

Stabilité radiolytique des chélatants utilisés en médecine nucléaire

Gaspar Alexandre^a, Dominique Guillaumont^a, Laurence Berthon^a, Bertrand Kuhnast^b

(a) CEA, DES, ISEC, DMRC, Univ. Montpellier University, Marcoule, France

(b) CEA, CNRS, Inserm, BioMaps, SHFJ, Paris-Saclay University, Orsay, France

Depuis une décennie, les radionucléides sont de plus en plus utilisés en médecine nucléaire, notamment grâce à leur grande diversité. Les nombreuses propriétés permettent le diagnostic comme la thérapie. L'introduction de ces radionucléides en milieu biologique se fait généralement par l'intermédiaire d'un radiopharmaceutique (Figure 1). Celui-ci est constitué de trois éléments :

- D'un radionucléide, source du rayonnement permettant le diagnostic ou la thérapie.
- D'un chélatant, élément capable de se lier au radionucléide de façon stable.
- D'un vecteur, permettant le transport du radiopharmaceutique vers les cellules cibles.

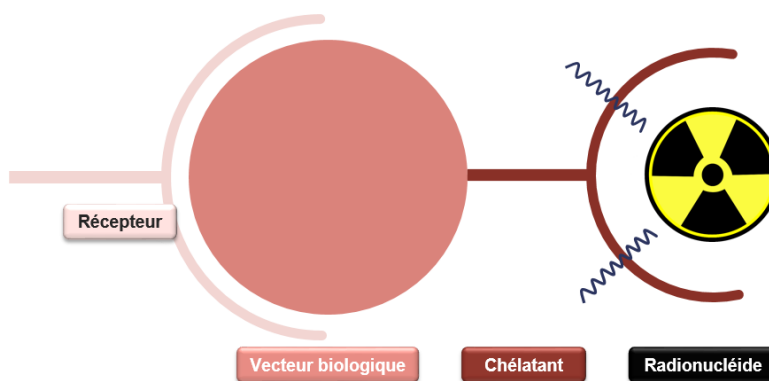


Figure 1. Schéma d'un radiopharmaceutique

La radiothérapie interne vectorisée, utilisant des émetteurs β^- (tels que le ^{177}Lu) ou α (tels que le ^{225}Ac) encapsulés dans un radiopharmaceutique, semble être très prometteuse pour le traitement du cancer.^[1] Au contact du radionucléide, le chélatant ainsi que le vecteur peuvent se retrouver affectés par les effets des radiations, plus particulièrement dans le cas d'émetteurs alpha. Les émetteurs α déposent une quantité d'énergie très importante sur une petite surface : cela peut induire une dégradation du chélatant ou du vecteur et par conséquent une diminution des propriétés du radiopharmaceutique, voire un relargage du radionucléide dans le corps.

Parmi les radionucléides les plus prometteurs en radiothérapie, on peut citer le ^{177}Lu , le ^{225}Ac , le ^{213}Bi ou encore le ^{149}Tb .^[2] L'un des chélatants les plus étudiés en médecine nucléaire avec ces radioisotopes est le DOTA (acide 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacétique). De précédentes études^[3] ont permis d'identifier des produits de dégradation du ligand DOTA formés par irradiation γ en absence et en présence de Zirconium(IV). L'étude a révélé que la complexation du ligand DOTA avec le Zr augmente sa stabilité radiolytique.

Le but de cette étude est de quantifier la stabilité radiolytique du ligand DOTA en solution aqueuse et d'étudier l'impact de la complexation sur la stabilité. Une méthode de quantification de la concentration du chélatant DOTA est développée grâce à l'utilisation d'un couplage HPLC-ESI-MS. L'influence de la complexation avec des cations métalliques tels que des actinides (III) ou des lanthanides (III) et de la nature de la source d'irradiation (γ vs. α) seront discutées.

- [1] Elgqvist, J.; Frost, S.; Pouget, J.-P.; Albertsson, P. The Potential and Hurdles of Targeted Alpha Therapy – Clinical Trials and Beyond. *Frontiers in Oncology*, **2014**, 3.
- [2] Eychenne, R.; Chérel, M.; Haddad, F.; Guérard, F.; Geste, J.-F. Overview of the Most Promising Radionuclides for Targeted Alpha Therapy: The "Hopeful Eight." *Pharmaceutics*, **2021**, 13 (6), 906. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060906>.
- [3] Mahti, I.; Guillaumont, D.; Berthon, C.; Saint-Louis, G.; Hérès, X.; Berthon, L. Effect of Metal Complexation on the Radiolytic Stability of DOTA. *Dalton Trans.*, **2023**, 10.1039.D3DT00977G. <https://doi.org/10.1039/D3DT00977G>.