



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com

Médecine
Nucléaire
Imagerie Fonctionnelle et Métabolique

Médecine Nucléaire 35 (2011) 433–444

Mise au point

Traceurs de l'hypoxie en tomographie par émission de positons[☆]

Positrons emission tomography tracers for hypoxia imaging

P. Vera^{a,*}, S. Thureau^b, P. Bohn^a

^a Département de médecine nucléaire, centre Henri-Becquerel & QuantIF-LITIS [équipe d'accueil (EA) 4108], faculté de médecine, université de Rouen, 1, rue d'Amiens, 76037 Rouen cedex, France

^b Département de radiothérapie, centre Henri-Becquerel & QuantIF-LITIS [équipe d'accueil (EA) 4108], faculté de médecine, université de Rouen, Rouen, France

Reçu le 25 mai 2011 ; accepté le 30 mai 2011

Disponible sur Internet le 16 juillet 2011

Résumé

Cet article abordera les traceurs de l'hypoxie en tomographie par émissions de positons (TEP), leurs principales cibles biologiques et les principales études cliniques concernant ces traceurs. Une comparaison des traceurs disponibles en France sera réalisée.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : TEP ; Hypoxie ; Misonidazole

Abstract

This manuscript will concern the positron emission tomography (PET) tracers, their main biological targets and the main clinical research studies with these tracers. A comparison of the tracers available in France will be done.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: PET; Hypoxia; Misonidazole

1. Introduction

L'hypoxie se caractérise par une oxygénation insuffisante de certains tissus ou de l'organisme entier. Cette hypoxie résulte d'un déséquilibre entre l'apport en oxygène et la consommation des tissus. Les tissus hypoxiques sont une des caractéristiques des tumeurs solides avancées et peuvent constituer jusqu'à 60 % de la masse tumorale. Il est important de noter que la répartition des tissus hypoxiques dans la tumeur est hétérogène et variable dans le temps [1]. Toutefois, les pressions partielles en oxygène retrouvées dans les tissus tumoraux adjacents aux tissus sains sont similaires [2].

Le rôle de l'hypoxie dans l'augmentation de la radiorésistance a été démontré au début du xx^e siècle par Schwarz [3], puis dans la radiorésistance tumorale par Mottram [4]. En 1953, le rôle crucial de l'oxygène dans la réponse à la radiothérapie a

été pleinement démontré [5]. L'hypoxie permet une sélection de clones tumoraux plus agressifs d'une part et, d'autre part, l'entrée en dormance d'autres cellules [6]. Ainsi, ce phénomène peut entraîner une diminution de la réponse à la radiothérapie et à la chimiothérapie, une augmentation du risque de métastase et au total un mauvais pronostic pour le patient. De plus l'oxygène est un puissant radiosensibilisant avec un effet d'amplification de l'effet des rayonnements ionisants de l'ordre de 3 (en condition in vitro). Cet effet amplificateur par l'oxygène est supérieur à celui obtenu par les différentes chimiothérapies radiosensibilisantes actuellement utilisées. En effet, les radiations ionisantes ont un effet léthal sur les cellules tumorales essentiellement par cassure double brin. Ces cassures peuvent être obtenues par effet direct des radiations (dépôt d'énergie sur la double hélice d'ADN) et plus fréquemment par effet indirect. Cet effet indirect est obtenu par la création de radicaux libres secondaires à la radiolyse de l'eau qui sont stabilisés en présence d'oxygène.

La méthode de référence concernant l'évaluation de l'hypoxie tumorale est la mesure de la pression partielle en

[☆] Présentation faite lors du 23^e séminaire d'hiver en janvier 2011.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre.vera@rouen.fnclcc.fr (P. Vera).

oxygène dans les tissus. Cette mesure est menée de manière invasive par l'histographie polarographique de la pO₂ via l'implantation d'une électrode Eppendorf dans les tissus d'intérêt. Les premiers essais ont été menés au début des années 1990 par Höckel et Vaupel [7,8]. Les principaux inconvénients de l'électrode Eppendorf sont la dégradation des tissus puisque celle-ci doit être amenée dans différents territoires tissulaires et le fait qu'une seule mesure soit possible par territoire. Cette technique reste peu applicable en routine clinique compte tenu de son caractère invasif. De plus, l'électrode d'Eppendorf ne permet pas de distinguer tissus nécrotiques et tissus anoxiques viables. Des méthodes d'imagerie non invasives se sont progressivement développées en médecine nucléaire et en radiologie.

Ainsi, en radiologie, il est possible de visualiser en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) par effet *blood oxygen level dependent* (BOLD) montrant l'augmentation de la concentration en hémoglobine oxygénée. En effet, l'augmentation de la concentration en sang oxygéné dans les capillaires augmente le temps de relaxation T2* des protons et inversement. Il est également possible de mesurer directement la concentration en oxygène moléculaire dans les tissus par résonance paramagnétique électronique (RPE), mais cette méthode reste encore expérimentale.

Concernant la médecine nucléaire, nous nous focaliserons sur les principaux traceurs de l'hypoxie utilisables en tomographie par émission de positons (TEP). Nous aborderons au préalable les mécanismes de l'hypoxie. Nous nous focaliserons sur les tumeurs solides, particulièrement pulmonaires et ORL. Nous n'aborderons pas la problématique des tumeurs cérébrales.

2. Mécanismes de l'hypoxie

2.1. Les causes de l'hypoxie tissulaire

L'hypoxie tumorale résulte d'un déséquilibre entre la vitesse de consommation de l'oxygène cellulaire et l'arrivée de l'oxygène vers les cellules. L'hypoxie peut être causée par un déficit de la perfusion tissulaire, un déficit de la diffusion de l'oxygène vers les cellules ou encore suite à une anémie [9].

2.1.1. Hypoxie liée à un défaut de perfusion

Il s'agit de l'hypoxie aiguë. Le débit sanguin dans les tissus est inadapté à la consommation en oxygène des cellules composant ces tissus. Ainsi, dans le cadre des tumeurs hypoxiques, les capillaires nouvellement formés sont anormaux tant du point de vue structural que fonctionnel. Le réseau vasculaire est désorganisé, présente des formes allongées et tortueuses, l'endothélium est incomplet, à certains endroits dépourvus de récepteurs. Ces vaisseaux ne permettent pas une régulation du débit sanguin, ce qui peut provoquer des pauses dans le mouvement des hématies. Toutefois, cette hypoxie ischémique est souvent transitoire et participe à l'hétérogénéité spatiale et temporelle de la répartition des tissus hypoxiques tumoraux.

2.1.2. Hypoxie liée à un défaut de diffusion de l'oxygène

Il s'agit de l'hypoxie chronique. Ce type d'hypoxie est causé par une augmentation des distances de diffusion de l'oxygène suite à l'expansion tumorale. Ce qui induit un approvisionnement insuffisant en oxygène pour les cellules distantes de plus de 70 µm des vaisseaux sanguins. L'hypoxie chronique peut également être causée par une modification de la géométrie de diffusion. On retrouve dans le réseau sanguin des mouvements du flux concourant et d'autres à contre-courant dans le même territoire d'irrigation.

2.1.3. Hypoxie liée à une anémie

Il s'agit de l'anémie par intoxication. Cette hypoxie est causée par une diminution de la capacité du transport de l'oxygène par le sang suite à une anémie causée par la tumeur elle-même ou consécutive à une chimiothérapie. En dessous d'un niveau d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL l'approvisionnement en oxygène est compromis. Le même type d'hypoxie est retrouvé lorsque l'hémoglobine n'est plus apte à transporter l'oxygène suite à son empoisonnement (carboxyhémoglobine, cyanohémoglobine).

2.2. Les réponses cellulaires, tissulaires et tumorales à l'état d'hypoxie

2.2.1. Réponse à une hypoxie aiguë

Lorsqu'il s'agit de cellules saines exposées à une hypoxie aiguë pendant un temps suffisamment long, ces cellules meurent. Un exemple type est l'infarctus du myocarde. Toutefois, lorsque l'hypoxie aiguë est transitoire, les cellules sont en état d'apnée et récupèrent ensuite sans dommage.

2.2.2. Réponse à une hypoxie chronique

L'hypoxie peut influencer les cellules tumorales de deux façons : soit en entraînant la mort cellulaire via l'activation de la voie p53, soit en favorisant la progression tumorale et la résistance cellulaire aux chimiothérapies et radiothérapies. On parle alors de sélection de clones cellulaires.

Une protéine est particulièrement impliquée dans l'adaptation de la cellule à l'hypoxie. Il s'agit de l'*hypoxia-inducible factor one alpha* (HIF-1 α). L'HIF-1 α est un véritable pivot dans la machinerie cellulaire. Il est produit continuellement par la cellule et est hydroxylée à la même vitesse par des prolylhydroxylases en présence d'oxygène. La protéine HIF-1 α hydroxylée est reconnue par la protéine von Hippel-Lindau (VHL). Cette protéine fait partie d'un complexe plus large incluant les élongines B et C, la culline-2 (CUL2) et la protéine RBX1 liant l'enzyme E2 (*ubiquitin-conjugating enzyme 2*). Cette enzyme, en association avec E1 (*ubiquitin-conjugating enzyme 1*) permet l'ubiquitination de l'HIF-1 α hydroxylé. Les ubiquitines sont reconnues par le protéasome et ainsi l'HIF-1 α hydroxylé est dégradé, puis éliminé.

Inversement, lorsque la concentration en oxygène vient à baisser, l'HIF-1 α n'est plus dégradé et s'accumule dans le noyau cellulaire. Il se lie alors à l'HIF-1 β et reconnaît une séquence particulière dans le génome (*hypoxia responsive element* [HRE]). Ce complexe interagit avec la protéine

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4244261>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4244261>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)