par des neutrons secondaires au cyclotron de LAWRENCE à Berkeley. L'analyse chimique de l'élément extrait du molybdène irradié laissait supposer l'existence de l'élément 43. De nombreuses recherches menées depuis 1946 ont montré qu'il s'agissait des isotopes 95 et 97 de périodes respectives 60 et 90 jours ^(5,6). En 1939, SEABORG et SEGRÉ étudient le technétium 99m et en 1940, SEGRÉ et WU mettent en évidence cet isotope métastable dans les produits de fission de l'uranium ⁽⁷⁾. Enfin, le technétium 99 ($T_{1/2} = 2,1.10^5$ ans) est également détecté dans les produits de fission ⁽⁸⁾ et dans une cible de molybdène irradiée par des neutrons ⁽⁹⁾.

1.1. LES NUCLÉIDES ISOTOPES DU TECHNÉTIUM

Une étude théorique sur la systématique des noyaux, réalisée par BRONIEWSKI ⁽¹⁰⁾ indique qu'il ne doit pas exister d'isotopes stables de l'élément technétium.

La carte des nucléides ⁽¹¹⁾ mentionne 30 isotopes connus du technétium, effectivement tous radioactifs, le tableau 1 reprend les caractéristiques de chacun d'eux.

Parmi les instructions fournies par DU PONT Pharma SA pour la procédure de préparation du Cardiolite et sa quantification chromatographique, les données suivantes sont relevées :

- l'activité maximale de pertechnétate pouvant être introduite par flacon est de 5,56 GBq (150 mCi) sous 1 à 3 ml,
- le marquage requiert l'incubation dans un bain-marie pendant 10 min environ à partir du moment où l'eau commence à bouillir,
- la préparation est stable pendant 6 heures,
- la pureté radiochimique doit être supérieure à 90%.

2.3. DISTRIBUTION DANS L'ORGANISME

L'étude de référence porte sur une série de 17 volontaires sains étudiés au repos et à l'exercice ⁽⁴⁾. La fixation relative sur différents organes, rapportée à la fixation myocardique, a été mesurée chez 7 sujets à partir d'images centrées sur le thorax (tab. 1). La distribution sur le corps entier a été déterminée chez 5 sujets au repos, et chez 5 autres sujets à l'effort. Les échantillons sanguins ont été prélevés puis comptés pendant les 4 premières heures, ainsi qu'à la 24^{ème} heure. Urines et selles ont été collectées pendant 48 heures.

Tableau 1 : Biodistribution du ^{99m}Tc-MIBI au repos et à l'effort chez des volontaires sains ⁽⁴⁾

Organe	5 min après injection		60 min après injection	
	repos	exercice	repos	exercice
Cœur	1,2± 0,4	1,5± 0,4	1,0± 0,4	1,4± 0,3
Poumons	2,6± 0,8	2,7± 2,1	0,9± 0,5	1,4± 0,2
Foie	19,6± 7,1	5,9± 2,9	5,6± 1,6	2,4± 1,6
Vésicule biliaire	1,2± 1,5	0,6± 0,6	3,5± 2,5	2,5± 1,5
Reins	13,6± 0,9	10,6± 2,2	6,7± 0,7	6,7± 3,9
Thyroïde	0,2± 0,07	0,06± 0,06	0,2± 0,06	0,2± 0,2
Jambes (muscles)	10,1± 1,4	21,2± 5,3	11,1± 1,0	22,2± 5,7
Vessie	5,6± 1,8	2,5± 0,9	8,7± 4,2	6,3± 0,7
Rate	2,5 ± 1,8	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,9	0,4 ± 0,3

Après une injection en bolus, l'activité sanguine décroît de façon biexponentielle, avec deux composantes dont la période effective est de 2 min et de près de 6 heures, cela au repos comme à l'effort.

Sur les images, la fixation la plus intense, en coups par pixel, se situe dans le foie et la vésicule biliaire, et, à un degré moindre, dans le cœur et les poumons.

L'évolution du rapport de fixation entre le cœur et les organes environnants a été mesurée au cours de la même étude (tab. 2). Le rapport cœur/foie est plus élevé à l'exercice qu'au repos. Le rapport cœur/poumons est généralement supérieur à 2.

Tableau 2 : Rapport de fixation cœur / organes environnants ($m \pm ds$) pour le ^{99m}Tc -MIBI et le ^{201}Tl chez 5 volontaires sains ⁽⁴⁾

Délai après l'injection	cœur / foie		cœur / poumons	
	repos	effort	repos	effort
5 min	0,5 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,9 \pm 0,2	2,1 \pm 0,1
30 min	0,5 \pm 0,1	1,4 \pm 0,2	2,2 \pm 0,1	2,3 \pm 0,2
60 min	0,6 \pm 0,1	1,8 \pm 0,3	2,4 \pm 0,1	2,4 \pm 0,2
120 min	1,1 \pm 0,1	2,3 \pm 0,3	2,5 \pm 0,1	2,5 \pm 0,3
180 min	1,4 \pm 0,2	2,4 \pm 0,3	2,7 \pm 0,2	2,5 \pm 0,3
Tl 201*	1,4 \pm 0,3	2,1 \pm 0,3	1,9 \pm 0,1	2,3 \pm 0,2

* délai après l'injection : 2 heures au repos, 20 min à l'effort.

Les conséquences de ces observations sont que :

- au repos, le contraste est satisfaisant pour l'imagerie myocardique dès les premières minutes qui suivent l'injection ; cependant il s'améliore avec le temps pour atteindre son maximum à la troisième heure ; concrètement, le gain de contraste obtenu à ce temps tardif est contrebalancé par une diminution de l'activité du fait de la décroissance du Tc (perte d'environ 30%), de telle sorte que le temps optimal est plutôt situé vers la première heure (contraste de 2,4 et perte relative d'activité de 10%),
- à l'effort, le contraste cœur/poumons est d'emblée meilleur qu'au repos, de sorte que l'imagerie peut être commencée dès la 30^{ème} minute (contraste de 2,3 et perte relative d'activité de 5%),
- aucun phénomène significatif de redistribution n'est observé, ce qui permet, si cela s'avère intéressant sur le plan clinique, de réaliser des images très tardives sans que l'information qu'elles contiennent ne s'en trouve altérée, surtout s'il s'agit d'une situation d'ischémie aiguë profonde.

L'élimination du ^{99m}Tc -MIBI se fait, sans métabolisme, par voie digestive (36,9% de l'activité injectée est retrouvée dans les selles après 48 heures) et rénale (les urines de 24 heures contiennent 29,5% de l'activité injectée au repos, et 24,1% de celle injectée à l'effort).

2.4. DISTRIBUTION DANS LE MYOCARDE

La fraction d'extraction myocardique du ^{99m}Tc -MIBI chez le chien à l'état basal est de l'ordre de 65% et elle diminue à 56,8% quand le débit coronaire est doublé ⁽⁵⁾.

Nous n'envisagerons que les inhibiteurs réversibles :

- La phlorizine inhibe le transport actif au niveau des reins et de l'intestin et à un degré moindre le transport facilité dans les globules rouges et les muscles squelettiques et cardiaques.
- La phlorétine, puissant inhibiteur, de la diffusion facilitée du glucose, est inactivée dans les reins. Elle inhibe à la fois l'entrée et la sortie du *D*-glucose. La fixation de la phlorétine est peu spécifique et, outre son effet sur le transport du glucose, d'une façon générale, elle induit des modifications de flux des ions et des petites molécules non chargées à travers les membranes.
- La cytochalasine B a une affinité pour le transporteur du glucose 10 fois plus élevée que celle du glucose lui-même et variable suivant les différentes isoformes : l'affinité pour GLUT 1 et GLUT 4 est environ 10 fois plus élevée que pour GLUT 2. L'inhibition du transport du glucose par la cytochalasine B est rapide, totalement réversible et probablement de type compétitif pour la sortie et non compétitif pour l'entrée du glucose.
- La forskoline inhibe le transport facilité du glucose de façon 10 fois plus importante que la cytochalasine B. La diffusion passive du *L*-glucose serait aussi inhibée en présence de forskoline. Elle a des affinité variables pour les différentes isoformes du transporteur avec par ordre d'affinités décroissantes :

$$\text{GLUT 4} > \text{GLUT 1} > \text{GLUT 3} > \text{GLUT 2}$$
 La forskoline se fixe de plus sur l'adénylate cyclase et la stimule.
- La polymyxine B est sans effet sur le transport basal du glucose et inhibe le transport du glucose stimulé par l'insuline selon un mécanisme non encore connu.

1.3.5. ETAPE LIMITANTE

Le transport du glucose est l'étape limitante pour l'utilisation du glucose dans la majorité des cellules ⁽¹³⁾. Dès son entrée dans la cellule le glucose est rapidement phosphorylé en glucose-6-phosphate (G 6P) de telle sorte que la concentration intracellulaire en glucose non phosphorylé est une faible fraction (d'habitude moins de 10%) de la concentration du glucose extracellulaire. Dans les hépatocytes, les globules rouges et les cellules nerveuses qui contiennent dans leur membrane beaucoup de transporteurs, la vitesse d'entrée est plus élevée que la vitesse de phosphorylation et la concentration de glucose intracellulaire est proche de celle du liquide extracellulaire. Dans ces cellules la phosphorylation est l'étape limitante ^(13,14).

1.4. MÉTABOLISME INTRACELLULAIRE DU GLUCOSE

La concentration de glucose dans les cellules musculaires est de l'ordre de 0,001 à 0,005 mM par kg de poids sec. Dans la cellule, le glucose est phosphorylé en glucose 6P qui ne peut traverser la membrane cellulaire pour revenir dans le liquide interstitiel.

Trois voies s'ouvrent au glucose 6P : la synthèse du glycogène, la glycolyse et le shunt des pentoses.

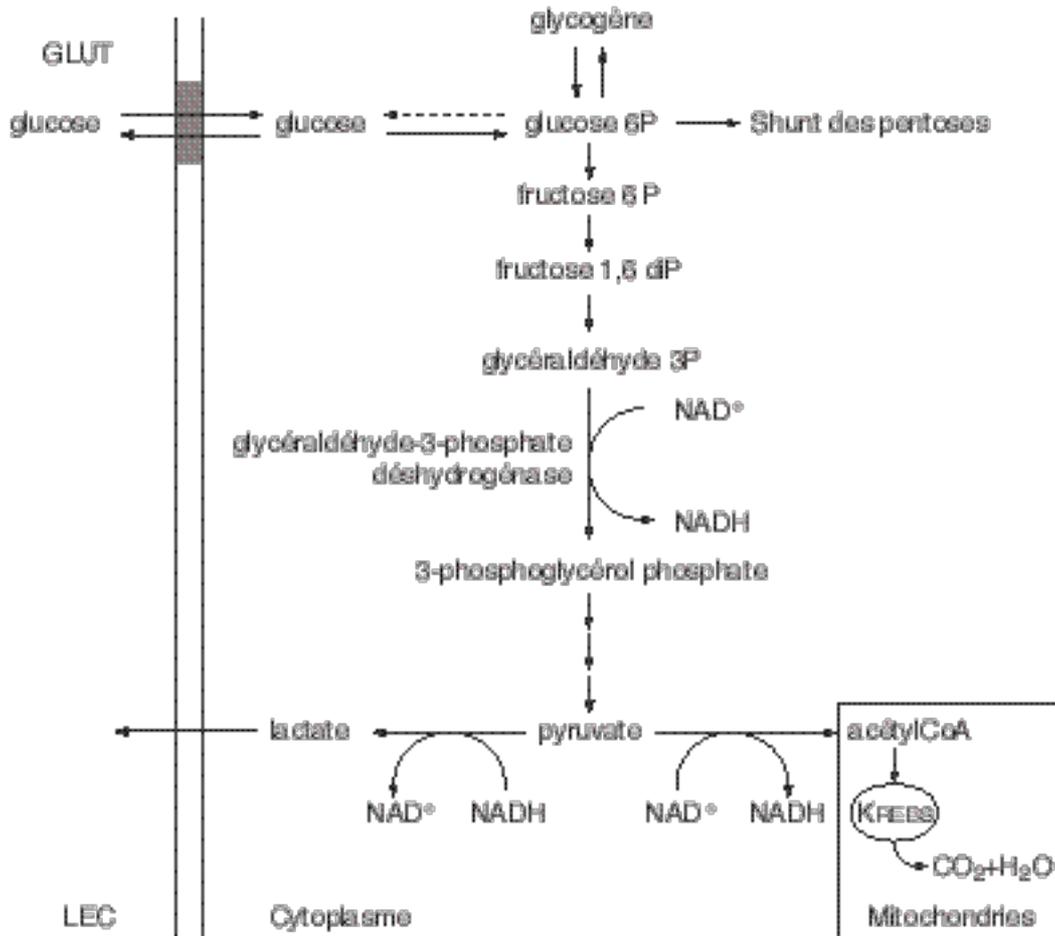


Figure 1 : Schéma général du métabolisme du glucose

1.4.1. LA SYNTHÈSE DU GLYCOGÈNE

La formation du glycogène a lieu dans tous les tissus mais principalement dans le foie et les muscles. Chez l'homme le foie peut contenir jusqu'à 6% de son poids sec en glycogène quand l'analyse est faite juste après un repas riche en sucre. Après 12 à 18 heures de jeûne, le foie peut être totalement dépourvu de glycogène. Le glycogène musculaire est rarement supérieur à 1% du poids sec et il disparaît seulement après un exercice vigoureux et prolongé. Le glycogène musculaire sert de source de glucose pour la glycolyse à l'intérieur du muscle lui-même. Le glycogène hépatique sert à maintenir la concentration sanguine de glucose entre les repas.

autre possibilité est l'addition de prostaglandines (PG) telle la PGE1 ou de prostacyclines (PGI2) agissant par l'intermédiaire de AMPc ; l'addition de PG semble particulièrement favorable pour le rendement de marquage et la bonne conservation des fonctions plaquettaires. Cependant, l'utilisation du plasma acidifié apparaît être la plus simple et la meilleure technique.

2.2. MARQUAGE

Nous envisagerons successivement les marquages par le ^{51}Cr qui, bien qu'il ne soit plus utilisé actuellement, a été la première technique employée, puis le marquage par ^{111}In que nous développerons de manière plus approfondie. Il faut rappeler que les marquages cellulaires à ^{111}In doivent être faits dans le respect des recommandations de l'ICSH ⁽³⁾.

2.2.1. MARQUAGE DES PLAQUETTES AU ^{51}Cr

Le chrome 51 est utilisé sous la forme de chromate de sodium. Soixante pour cent du chrome liés aux plaquettes le sont au cytoplasme soluble, identifié comme étant des nucléotides appartenant au pool des non granuleux, 30% sont associés au stroma et les 10% restant aux mitochondries ou à la fraction microsomiale. La pénétration du chromate se fait *in vitro* de deux façons : par diffusion et par phénomène actif. Le phénomène actif prédomine pour des concentrations extra-cellulaires basses, concentrations habituellement utilisées par la plupart des investigateurs pour l'étude de la survie plaquettaire. Il s'agit donc d'un marquage préférentiel sélectionnant les cellules les plus jeunes au métabolisme le plus actif.

Après la destruction de la plaquette initiale ou l'élution de cette cellule, le ^{51}Cr n'est ni métabolisé, ni réutilisé pour marquer les plaquettes ou les mégacaryocytes. Il est excrété de façon urinaire à un taux assez rapide de 10% par jour.

Le marquage par ce radionucléide présente plusieurs désavantages : une très faible efficacité de marquage, ce qui explique qu'il faut souvent des volumes sanguins importants (jusqu'à 400 ml) pour obtenir un culot plaquettaire suffisamment actif, une demi-vie longue (27,7 jours), des énergies peu compatibles avec l'imagerie et l'impossibilité d'utiliser de fortes activités du fait d'une dosimétrie défavorable.

2.2.2. MARQUAGE DES PLAQUETTES À L' ^{111}In

Comme il ne peut lui-même traverser la membrane cellulaire de façon passive, il est nécessaire d'utiliser des agents chélatants (ou ligands) afin de former un complexe hydrosoluble qui, lui, traversera la membrane plaquettaire. De nombreux chélatants ont été proposés, parmi lesquels l'oxine, la sulfoxine, la tropolone, la mercaptopéridine-

CHAPITRE 3

THÉRAPIE DES MÉTASTASES OSSEUSES

J. CLERC - J. LUMBROSO - I. RESCH - M. BARDIES - J.F. CHATAL

3.1. RAPPELS PRÉLIMINAIRES

3.1.1. L'OS : CONSTITUTION ET MÉTABOLISME

L'os a une double constitution chimique organique et minérale. Il est formé d'une matrice protéique (substance fondamentale, fibres collagènes), de trois types de cellules (ostéoblastes, ostéocytes, ostéoclastes) et d'un composant minéral dont la base est le cristal d'hydroxyapatite $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}$. Le cristal d'hydroxyapatite est le siège d'échanges ioniques qui s'effectuent à trois niveaux : au sein de sa couche profonde, stable, les échanges sont lents et concernent surtout les ions calcium (Ca^{++}), phosphate (PO_4^{--}) et hydroxyl (OH^-) ; certains éléments (strontium, plomb), peuvent se substituer à l'ion Ca^{++} , tandis que d'autres (fluor) peuvent prendre la place du radical OH^- ; au sein de sa couche superficielle, s'effectuent des échanges rapides intéressant les ions Na^+ , Mg^{++} , citrate et carbonate ; enfin, la couche d'hydratation qui entoure le cristal facilite les échanges permanents entre ce dernier et le milieu interstitiel.

Le tissu osseux est en constant renouvellement, et ce pendant toute la vie. Les ostéoclastes détruisent les ostéocytes bordant l'os trabéculaire et le résorbent. Puis après la phase de résorption intervient une phase de construction. Les ostéoclastes se retirent des lacunes qu'ils ont formées et sont remplacés par les ostéoblastes. Ces derniers élaborent la matrice collagénique et protéique sur laquelle se produit la minéralisation. Au terme de cette phase, les ostéoblastes sont remplacés par les cellules bordantes qui vont ultérieurement être attaquées par les ostéoclastes, pour un nouveau cycle. La résorption fait intervenir une activité phagocytaire et enzymatique ostéoclastique et un échange rapide d'ions Ca^{++} ; l'accrétion met en jeu une activité ostéogénétique ostéoblastique, un échange rapide d'ions Ca^{++} et une cristallisation. L'équilibre du cycle construction-résorption est soumis à une régulation vitaminique et hormonale où interviennent la vitamine D_3 , la parathormone, et la calcitonine.