

Évaluation de la biologie et de la dosimétrie de la [^{18}F]FNM basée sur de l'imagerie pré-clinique en TEP

Salabert A S^{1,2}, Mora-Ramirez E^{3,5,6}, Beaurain M^{1,2}, Alonso M², Fontan C², Belhadj Tahar H⁷, Tafani M^{1,2}, Bardiès M^{3,5}, Payoux P^{1,4}

¹ToNIC, Toulouse NeuroImaging Center, Université de Toulouse, Inserm, UPS, France

²University Hospital, Radiopharmacy Unit, Toulouse, France

³Inserm, UMR1037 CRCT, F-31000 Toulouse, France

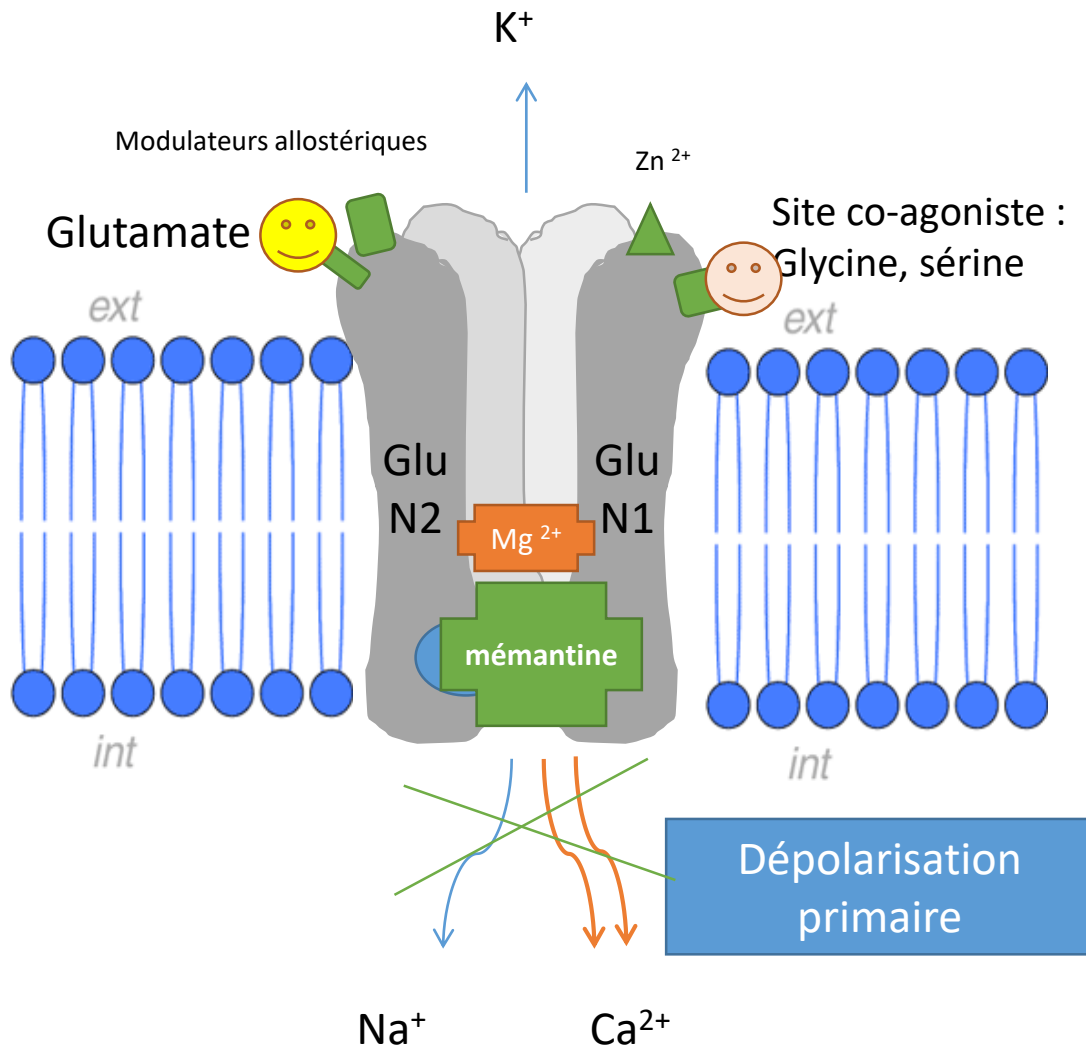
⁴University Hospital, Nuclear Medicine Unit, Toulouse, France

⁵Université Toulouse III-Paul Sabatier, UMR1037 CRCT, F-31000 Toulouse, France

⁶Universidad de Costa Rica, CICANUM-Escuela de Física, San José, Costa Rica

⁷Research and Expertise Group, French Association for the Promotion of Medical Research (AFPREMED), Toulouse, France

Récepteur NMDA



Condition d'activation :

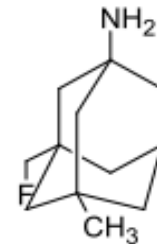
- Glutamate (ou autre agoniste)
- Co-agoniste
- Potentiel de membrane (déloge le Mg²⁺ bloquant le canal au repos)
- Existence de modulateurs allostériques (H⁺ , Zn²⁺)

Rôle du récepteur NMDA

- Récepteur NMDA :
 - Voies excitatrices du glutamate
 - Apprentissage, mémoire, plasticité neuronale. (PLT, DLT)
 - Activation
 - En excès : excitotoxicité
 - Maladies neurodégénératives : Maladie d'Alzheimer, chorée de Huntington...
- Connaissance in vivo de l'activation du récepteur:
 - Physiopathologie des maladies neurodégénératives
 - Suivi des thérapies
 - Efficacité
 - Aide au développement de nouveaux traitements

La [^{18}F]-FNM

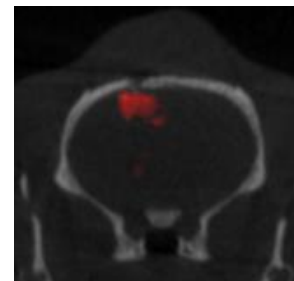
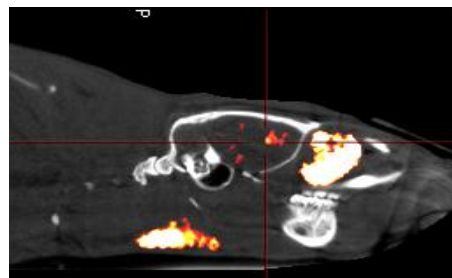
- Radiotracteur ciblant le récepteur NMDA activé (site PCP)
- Synthèse
 - Radiosynthèse reproductible : 10 % de rendement
 - Activité moyenne synthétisée: 2269MBq



- Etude in vivo
 - Cinétique :
 - Passe la barrière hémato-encéphalique
 - Temps optimal acquisition image après injection : 40 min
 - Captation spécifique dans les zones riches en récepteurs NMDA

Anne-Sophie Salabert, Caroline Fonta, Charlotte Fontan, Djilali Adel, Mathieu Tafani, Carine Pestourie, Hafid Belhadj-Tahar, Mathieu Alonso, Pierre Payoux. "Radiolabeling of [^{18}F]-fluoroethylnormemantine and initial in vivo evaluation of this innovative PET tracer for imaging the PCP sites of NMDA receptors." Nuclear medicine an biology (2015)

- Expérimentations précliniques : visualisation d'une hyperactivation NMDA 3 j après l'injection intracérébrale d'acide quinoléique dans le cortex moteur gauche de rat.

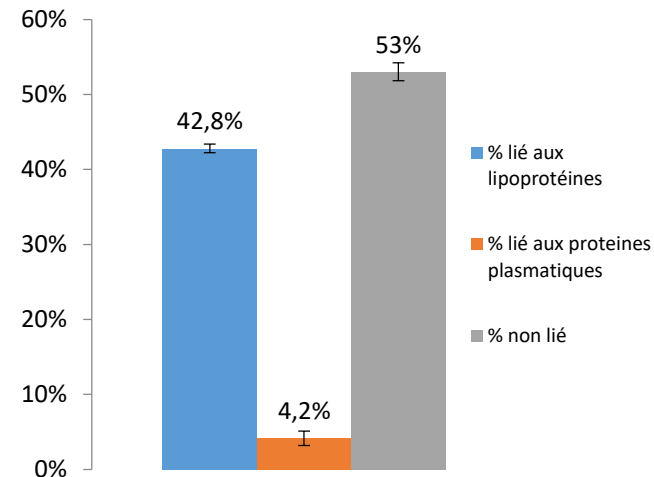


Biologie : Etude stabilité et de liaison aux protéines dans le plasma humain (in vitro) et de métabolisation chez le rat (in vivo)

- Stabilité dans le plasma
 - Pas de métabolisation par les enzymes du plasma
- Liaison aux protéines plasmatiques
 - 47% de liaison aux LP et P du plasma

In vitro

- ✓ Incubation 0-120 min
- ✓ HPLC des plasmas incubés



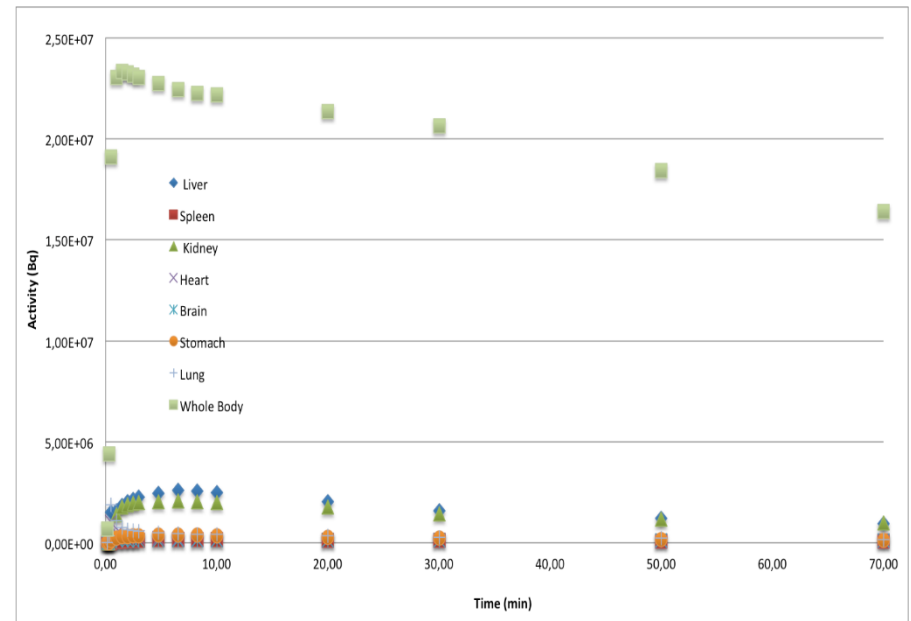
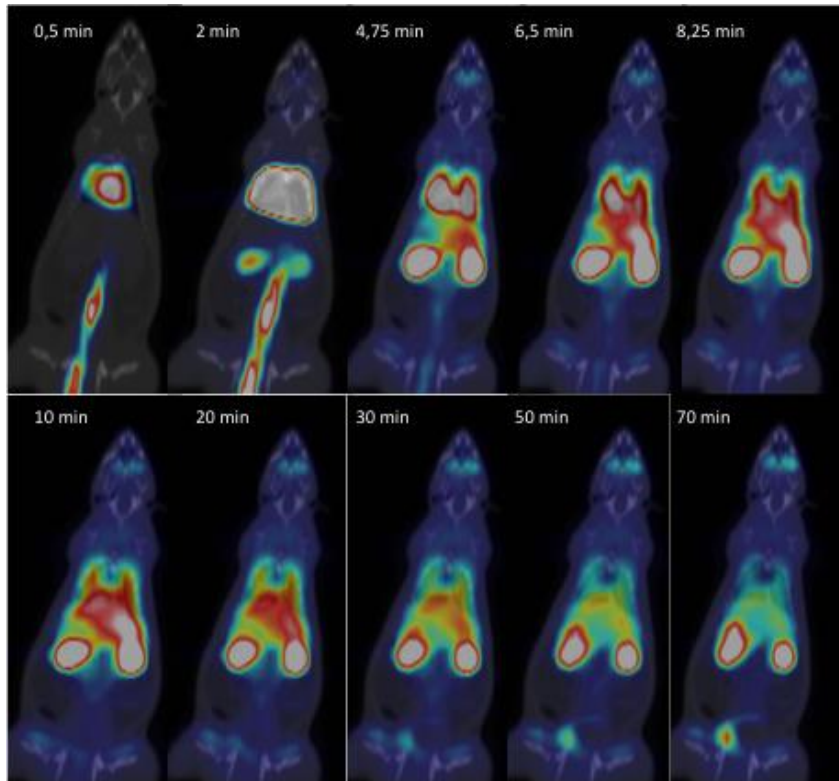
In vivo

- Pas de métabolites retrouvés dans le plasma
- 18 % de métabolites polaires dans les urines 1h après injection (in vivo)



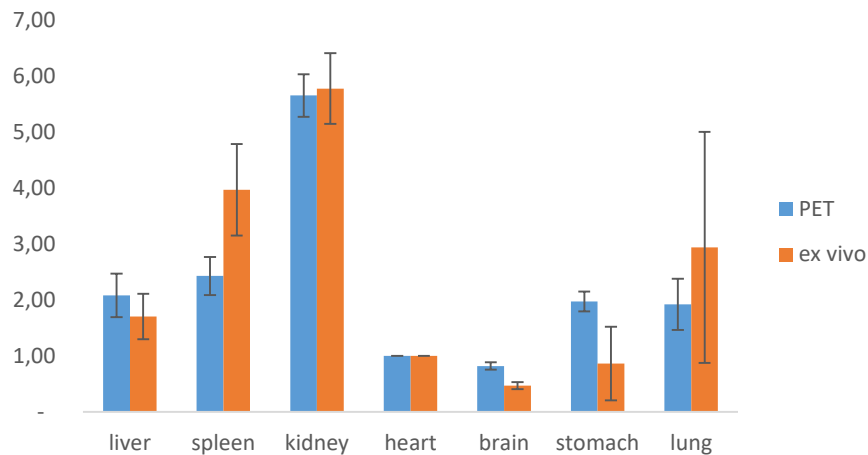
Cinétique et courbes activités –temps (n=3 rats)

- 3 Rats Sprague Dawley (anesthésie: 55mg/kg of pentobarbital)
- Injections de 60 MBq of [^{18}F]FNM (veine caudale)
- Acquisition in list mode on PET/CT : 70 min
- Découpages : 3*10 s; 5*30 s; 4*105 s; 2*600 s; 2*1200 s.
- Fusion
- VOIs réalisées sur le CT au centre de chaque organe
- Une VOI représentant le corps entier (prise en compte de tout le signal)



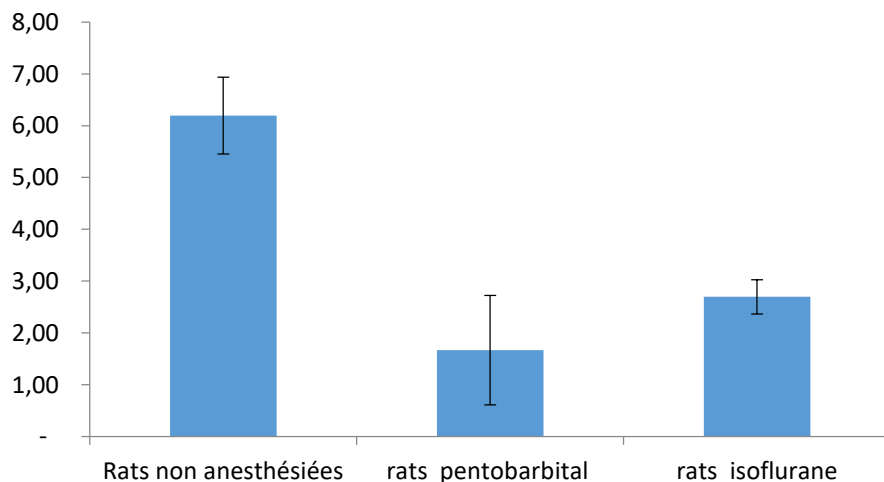
Biodistribution rat ex vivo (n = 13)

Biodistribution corps entier ex vivo (ratio organe sur coeur)



Pas de différences significatives entre les ratios mesurés au compteur (n=13) et avec le TEP (in vivo n= 3)

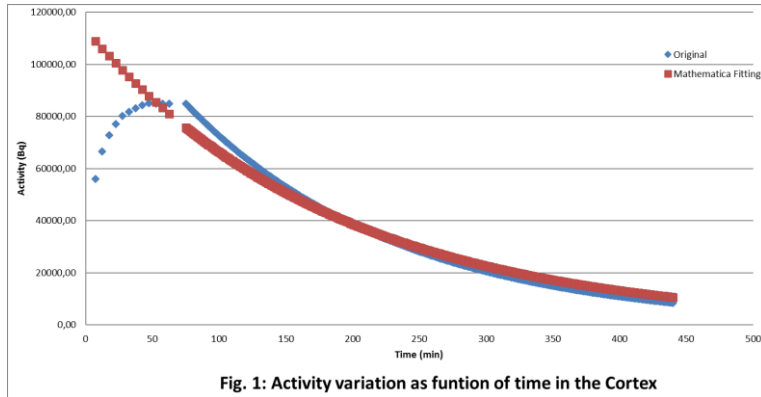
Biodistribution cérébrale : ratio cerveau sur sang



L'utilisation d'anesthésiques (pentobarbital et isoflurane) diminue intensément la rétention cérébrale

Temps de résidence par organe (n=3 rats)

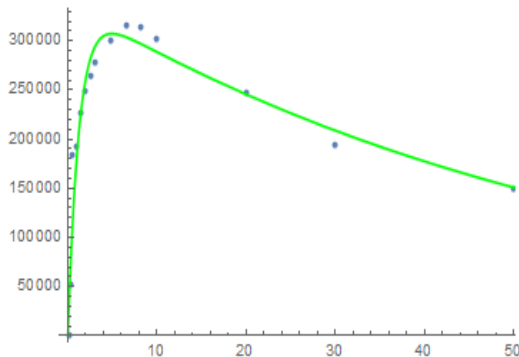
Modélisation sur « Wolfram mathematica »



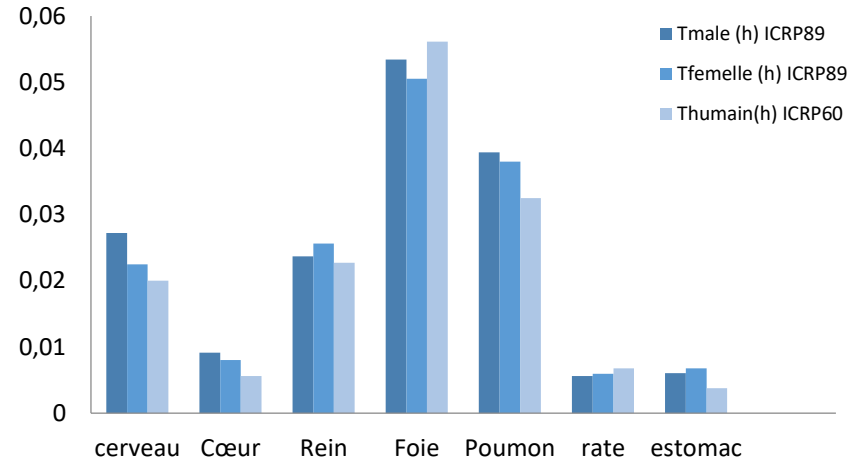
$$f(t) = a * (e^{-bt} - e^{-ct})$$

Pour le cœur, les poumons et le cerveau, utilisation d'un modèle polynomial en 2 à 3 points

```
Show[{{ListPlot[Data], Plot[Evaluate[modelo /. {F1}], {x, 0, 200}},  
|muestra |representación de lista |repr... |evalúa
```



Temps de résidence (h) avec la CIPR 89 et la CIPR 60



CIPR 89 et CIPR 60 :

- ✓ Poids (animaux et humains)
- ✓ Temps de résidence mâle et femelle

Temps de résidence corps entier
estimé à 0,77h

Dosimétrie : extrapolation avec OLINDA 1 et OLINDA 2

OLINDA 2 et CIPR-103 (corps entier + organes cible):

- Femme : $6.11 \mu\text{Sv}/\text{MBq} \rightarrow 2.14 \text{ mSv}$ pour 350 MBq administrés
- Homme: $4.65 \mu\text{Sv}/\text{MBq} \rightarrow 1.63 \text{ mSv}$ pour 350 MBq administrés

OLINDA 1 et CIPR- 60 (corps entier+ organs cibles):

- Homme : $5.09 \mu\text{Sv}/\text{MBq} \rightarrow 1,78\text{mSv}$ pour 350 MBq administrés

OLINDA 1 et ICRP- 60 (organes cibles):

- Homme : $1,20 \mu\text{Sv}/\text{MBq} \rightarrow 0,35\text{mSv}$ pour 350 MBq administrés
- Femme: $0,99 \mu\text{Sv}/\text{MBq} \rightarrow 0,42\text{mSv}$ pour 350 MBq administrés

→ Autres traceurs TEP en neurologie

- $[^{18}\text{F}] \text{ DPA714} : 17.2 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$
- $[^{18}\text{F}] \text{ FEDDA} : 36 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$
- Flutemetamol : $25\text{-}30 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$
- FDG : $19 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$

Conclusion

- **Biologie:**

- Stable in vitro dans le plasma
- Peu métabolisé in vivo chez le rat (18 %)
- Fraction liée 47 % (quasi identique à la mémantine)
- Effet dépresseur important des anesthésiques

- **Dosimétrie:**

- Temps de résidence court
- dosimétrie favorable
 - l'examen est peu irradiant par rapport aux autres traceurs fluorés
- Possible sous estimation de la dose au cerveau dans le cas d'utilisation d'anesthésique
- Besoin de passer chez l'humain pour avoir des données sans anesthésie

Protocole déposé à Toulouse : Glutatour. Etude du système glutamatergique chez les patients atteints de la maladie de Gilles de la Tourette