

# ***TABLE DES MATIERES***

*Liste des auteurs*

*Préface*

*Introduction*

## ***PREMIERE PARTIE - CHIMIE***

### ***Section 1 - Rappels de chimie de coordination***

#### ***Chapitre 1 - Chimie de coordination et concept acide - base***

M. DARTIGUENAVE .....	19
1.1. Concept acide - base selon BRÖNSTED-LOWRY .....	19
1.1.1. Force des acides et des bases .....	20
1.1.2. Rôle du solvant .....	21
1.2. Concept acide - base selon LEWIS et PEARSON .....	23
1.2.1. Consistance des acides et des bases (PEARSON) .....	24
1.2.2. Réactivité - Principe de PEARSON .....	26
1.2.3. Complexation des métaux par les bases de LEWIS .....	28
1.2.3.1. Influence du nombre d'atomes donneurs (denticité du ligand) .....	28
1.2.3.2. Influence de la nature de l'atome donneur .....	31
1.2.4. Relation entre la force du couple acide - base et la notion de consistance .....	34
1.2.5. Effet symbiotique .....	35
1.2.6. Application de la théorie de PEARSON à la chimie inorganique .....	36
1.3. Réactions avec transfert d'électrons - une extension de la notion acide - base	
Electrochimie .....	37
1.3.1. Potentiel redox .....	37
1.3.2. Domaine de stabilité de l'eau .....	39
1.3.3. Domaine de stabilité des différents degrés d'oxydation .....	39
1.3.3.1. Diagramme de POURBAIX .....	40
1.3.3.2. Diagramme de FROST .....	41
Bibliographie .....	43

<b>Chapitre 2 - La liaison chimique dans les complexes des métaux de transition</b>	
Y. LUCCHESI .....	45
2.1. Rappels .....	45
2.1.1. Orbitales atomiques .....	45
2.1.2. Complexe de métal de transition .....	46
2.1.2.1. Définitions .....	46
2.1.2.2. Nombre de coordination - coordinence .....	46
2.2. Théorie de la liaison de valence .....	51
2.3. Théorie du champ cristallin .....	53
2.3.1. Coordinence 6 - géométrie octaédrique .....	54
2.3.1.1. Effet du champ cristallin .....	54
2.3.1.2. Energie de stabilisation : complexes à champ fort, à champ faible .....	54
2.3.2. Coordinence 4 .....	56
2.3.2.1. Géométrie tétraédrique .....	56
2.3.2.2. Géométrie plan carré .....	57
2.3.3. Coordinence 5 - géométries bipyramide trigonale et pyramide à base carrée .....	57
2.3.4. Facteurs influençant la valeur de $\Delta$ .....	58
2.3.4.1. Nature du centre métallique .....	58
2.3.4.2. Degré d'oxydation (DO) de l'ion métallique .....	59
2.3.4.3. Nombre de ligands et géométrie du complexe .....	59
2.3.4.4. Nature des ligands .....	59
2.3.5. Effet JAHN-TELLER .....	61
2.3.6. Application .....	63
2.4. Théorie des orbitales moléculaires .....	63
2.4.1. Liaison de symétrie $\sigma$ .....	64
2.4.1.1. Géométrie octaédrique .....	64
2.4.1.2. Géométrie tétraédrique .....	66
2.4.2. Liaison de symétrie $\pi$ .....	66
Bibliographie .....	69
<b>Chapitre 3 - Spectroscopie et réactivité des complexes métalliques</b>	
M. DARTIGUENAVE .....	71
3.1. Réactivité des complexes métalliques .....	71
3.1.1. Réactions d'échange de ligands .....	71
3.1.1.1. Mécanismes .....	72
3.1.1.2. Réactions de substitution des complexes de géométrie plan carré .....	73
3.1.1.3. Réactions de substitution dans les complexes octaédriques .....	75
3.1.2. Réactions de transfert d'électrons .....	77
3.1.2.1. Réaction de transfert d'électrons dans la sphère externe .....	77

TABLE DES MATIERES

3.1.2.2. Réactions de transfert d'électrons à l'intérieur de la première sphère de coordination .....	78
3.2. Généralités sur les spectroscopies .....	79
3.2.1. Spectroscopie électronique .....	80
3.2.1.1. Interprétation des spectres .....	82
3.2.1.1. Règles de sélection .....	86
3.2.2. Moments magnétiques .....	87
3.2.2.1. Moment magnétique .....	88
3.2.2.2. Contribution orbitalaire .....	89
3.2.3. Résonance magnétique nucléaire (RMN) .....	89
3.2.3.1. Mesure .....	90
3.2.3.2. Déplacements chimiques .....	90
3.2.3.3. Couplage spin-spin .....	91
3.2.3.4. Intensités .....	91
3.2.3.5. RMN à l'état solide .....	93
3.2.3.6. RMN 2D, 3D .....	93
3.2.4. Résonance paramagnétique électronique .....	93
3.2.4.1. Facteur g .....	93
3.2.4.2. Structure hyperfine .....	95
3.2.4.3. Constantes de couplage hyperfin .....	96
Bibliographie .....	96

**Section 2 - Production de radionucléides émetteurs  $\gamma$ ,  $\beta^+$  et  $\beta^-$**

**Chapitre 1 - Production de radionucléides - Réacteurs**

A. BARDY - J.C. SACCAVINI .....	101
1.1. Rappels .....	101
1.1.1. Nucléides - Nucléides isotopes - Éléments .....	101
1.1.2. Types de rayonnements .....	102
1.1.2.1. Rayonnements $\alpha$ .....	102
1.1.2.2. Rayonnements $\beta$ .....	102
1.1.2.3. Rayonnements $\gamma$ .....	102
1.1.3. Décroissance radioactive .....	103
1.1.4. Critères de sélection des radioéléments pour l'exploration <i>in vivo</i> .....	103
1.1.4.1. Demi-vie physique .....	103
1.1.4.2. Radiotoxicité .....	103
1.1.4.3. Pureté .....	104
1.1.4.4. Radioactivité spécifique (RAS) .....	104
1.1.4.5. Disponibilité liée au coût de production .....	105
1.2. Production de radionucléides par bombardement au moyen de particules électriquement neutres .....	105

1.2.1. Réaction nucléaire .....	105
1.2.1.1. Réaction (n, $\gamma$ ) .....	106
1.2.1.2. Réaction (n, $\gamma$ ) suivie d'une décroissance .....	106
1.2.1.3. Réaction (n,p) ou (n, $\alpha$ ) .....	106
1.2.1.4. Réaction (n,fission) .....	106
1.2.2. Choix de la cible .....	107
1.2.3. Conditions d'irradiation .....	107
1.2.4. Traitement des cibles irradiées .....	108
1.3. Exemples d'application .....	109
1.3.1. Production de l'iode 131 .....	109
1.3.1.1. Caractéristiques du radionucléide .....	109
1.3.1.2. Choix de la cible - conditions d'irradiation .....	109
1.3.1.3. Formation de l'iode 131 .....	111
1.3.1.4. Formation de l'iode 127 .....	111
1.3.1.5. Formation de l'iode 129 .....	112
1.3.1.6. Traitement de la cible .....	113
1.3.2. Production du rhénium 186 .....	113
1.3.2.1. Caractéristiques du radionucléide .....	113
1.3.2.2. Choix de la cible et conditions d'irradiation .....	113
1.3.2.3. Traitement de la cible .....	114
1.3.3. Production du samarium 153 .....	114
1.3.3.1. Caractéristiques du radionucléide .....	114
1.3.3.2. Choix de la cible, conditions d'irradiation .....	115
1.3.3.3. Traitement de la cible .....	115
1.3.4. Production du chrome 51 .....	115
1.3.4.1. Caractéristiques du radionucléide .....	115
1.3.4.2. Choix de la cible et conditions d'irradiation .....	116
1.3.4.3. Traitement de la cible .....	116
1.3.5. Production du phosphore 32 .....	116
1.3.5.1. Caractéristiques du radionucléide .....	116
1.3.5.2. Choix de la cible et conditions d'irradiation .....	117
1.3.5.3. Traitement de la cible .....	117
1.4. Produits de fission .....	117
Exemples de réactions successives .....	118
1.4.1. Irradiation et traitement des cibles .....	119
1.4.2. Exemples d'application .....	119
1.4.2.1. Production de molybdène 99 .....	119
1.4.2.2. Production d'iode 131 .....	122
1.4.2.3. Production du xénon 133 .....	122
Bibliographie .....	123

TABLE DES MATIERES

**Chapitre 2 - Production de radionucléides - Cyclotrons**

A. BARDY - J.C. SACCAVINI .....	125
2.1. Principaux types de réactions nucléaires .....	125
2.2. Les différents types de cyclotrons .....	128
2.2.1. Principe du cyclotron .....	128
2.2.2. Différents types de cyclotrons .....	129
2.2.2.1. Les cyclotrons "médicaux" .....	130
2.2.2.2. Les cyclotrons à "moyenne énergie" .....	130
2.2.2.3. Les cyclotrons à haute énergie .....	131
2.3. Examen des différents paramètres influant sur le résultat de l'irradiation .....	131
2.3.1. Choix de cible .....	132
2.3.2. Choix du mode d'irradiation .....	132
2.3.3. Traitement chimique des cibles irradiées .....	132
2.4. Exemples d'application .....	133
2.4.1. Production des radionucléides émetteurs $\beta^+$ .....	133
2.4.1.1. Carbone 11 .....	133
2.4.1.2. Fluor 18 .....	134
2.4.1.3. Oxygène 15 .....	134
2.4.1.4. Azote 13 .....	135
2.4.2. Production de radionucléides émetteurs $\gamma$ .....	136
2.4.2.1. Thallium 201 .....	136
2.4.2.2. Gallium 67 .....	137
2.4.2.3. Iode 123 .....	138
2.4.2.4. Indium 111 .....	138
Bibliographie .....	140

**Chapitre 3 - Production de radionucléides - Générateurs**

A. BARDY - J.C. SACCAVINI .....	141
3.1. Filiation père-fils .....	141
3.1.1. Choix du couple .....	142
3.1.2. Mode d'obtention de l'élément fils .....	142
3.1.2.1. L'extraction liquide-liquide .....	142
3.1.2.2. La chromatographie sur colonne .....	144
3.2. Exemples de générateurs isotopiques .....	144
3.2.1. Le générateur molybdène 99 - technétium 99m .....	144
3.2.1.1. Application de la loi de filiation au système $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....	144
3.2.1.2. Principe du générateur .....	147
3.2.2. Générateur rubidium 81 - krypton 81m .....	148
3.2.2.1. Principales méthodes de préparation de $^{81}\text{Rb}$ .....	148
3.2.2.2. Principe du générateur .....	148

3.2.3. Le générateur germanium 68 - gallium 68 .....	149
3.2.3.1. Principale méthode de préparation de $^{68}\text{Ge}$ .....	149
3.2.3.2. Principe du générateur .....	149
3.2.4. Le générateur tungstène 188 - rhénium 188 .....	149
3.2.4.1. Méthode de préparation de $^{188}\text{W}$ .....	150
3.2.4.2. Principe du générateur .....	150
Bibliographie .....	150

### ***Section 3 - Chimie des métaux de transition, de post-transition et des lanthanides radionucléides métalliques émetteurs $\gamma$ et $\beta^-$***

#### ***Chapitre 1 - Chimie du technétium $^{99m}\text{Tc}$***

A. DU MOULINET D'HARDEMARE - R. PASQUALINI - F. RICHE - M. VIDAL .....	153
1.1. Les nucléides isotopes du technétium .....	154
1.2. Chimie du technétium en solution aqueuse .....	156
1.3. Chimie de coordination du technétium .....	157
1.3.1. Synthèse des complexes technétiés .....	159
1.3.2. Degré d'oxydation +VII ( $d^0$ ) .....	160
1.3.3. Degré d'oxydation +VI ( $d^1$ ) .....	162
1.3.4. Degré d'oxydation +V ( $d^2$ ) .....	164
1.3.4.1. Groupes oxotechnétiés : cœurs monoxotechnétium $\text{TcO}^{3+}$ et trans-dioxotechnétium $\text{TcO}_2^+$ .....	165
1.3.4.2. Groupe nitrurotechnétium $\text{TcN}^{2+}$ .....	169
1.3.4.3. Autres groupes .....	169
1.3.5. Degré d'oxydation +IV ( $d^3$ ) .....	171
1.3.6. Degré d'oxydation +III ( $d^4$ ) .....	172
1.3.7. Degré d'oxydation +II ( $d^5$ ) .....	174
1.3.8. Degré d'oxydation +I ( $d^6$ ) .....	174
1.3.9. Degré d'oxydation 0 ( $d^7$ ) .....	176
1.3.10. Degré d'oxydation - I .....	176
1.4. Applications biomédicales des traceurs technétiés .....	177
Bibliographie .....	178

#### ***Chapitre 2 - Chimie du rhénium***

H. BELHADJ-TAHAR - G. CROS - M. DARTIGUENAVE .....	181
2.1. Potentiels redox - Diagrammes potentiel pH .....	183
2.2. Chimie de coordination .....	185
2.2.1. Degrés d'oxydation supérieurs VII et VI .....	185
2.2.1.1. Dérivés du rhénium VII ( $d^0$ ) .....	185
2.2.1.2. Dérivés du rhénium VI ( $d^1$ ) .....	186

TABLE DES MATIERES

2.2.2. Degré d'oxydation V .....	186
2.2.2.1. Complexes à cœur monoxorhénium $\text{Re} = \text{O}^{3+}$ .....	188
2.2.2.2. Complexes à cœur dioxorhénium $\text{O} = \text{Re} = \text{O}^+$ .....	190
2.2.2.3. Complexes à cœur $\text{Re}_2 \text{O}_3^{4+}$ .....	191
2.2.2.4. Complexes à cœur $\text{Re} = \text{NR}^{3+}$ et $\text{Re} \equiv \text{N}^{2+}$ .....	191
2.2.3. Degrés d'oxydation intermédiaires IV et III .....	192
2.2.3.1. Dérivés du rhénium IV ( $d^3$ ) .....	192
2.2.3.2. Degré d'oxydation III ( $d^4$ ) .....	193
2.2.4. Etats d'oxydation inférieurs II, I, O .....	195
2.2.4.1. Dérivés du rhénium II ( $d^5$ ) .....	195
2.2.4.2. Dérivés du rhénium I ( $d^6$ ) .....	195
2.2.4.3. Dérivés du rhénium O ( $d^7$ ) .....	196
2.3. Réactivité .....	196
2.4. Les nucléides du rhénium émetteurs $\beta^-$ et la radiothérapie .....	198
2.4.1. Traitement de la douleur due aux métastases osseuses .....	198
2.4.2. Radiothérapie des articulations (synoviorthèse) .....	198
2.4.3. Radiothérapie des tumeurs .....	198
2.4.3.1. Complexe de l'acide dimercaptosuccinique .....	198
2.4.3.2. Hormones œstrogènes .....	199
Bibliographie .....	201
<b>Chapitre 3 - Lanthanides et terres rares</b>	
M. GRESSIER - M. VIDAL .....	205
3.1. Degrés d'oxydation des lanthanides .....	206
3.2. La contraction des lanthanides .....	207
3.3. Spectres d'absorption électronique .....	208
3.4. Moment magnétique des ions lanthanides .....	209
3.5. Orbitales <i>f</i> et nature de la liaison de coordination .....	210
3.6. Réactivité chimique des lanthanides - Chimie de coordination .....	211
3.6.1. État d'oxydation .....	212
3.6.2. Nature des ligands .....	212
3.6.3. Nombre de coordination et géométrie du complexe .....	212
3.6.4. Complexes formés par les ions lanthanides .....	213
3.6.4.1. Aquacomplexes .....	213
3.6.4.2. Complexes à ligands oxygénés .....	214
3.6.4.3. Complexes à ligands azotés .....	216
3.6.5. Complexants macrocycliques .....	217
3.6.5.1. Macrocycles oxygénés .....	218
3.6.5.2. Macrocycles azotés .....	219

3.7. Les lanthanides et les applications biomédicales .....	220
3.7.1. Traitement antalgique des métastases osseuses par le samarium 133 .....	220
3.7.2. Thérapie des lésions cancéreuses .....	221
3.7.3. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire et les substances de contraste .....	222
3.7.4. Luminescence des lanthanides et applications biomédicales .....	225
Bibliographie .....	227

**Chapitre 4 - Gallium, indium et thallium - Eléments de post-transition du groupe 13**

A. DU MOULINET D'HARDEMARE - O. JARJAYES .....	231
4.1. Généralités .....	231
4.1.1. Historique des éléments .....	231
4.1.2. Abondance naturelle et distribution .....	232
4.1.3. Préparation des métaux et applications industrielles .....	232
4.1.4. Propriétés du gallium, de l'indium et du thallium .....	233
4.1.5. Principaux composés commerciaux .....	234
4.1.6. Chimie de coordination .....	234
4.1.7. Propriétés spectroscopiques des atomes .....	235
4.2. Les radiopharmaceutiques de Ga, In et Tl et leur chimie de coordination .....	236
4.2.1. Les radioisotopes de Ga, In et Tl .....	236
4.2.2. Les principaux radiopharmaceutiques des métaux de post-transition .....	237
4.2.3. La chimie de coordination de Ga et In et le développement des radiopharmaceutiques .....	239
4.2.3.1. Importance de la constante de stabilité .....	240
4.2.3.2. Importance de la nature des groupes complexants .....	243
Bibliographie .....	245

**Section 4 - L'iode radioactif et les molécules marquées**

**Chapitre 1 - Molécules marquées à l'iode radioactif**

M. APPARU - J.C. MADELMONT .....	249
1.1. Critères du choix de l'iode $^{123}\text{I}$ comme traceur émetteur $\gamma$ et site de marquage .....	249
1.1.1. Effet stérique et consistance de l'halogène .....	250
1.1.2. Stabilité du marquage <i>in vivo</i> - Site d'halogénéation .....	251
1.2. Les oxydants de l'ion iodure et les agents d'halogénéation .....	252
1.2.1. Acide hypoiodéux *IOH .....	252
1.2.2. Marquage à l'iode et peroxydases .....	253
1.2.3. Oxydation électrolytique .....	254
1.2.4. Agents d'halogénéation .....	254



## TABLE DES MATIERES

1.2.5. Stabilité et radiolyse des molécules marquées .....	254
1.3. Réactions de marquage .....	255
1.3.1. Substitution nucléophile .....	258
1.3.1.1. Substitution nucléophile aliphatique .....	258
1.3.1.2. Substitution nucléophile aromatique .....	261
1.3.2. Substitution électrophile .....	266
1.3.2.1. Dérivés du bore et iodation .....	268
1.3.2.2. Silanes, germanes et stannanes précurseurs de dérivés iodés .....	270
1.3.2.3. Organomercuriques .....	273
1.3.2.4. Arylthallates et iodation en série aromatique .....	275
1.3.2.5. Conclusion .....	276
1.3.3. Addition électrophile .....	278
1.3.4. Choix de la stratégie de marquage - Groupes prosthétiques .....	278
1.4. Les principaux radiopharmaceutiques radioiodés .....	280
Bibliographie .....	285
<b>Chapitre 2 - Synthèse de sucres iodés -</b>	
<b>Vers l'imagerie SPECT du transport du D-glucose</b>	
C. MORIN .....	295
2.1. Introduction .....	295
2.2. Les analogues iodés .....	295
2.2.1. 2-déoxy-2-iodo-D-glucose .....	295
2.2.2. 2-déoxy-2-fluoro-2-iodo-D-glucose .....	297
2.2.3. Motif iodé en position 2 .....	297
2.3. Les autres analogues iodés du glucose .....	299
2.3.1. Motif iodé en position 1 .....	299
2.3.2. Motif iodé en position 3 .....	300
2.3.3. Motif iodé en position 4 .....	301
2.3.4. 6-déoxy-6-iodo-D-glucose .....	302
2.4. Marquage du transporteur du D-glucose .....	302
2.5. Conclusion .....	304
Bibliographie .....	304
<b>Section 5 - Radionucléides émetteurs de positons</b>	
<b>Chapitre 1 - Émetteurs <math>\beta^+</math> et réactivité des isotopes à courte durée de vie</b>	
L. BARRE - C. CROUZEL - F. DOLLE - M.C. LASNE - D. LE BARS .....	309
1.1. La radioactivité spécifique .....	309
1.1.1. Définitions .....	309
1.1.2. Intérêt d'une radioactivité spécifique élevée en biologie .....	309

1.1.3. Notion d'entraîneur .....	310
1.1.4. Radioactivité spécifique des composés marqués au carbone 11 .....	310
1.1.5. Radioactivité spécifique en chimie du fluor 18 .....	311
1.1.6. Activité spécifique et cinétique de réaction .....	312
1.2. Généralités sur les réactions avec des isotopes à courte durée de vie .....	313
1.2.1. Réactions secondaires provoquées par haute dilution .....	314
1.2.2. Choix des solvants .....	314
1.2.2.1. Généralités .....	314
1.2.2.2. Le solvant dans les réactions de substitution nucléophile par l'ion $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ .....	315
1.2.2.3. Le solvant en chimie du carbone 11 .....	317
1.2.2.4. Comparaison avec la chimie des isotopes stables .....	317
1.2.3. Techniques d'activation des réactions chimiques .....	317
1.2.3.1. Micro-ondes .....	317
1.2.3.2. Sonochimie .....	320
1.3. Les effets isotopiques .....	321
1.4. Réactions sur solides .....	321
1.4.1. Classification des supports .....	321
1.4.1.1. Supports inorganiques .....	321
1.4.1.2. Supports mixtes .....	322
1.4.2. Quelques réactions sur supports solides en chimie du carbone 11 .....	323
1.4.2.1. Préparation d'acides carboxyliques marqués au carbone 11 .....	323
1.4.2.2. Réactions de $[^{11}\text{C}]$ alkylation .....	323
Bibliographie .....	324
<b>Chapitre 2 - Chimie du carbone 11, de l'azote 13, du fluor 18 et de l'oxygène 15</b>	
L. BARRE - C. CROUZEL - F. DOLLE - M.C. LASNE - D. LE BARS .....	327
2.1. Chimie du carbone 11 .....	327
2.1.1. Les précurseurs $[^{11}\text{C}]$ .....	329
2.1.2. Molécules marquées au carbone 11 .....	330
2.1.2.1. Synthèse de la $[^{11}\text{C}]$ méthionine .....	330
2.1.2.2. Synthèse de l'acide $[^{11}\text{C}]$ palmitique .....	331
2.1.2.3. Synthèse du $[^{11}\text{C}]$ Flumazénil et du $[^{11}\text{C}]$ CGP 12177 .....	331
2.2. Chimie de l'azote 13 .....	332
2.2.1. Nitrate et ammoniacque $^{13}\text{N}$ .....	333
2.2.1.1. Nitrates $[^{13}\text{N}]\text{NO}_3^-$ .....	333
2.2.1.2. Synthèse de l'ammoniacque $[^{13}\text{N}](\text{NH}_4^+, \text{OH}^-)$ .....	333
2.2.2. Exemple de production : le cas du CERMEP .....	333
2.3. Chimie du fluor 18 .....	334
2.3.1. Production de fluor 18 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ moléculaire par la réaction $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ .....	334

TABLE DES MATIERES

2.3.2. Production de fluor 18 [ <sup>18</sup> F]F <sup>-</sup> sans entraîneur par la réaction <sup>20</sup> Ne(p,n) <sup>18</sup> F .....	335
2.3.3. Chimie du fluor électrophile .....	335
2.3.4. Chimie du fluor nucléophile .....	337
2.3.4.1. Préparation du fluor activé .....	337
2.3.4.2. Réactions de substitution nucléophile .....	338
2.3.4.3. Substitutions nucléophiles aliphatiques .....	339
2.3.4.4. Additions nucléophiles .....	339
2.3.5. Exemples de synthèse : [ <sup>18</sup> F]FDG et [ <sup>18</sup> F]fluoro-DOPA .....	339
2.3.5.1. [ <sup>18</sup> F]FDG .....	339
2.3.5.2. [ <sup>18</sup> F]fluoro-DOPA .....	340
2.4. Chimie de l'oxygène 15 .....	341
2.4.1. Les gaz radioactifs .....	341
2.4.2. [ <sup>15</sup> O]H <sub>2</sub> O .....	342
2.4.3. [ <sup>15</sup> O]butanol .....	342
2.5. Chimie du brome 76 .....	343
Bibliographie .....	344

**Section 6 - Macromolécules d'intérêt biologique  
marquées à l'iode (<sup>123</sup>I et <sup>131</sup>I) et au technétium (<sup>99m</sup>Tc)**

**Chapitre 1 - Macromolécules d'intérêt biologique marquées a l'iode**

D. GUERREAU - J.C. SACCAVINI .....	349
1.1. Méthodes de radiohalogénéation .....	349
1.1.1. Iodation directe des macromolécules .....	352
1.1.1.1. Iodation par l'iode au degré d'oxydation 0 (I <sub>2</sub> ) .....	352
1.1.1.2. Iodation par l'iode au degré d'oxydation + 1 .....	352
1.1.1.3. Rendement de marquage des protéines et réaction d'oxydation .....	354
1.1.2. Iodation des macromolécules par voie indirecte .....	355
1.1.3. Pureté radiochimique .....	357
1.1.4. Technique de purification .....	357
1.2. Techniques analytiques utilisées pour le contrôle des macromolécules marquées .....	357
1.2.1. Contrôle du rendement de marquage .....	357
1.2.1.1. Chromatographie sur couche mince .....	357
1.2.1.2. Chromatographie sur colonne .....	358
1.2.1.3. Electrophorèse .....	358
1.2.2. Contrôle de l'activité biologique des macromolécules marquées à l'iode .....	358
1.3. Applications biomédicales .....	359
1.3.1. L'iode 123 .....	359
1.3.2. L'iode 131 et la radioimmunothérapie .....	359
1.3.3. L'iode 125 .....	360

1.3.4. L'iode 124 .....	361
1.3.5. L'astate 211 .....	361
Bibliographie .....	361
<b>Chapitre 2 - Radiomarquage des anticorps monoclonaux et des peptides par le technétium 99m - voie directe</b>	
J.Y. GARRON - R. PASQUALINI - J.C. SACCAVINI .....	365
2.1. Radiomarquage par voie directe .....	365
2.1.1. Introduction .....	365
2.1.2. Réduction de l'anticorps et immunoréactivité .....	367
2.1.3. Anticorps et fragmentation .....	368
2.2. Radiomarquage au technétium 99m et trousse de marquage .....	368
2.2.1. Contrôle du rendement de marquage .....	370
2.2.2. Purification des composés technétiés .....	371
2.2.3. Immunoréactivité de l'anticorps radiomarqué .....	371
2.2.4. Stabilité des composés technétiés .....	372
2.2.4.1. Mesure de la stabilité <i>in vitro</i> .....	372
2.2.4.2. Détermination du pourcentage des différentes classes de sites présents sur l'anticorps .....	373
2.3. Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux radiomarqués au technétium 99m .....	373
2.4. Radiomarquage des peptides au technétium 99m .....	376
2.5. Conclusion .....	376
Bibliographie .....	377
<b>Chapitre 3 - Radiomarquage des macromolécules par le technétium 99m - voie indirecte</b>	
J.Y. GARRON - R. PASQUALINI .....	379
3.1. Introduction .....	379
3.1.1. Immunochimie .....	380
3.1.2. Radiochimie .....	381
3.2. Stratégie de l'immunoconjugué .....	382
3.3. Chélate préformé .....	383
3.4. Quelques exemples de marquage d'anticorps ou de leurs fragments .....	384
3.4.1. Génération de groupements sulfhydryle (SH) par greffage de molécules exogènes ...	384
3.4.2. Conjugaison d'un groupement chélatant avant radiomarquage .....	386
3.4.2.1. Acides polyaminocarboxyliques et dérivés .....	386
3.4.2.2. Dithiosemicarbazone .....	387
3.4.2.3. Diaminodithiols .....	387
3.4.3. Conjugaison du chélate préradiomarqué .....	389
3.4.3.1. Diamidodithiols .....	389

## TABLE DES MATIERES

3.4.3.2. Amines cycliques et dérivés .....	390
3.4.4. Stabilité des complexes technétiés .....	390
3.5. Voie indirecte et formulation sous forme de trousse .....	391
3.6. Voie indirecte et peptides .....	392
Bibliographie .....	394

## ***SECONDE PARTIE - BIOLOGIE***

### ***Section 1 - Rappels***

#### ***Chapitre 1 - Notions de base de physicochimie***

M. COMET .....	401
1.1. L'enthalpie H .....	401
1.2. L'enthalpie libre G .....	401
1.3. Le potentiel chimique .....	402
1.4. Le potentiel électrochimique .....	402

#### ***Chapitre 2 -Transport à travers les membranes***

M. COMET .....	405
2.1. Composition des membranes .....	405
2.2. Les flux .....	405
2.3. Les deux types de transport .....	406
2.3.1. Transport passif .....	406
2.3.2. Transport actif .....	406
2.4. Transport passif .....	406
2.4.1. Transport des solutés à travers la partie lipidique de la membrane : diffusion passive .....	406
2.4.2. Diffusion facilitée .....	408
2.4.2.1. Transporteurs .....	409
2.4.2.2. Transporteurs artificiels .....	409
2.4.2.3. Canaux .....	410
2.4.2.4. Canaux artificiels .....	412
2.5. Transport actif .....	412
2.5.1. Transport actif primaire .....	412
2.5.1.1. Transport actif primaire des protons à travers la membrane mitochondriale	413
2.5.1.2. Transport actif du Na <sup>+</sup> et du K <sup>+</sup> à travers la membrane cellulaire .....	415
2.5.2. Transport actif secondaire .....	415
2.5.2.1. Les antiports .....	415
2.5.2.2. Les symports .....	416
Bibliographie .....	416

<b>Chapitre 3 - Différence de potentiel transmembranaire</b>	
M. COMET .....	417
3.1. Origine de la ddp électrique .....	417
3.2. Détermination expérimentale de $\Delta\Psi$ .....	419
3.3. Influences de quelques ionophores .....	419
3.3.1. Valinomycine .....	419
3.3.2. Protonophores (CCCP, 2,4 dinitrophénol, FCCP) .....	419
3.3.3. Rôle de la nigéricine .....	420
Bibliographie .....	420
<b>Chapitre 4 - Cinétique enzymatique</b>	
M. COMET .....	421
4.1. Ordre d'une réaction .....	421
4.2. Vitesse d'une réaction catalysée par une enzyme .....	422
4.3. L'équation de MICHAELIS-MENTEN .....	423
4.4. Détermination de $K_M$ et $V_{max}$ .....	425
4.5. Inhibition enzymatique .....	426
4.5.1. Inhibition compétitive .....	426
4.5.2. Inhibition non compétitive .....	427
Bibliographie .....	428
<b>Chapitre 5 - Etude des récepteurs membranaires</b>	
B. MAZIERE .....	429
5.1. Rappel sur la transmission neuronale .....	429
5.2. Les récepteurs .....	431
5.3. Etude quantitative de la liaison <i>in vitro</i> ligand-récepteur .....	432
5.4. Détermination des paramètres .....	432
5.4.1. Mesures à l'équilibre : $K_D$ , $B_{max}$ .....	432
5.4.1.1. Analyse par saturation : analyse directe - Utilisation d'un ligand marqué ...	433
5.4.1.2. Analyse par compétition : analyse indirecte .....	437
5.4.2. Mesure des paramètres cinétiques : $k_{+1}$ , $k_{-1}$ .....	441
5.4.2.1. Mesure de la constante de vitesse d'association .....	441
5.4.2.2. Mesure de la constante de vitesse de dissociation $k_{+1}$ .....	444
Annexe : Dérivation des équations de vitesse .....	445
Bibliographie .....	447
<b>Chapitre 6 - La perméabilité capillaire</b>	
M. COMET .....	449
6.1. Théorie .....	449

## TABLE DES MATIERES

6.2. Méthodes de mesure .....	451
6.2.1 Mesure de l'extraction E .....	451
6.2.1.1. Détection externe de la radioactivité .....	451
6.2.1.2. Injection, à l'entrée du système artériel vascularisant l'organe, d'un mélange de traceur radioactif à tester .....	451
6.2.2. Rapport des perméabilités (équation 3) .....	451
6.2.3. Mesure du débit F .....	452
6.2.4. Calcul de PS .....	452
Bibliographie .....	452

### ***Section 2 - Traceurs du débit coronaire et du débit cérébral Traceurs osseux et rénaux***

#### ***Chapitre 1 - Thallium 201***

J. MAUBLANT .....	457
1.1. Historique et propriétés physiques .....	457
1.2. Distribution dans l'organisme .....	458
1.3. Distribution dans le myocarde .....	460
1.3.1. Phase précoce après l'injection .....	460
1.3.2. Phase tardive après l'injection .....	461
1.4. Dosimétrie .....	462
1.5. Mécanisme de fixation .....	462
Bibliographie .....	464

#### ***Chapitre 2 - <sup>99m</sup>Tc-MIBI***

J. MAUBLANT .....	467
2.1. Historique .....	467
2.2. Description .....	468
2.3. Distribution dans l'organisme .....	469
2.4. Distribution dans le myocarde .....	470
2.5. Comparaison entre le <sup>99m</sup> Tc-MIBI et le thallium .....	472
2.6. Dosimétrie .....	472
2.7. Etude des mécanismes d'entrée cellulaire .....	473
2.7.1. Etudes sur cardiomyocytes .....	473
2.7.1.1. Influence des inhibiteurs des canaux et des transporteurs .....	473
2.7.1.2. Influence de la ddp électrique de la membrane cellulaire .....	473
2.7.1.3. Influence de la ddp électrique de part et d'autre de la membrane mitochondriale .....	473
2.7.1.4. Action des inhibiteurs du métabolisme .....	473
2.7.1.5. Action d'un inhibiteur de l'ATP synthase : l'oligomycine (26) .....	474

2.7.2. Etudes sur fibroblastes .....	474
2.7.3. Comparaison du $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI et de la téboroxime .....	474
2.8. Utilisation du $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en cancérologie .....	475
2.8.1. Résultats obtenus avec les cations lipophiles .....	475
2.8.1.1. Cellules saines .....	475
2.8.1.2. Cellules cancéreuses .....	475
2.8.2. Résultats obtenus avec le $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI .....	476
2.8.3. $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI et chimiorésistance .....	476
2.8.4. Influence de l'adriamycine .....	477
Bibliographie .....	477
<b>Chapitre 3 - <math>^{99m}\text{Tc}</math>-Tétrofosmine</b>	
J. MAUBLANT .....	479
3.1. Historique .....	479
3.2. Description .....	480
3.3. Distribution dans l'organisme .....	480
3.4. Distribution dans le myocarde .....	481
3.5. Comparaison avec le thallium 201 .....	482
3.6. Dosimétrie .....	482
3.7. Mécanisme d'entrée cellulaire .....	483
3.8. Tétrofosmine et cellules cancéreuses .....	483
Bibliographie .....	484
<b>Chapitre 4 - Radiopharmaceutiques à tropisme osseux</b>	
M. COMET - J. MAUBLANT .....	485
4.1. Rappels sur l'os .....	485
4.1.1. Structure de l'os .....	485
4.1.2. Composition et production du tissu osseux .....	485
4.2. Les radiopharmaceutiques .....	486
4.2.1. Les radiopharmaceutiques technétiés .....	486
4.2.2. Description .....	487
4.2.3. Préparation et contrôle de qualité .....	487
4.3. Biodistribution .....	487
4.3.1. Comparaison des différents radiopharmaceutiques .....	487
4.3.2. Influence du débit sanguin osseux .....	488
4.3.2.1. Influence du débit sur la fixation dans l'os normal .....	488
4.3.2.2. Influence du débit sanguin sur l'os fracturé .....	489
4.3.3. Etude du mécanisme de sortie des capillaires .....	489



TABLE DES MATIERES

4.3.4. Fixation osseuse des traceurs technétiés. ....	490
4.3.4.1. Arguments expérimentaux en faveur d'une fixation dans le tissu ostéoïde	490
4.3.4.2. Arguments expérimentaux en faveur d'une fixation du traceur sur la phase minérale .....	491
4.3.5. En conclusion, les traceurs osseux se fixent partout où existe une ostéogenèse .....	492
4.4. Dosimétrie .....	492
Bibliographie .....	492
<b>Chapitre 5 - Traceurs rénaux : <sup>99m</sup>Tc-DMSA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, MAG3</b>	
D. GUILLOTEAU - E. GALINIER - J.L. BAULIEU .....	495
5.1. Traceurs statiques : acide dimercaptosuccinique (DMSA) marqué au <sup>99m</sup> Tc .....	495
5.1.1. Historique .....	495
5.1.2. Synthèse - Radiomarquage .....	495
5.1.3. Biodistribution - Mécanisme d'élimination .....	496
5.2. Traceurs glomérulaires :	
acide diéthylènetriaminepentaacétique (DTPA) marqué au <sup>99m</sup> Tc .....	496
5.2.1. Historique .....	496
5.2.2. Radiomarquage .....	497
5.2.3. Biodistribution - Mécanisme d'élimination .....	498
5.3. Traceur tubulaire : mercapto-acétyltriglycine (MAG 3) marqué au <sup>99m</sup> Tc .....	498
5.3.1. Historique .....	498
5.3.2. Synthèse et marquage .....	499
5.3.3. Contrôle de qualité .....	500
5.3.4. Mécanisme d'élimination .....	500
5.3.5. Applications .....	501
Bibliographie .....	501
<b>Chapitre 6 - Traceurs du débit cérébral</b>	
M. ZANCA - M. COMET .....	503
6.1. Le passage à travers la barrière hémato-encéphalique .....	503
6.1.1. La barrière hémato-encéphalique (BHE) .....	503
6.1.2. La lipophilie .....	504
6.1.3. Par rapport à la BHE, on distingue 2 types de radiopharmaceutiques .....	504
6.2. La N-isopropyl-p (123I) iodoamphétamine (IAMP) .....	504
6.2.1. Choix de l'IAMP .....	504
6.2.2. Biodistribution .....	505
6.2.3. Activité cérébrale .....	505
6.2.4. Métabolisme de l'IAMP .....	506
6.2.5. Mécanisme des rétentions cérébrale et pulmonaire .....	506

6.2.6. Relation entre la fixation cérébrale de l'IAMP et le débit cérébral .....	507
6.2.7. Phénomène de redistribution .....	507
6.2.8. IAMP et tumeurs .....	507
6.3. Le $^{99m}\text{Tc}$ , d,l-hexaméthyl-propylène amine oxime ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO) .....	507
6.3.1. Historique et stabilité .....	507
6.3.2. Biodistribution chez l'homme .....	508
6.3.3. Activité cérébrale .....	508
6.3.4. Devenir intracérébral .....	509
6.3.4.1. Rôle du glutathion .....	509
6.3.4.2. Rôle de l'état d'oxydoréduction du liquide extracellulaire .....	510
6.3.4.3. Rôle de l'état énergétique .....	510
6.3.5. Relation entre la répartition du $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO et le débit cérébral .....	510
6.4. Le $^{99m}\text{Tc}$ -1,l-éthyl cystéinate ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD) .....	512
6.4.1. Historique .....	512
6.4.2. Biodistribution .....	513
6.4.3. Activité cérébrale .....	513
6.4.3.1. Chez le rat .....	513
6.4.3.2. Chez l'homme .....	513
6.4.4. Métabolisme du $^{99m}\text{Tc}$ -ECD .....	514
6.4.5. Relation entre la répartition cérébrale du $^{99m}\text{Tc}$ et celle du débit .....	514
6.5. Comparaison entre les différents traceurs du débit cérébral .....	515
Bibliographie .....	516
 <b>Chapitre 7 - Macro-agrégats et microsphères radioactives</b>	
R. GUIRAUD - Y. COULAIS - J.A.M. TAFANI .....	519
7.1. Macro-agrégats (MAA) et microsphères de sérum-albumine humaine (MSA) radioactifs ...	519
7.1.1. Méthodes de préparation .....	520
7.1.1.1. Les macro-agrégats .....	520
7.1.1.2. Les microsphères de sérum-albumine humaine .....	520
7.1.2. Méthodes de marquage .....	520
7.1.3. Contrôle de qualité .....	520
7.1.3.1. Les macro-agrégats .....	520
7.1.3.2. Les microsphères de sérum-albumine humaine .....	521
7.1.4. Devenir biologique .....	522
7.1.4.1. Biodistribution après injection intraveineuse de macro-agrégats ou de microsphères de sérum-albumine humaine radioactifs .....	523
7.1.4.2. Biodistribution après injection dans le ventricule gauche de macro-agrégats ou de microsphères de sérum-albumine humaine radioactifs	523
7.1.4.3. Interactions modifiant la biodistribution .....	524
7.1.4.4. Processus de dégradation et clairance des particules .....	524

## TABLE DES MATIERES

7.1.4.5. Inocuité des particules administrées par voie vasculaire .....	526
7.1.5 Dosimétrie .....	527
7.2. Les autres types de particules radioactives utilisées en biologie et en médecine .....	527
Bibliographie .....	528
<b>Chapitre 8 - Gallium 67</b>	
J.PH. VUILLEZ .....	529
8.1. Biodistribution : description .....	529
8.2. Transport du gallium 67 dans la circulation .....	530
8.3. Mécanismes de fixation .....	530
8.3.1. Mécanismes expliquant la biodistribution normale .....	531
8.3.2. Mécanismes de fixation dans les sites inflammatoires .....	531
8.3.3. Mécanismes de fixation dans les tumeurs .....	532
8.4. Dosimétrie .....	534
8.5. Conclusion .....	535
Bibliographie .....	535
<b>Section 3 - Traceurs du métabolisme des sucres et des graisses</b>	
<b>Chapitre 1 - Les sucres</b>	
M. COMET - D. FAGRET - C. GHEZZI - J.PH. VUILLEZ .....	539
1.1. Les sucres : définition .....	539
1.2. Le glucose .....	539
1.3. Transport du glucose dans la cellule .....	540
1.3.1. La diffusion facilitée .....	541
1.3.1.1. Les protéines de transport .....	541
1.3.1.2. Stéréosélectivité du transport du glucose .....	543
1.3.2. Transport actif .....	544
1.3.3. Mécanisme d'action de l'insuline sur le transport du glucose .....	545
1.3.3.1. Translocation des transporteurs du glucose .....	545
1.3.3.2. Modulation de l'activité du transporteur GLUT 4 en réponse à l'insuline .....	545
1.3.4. Les inhibiteurs du transport du glucose .....	545
1.3.5. Etape limitante .....	546
1.4. Métabolisme intracellulaire du glucose .....	546
1.4.1. La synthèse du glycogène .....	547
1.4.2. La glycolyse .....	548
1.4.3. Le shunt des pentoses .....	548
1.5. Action des enzymes initiales du métabolisme cellulaire du glucose .....	549
1.6.1. L'hexokinase .....	549

1.5.2. Déphosphorylation .....	550
1.5.3. Glucose 6P déshydrogénase .....	550
1.6. Les radiopharmaceutiques .....	551
1.7. Traceurs phosphorylables .....	551
1.7.1. Modèle : le 2-déoxy- <i>D</i> -glucose (2 DG) .....	551
1.7.2. Le [ <sup>18</sup> F]2-déoxy-2-fluoro- <i>D</i> -glucose (FDG) .....	552
1.7.2.1. Biodistribution du FDG .....	552
1.7.2.2. Etudes intracellulaires chez la souris .....	552
1.7.2.3. Captation et phosphorylation du FDG dans le cerveau de rat .....	553
1.7.2.4. Captation et phosphorylation du FDG dans le cœur .....	554
1.7.2.5. Comparaison des actions de différents enzymes sur le glucose et le FDG ..	554
1.7.2.6. Lumped Constant .....	555
1.7.2.7. Dosimétrie du FDG .....	555
1.7.3. Le [ <sup>18</sup> F]-2-fluoro-2-déoxymannose (FDM) .....	555
1.7.4. [ <sup>18</sup> F]-3-déoxy-3-fluoro- <i>D</i> -glucose (3 FDG) .....	556
1.8. Traceurs non phosphorylables .....	556
1.8.1. [ <sup>11</sup> C]-méthyl- <i>D</i> -glucose et [ <sup>18</sup> F]-3- fluoro-déoxyglucose .....	556
1.8.2. [ <sup>123</sup> I]6-déoxy-6-iodo- <i>D</i> -glucose (6 IDG) .....	556
1.8.3. Ligands spécifiques des protéines GLUT .....	556
Bibliographie .....	556
<b>Chapitre 2 - Les acides gras</b>	
M. COMET - D. FAGRET - C. GHEZZI .....	559
2.1. Nomenclature .....	559
2.1.1. Les acides gras .....	559
2.1.2. Les triglycérides .....	559
2.1.3. Les phospholipides .....	560
2.2. Rappels sur la biochimie des acides gras dans le myocarde .....	560
2.2.1. Les acides gras circulants .....	560
2.2.2. Acides gras et myocarde .....	560
2.2.3. La rétrodiffusion .....	562
2.3. Acide [1- <sup>11</sup> C]palmitique .....	562
2.4. Acides gras iodés linéaires : l'acide [ <sup>131,123</sup> I]-16-iodohexadécène-9-oïque (IHA) .....	563
2.4.1. Etudes sur cœur isolé de rat .....	563
2.4.2. Etudes chez le rat <i>in vivo</i> .....	564
2.4.3. Chez le chien .....	564
2.5. L'acide [ <sup>123</sup> I]15p-iodophényl pentadécanoïque (IPPA) .....	565
2.5.1. Etudes <i>in vitro</i> de l'activation de l'IPPA en IPPA CoA .....	565

## TABLE DES MATIERES

2.5.2. Sur cœur isolé de rat .....	565
2.5.3. Chez le rat <i>in vivo</i> .....	566
2.5.4. Chez le chien .....	566
2.5.5. Comparaison de l'IHA et de l'IPPA .....	566
2.6. L'acide 15-(ortho-I-phényl)-pentadécanoïque (o-IPPA) .....	567
2.7. Acides gras méthylés .....	567
2.7.1. Acide $\beta$ -méthyl-1-[ <sup>11,14</sup> C] heptadécanoïque (BMHA) .....	568
2.7.1.1. Sur un modèle de cœur isolé et travaillant .....	568
2.7.1.2. Chez le chien .....	568
2.7.1.3. Chez le rat .....	568
2.7.1.4. En résumé .....	569
2.7.2. Acides iodométhylés linéaires .....	569
2.7.2.1. Chez des rats à jeun .....	569
2.7.2.2. Sur cœur isolé de rat .....	569
2.7.3. Acide 15-(p-iodo-phényl)- $\beta$ -R,S-méthyl pentadécanoïque (BMIPP) .....	570
Bibliographie .....	570

### **Section 4 - Ligands des récepteurs - MIBG - Peptides et oligonucléotides**

#### **Chapitre 1 - Les récepteurs des neurotransmetteurs**

J.L. BAULIEU - D. GUILLOTEAU .....	575
1.1. Récepteurs de la dopamine .....	576
1.1.1. Généralités .....	576
1.1.2. Radioligands des récepteurs D1 .....	577
1.1.3. Radioligands des récepteurs D2 (RD2) .....	578
1.1.3.1. Familles chimiques .....	578
1.1.3.2. Exemples de radiomarquage .....	580
1.1.3.3. Comparaison des différents ligands .....	580
1.1.4. Applications cliniques de la scintigraphie des récepteurs dopaminergiques .....	582
1.2. Récepteurs de la sérotonine .....	584
1.3. Récepteurs de l'acétylcholine .....	584
1.4. Récepteurs des benzodiazépines .....	586
1.4.1. Généralités .....	586
1.4.2. Ligands .....	587
1.4.3. Applications .....	588
1.5. Récepteurs des opiacés .....	588
Bibliographie .....	589

**Chapitre 2 - Les récepteurs hormonaux : les récepteurs aux œstrogènes**

J.L. BAULIEU - M. RIBEIRO-BARRAS - D. GUILLOTEAU .....	593
2.1. Le système récepteur des hormones stéroïdes .....	593
2.2. Les ligands des récepteurs des œstrogènes .....	593
2.3. Applications .....	594
Bibliographie .....	595

**Chapitre 3 - La métaiodobenzylguanidine (MIBG)**

D. GUILLOTEAU - J.L. BAULIEU .....	597
3.1. Synthèse et contrôle .....	598
3.2. Biodistribution .....	599
3.3. Métabolisme .....	600
3.4. Modes de captation et de rétention aux niveaux cellulaire et moléculaire .....	600
3.4.1. Passage transmembranaire .....	601
3.4.1.1. Mécanisme .....	601
3.4.1.2. Spécificité .....	602
3.4.2. Mécanisme de rétention .....	602
3.4.3. Relargage de la MIBG .....	603
3.4.3.1. Phénomènes de diffusion .....	603
3.4.3.2. Phénomènes d'exocytose .....	604
3.4.3.3. Transport membranaire .....	604
3.5. Facteurs pouvant influencer le captage et la rétention de la MIBG .....	604
3.5.1. Activité spécifique de la MIBG .....	604
3.5.2. Nature de la cellule .....	605
3.5.3. Interaction médicamenteuse .....	605
3.6. Applications - perspectives .....	605
Bibliographie .....	606

**Chapitre 4 - Peptides radiomarqués**

F. COURBON - M.E. GALIAN - J.A.M. TAFANI .....	609
4.1. Différentes classes de peptides radiomarqués utilisables en scintigraphie .....	610
4.1.1. Les fragments d'anticorps .....	610
4.1.2. Analogues peptidiques de régions hypervariables .....	610
4.1.3. Peptides biologiquement actifs .....	611
4.2. Techniques de radiomarquage utilisées pour les peptides et les protéines .....	611
4.2.1. Marquage par l'iode .....	612
4.2.2. Marquage au technétium .....	613
4.2.3. Marquage par l'indium .....	615
4.2.4. Marquage par le gallium .....	616

## TABLE DES MATIERES

4.3. Contrôles de qualité des peptides radiomarqués .....	616
4.3.1. Stabilité du produit marqué .....	616
4.3.2. Pureté radionucléidique .....	617
4.3.3. Pureté radiochimique .....	617
4.3.4. Stérilité .....	617
4.3.5. Apyrogénicité .....	617
4.3.6. Absence de toxicité .....	617
4.3.7. Activité biologique .....	618
4.3.8. Affinité pour le récepteur .....	618
4.4. Utilisation des peptides radiomarqués en médecine nucléaire .....	618
4.4.1. Peptides biologiquement actifs .....	618
4.4.1.1. La somatostatine (SS) .....	618
4.4.1.2. Vasoactive intestinal peptide (VIP) .....	624
4.4.1.3. Le peptide atrial natriurétique (ANP) .....	625
4.4.1.4. Les peptides chimiotactiques .....	626
4.4.1.5. Ciblage peptidique des thrombi .....	627
4.4.2. Analogues peptidiques des régions hypervariables .....	627
4.4.3. Conclusion .....	628
Bibliographie .....	628
<b>Chapitre 5 - Oligonucléotides marqués</b>	
A.S. GAUCHEZ - J.PH. VUILLEZ .....	631
Bibliographie .....	633
<b>Section 5 - Cellules marquées</b>	
<b>Chapitre 1 - Introduction</b>	
J. CAIX - A. MOISAN - O. MUNDLER - Y. NAJEAN .....	637
<b>Chapitre 2 - Marquage des plaquettes</b>	
O. MUNDLER .....	641
2.1. Isolement plaquettaire .....	641
2.2. Marquage .....	643
2.2.1. Marquage des plaquettes au <sup>51</sup> Cr .....	643
2.2.2. Marquage des plaquettes à l' <sup>111</sup> In .....	643
2.2.2.1. Oxinate d' <sup>111</sup> In .....	644
2.2.2.2. Tropolonate d' <sup>111</sup> In .....	644
2.3. Contrôles de qualité .....	645
2.3.1. Numération plaquettaire - densité .....	645
2.3.2. Tests d'agrégabilité plaquettaire .....	645

2.3.3. Tests évaluant la qualité des plaquettes marquées pour injection chez l'homme .....	645
2.3.3.1. Avant toute réinjection .....	645
2.3.3.2. Après réinjection .....	646
2.4. Lieu et mécanisme de fixation .....	646
2.4.1. Préparation des plaquettes .....	647
2.4.2. L'isolement des membranes .....	647
2.5. Biodistribution .....	647
2.6. Dosimétrie .....	648
Bibliographie .....	649
<b>Chapitre 3 - Méthodologie des marquages érythrocytaires</b>	
Y. NAJEAN .....	651
3.1. Méthodologie du marquage pour mesures de volumes sanguins et de la durée de vie érythrocytaire .....	652
3.1.1. Marquage par [ <sup>51</sup> Cr] chromate de sodium .....	652
3.1.1.1. Première méthode .....	653
3.1.1.2. Deuxième méthode .....	653
3.1.1.3. Troisième méthode .....	653
3.1.1.4. Méthode utilisée en pratique .....	654
3.1.2. Marquage à l'indium 111 ( <sup>111</sup> In) .....	655
3.1.3. Marquage des hématies par le technétium 99m ( <sup>99m</sup> Tc) .....	655
3.1.4. Expression des résultats .....	655
3.1.4.1. Expression des résultats de volumes .....	655
3.1.4.2. Expression des résultats de la durée de vie des hématies .....	656
3.2. Marquage des hématies pour mesure des flux (cardiaque et artériel) .....	657
3.2.1. Technique <i>in vivo</i> .....	657
3.2.2. Marquage semi <i>in vitro</i> .....	657
3.2.3. Technique <i>in vitro</i> .....	658
3.2.4. Contrôle du rendement de marquage .....	658
3.2.4.1. Technique <i>in vitro</i> .....	658
3.2.4.2. Technique <i>in vivo</i> et semi <i>in vitro</i> .....	658
3.2.5. Facteurs influençant la qualité du marquage .....	659
3.3. Marquage des hématies pour l'imagerie splénique .....	659
3.4. Dosimétrie .....	659
<b>Chapitre 4 - Méthodologie des marquages leucocytaires</b>	
J. CAIX .....	663
4.1. Isolement cellulaire .....	663
4.1.1. Plusieurs techniques simples de séparation des granulocytes .....	664
4.1.1.1. Sur Ficoll .....	664



## TABLE DES MATIERES

4.1.1.2. Sur Percoll .....	665
4.1.2. Technique de séparation des leucocytes totaux .....	665
4.2. Marquage .....	665
4.2.1. Marquage des plaquettes à l'indium 111 .....	665
4.2.2. Marquage avec <sup>99m</sup> Tc-HMPAO .....	666
4.3. Contrôle de qualité .....	666
4.4. Lieux et mécanismes de fixation .....	667
4.5. Biodistribution .....	667
4.6. Dosimétrie .....	668
Bibliographie .....	669

### ***Section 6 - Radiothérapie interne***

#### ***Chapitre 1 - Sélection des radioéléments pour la radiothérapie interne***

M. BARDIES - A. FAIVRE-CHAUVET .....	673
1.1. Critères de sélection .....	673
1.1.1. Critères physiques .....	674
1.1.2. Critères chimiques .....	675
1.1.3. Paramètres biologiques relatifs à l'utilisation .....	676
1.2. Les radioéléments potentiellement intéressants .....	677
1.2.1. Emetteurs alpha .....	677
1.2.2. Emetteurs bêta .....	678
1.3. Conclusion .....	682
Bibliographie .....	685

#### ***Chapitre 2 - Thérapie avec la MIBG***

J. CLERC - J. LUMBROSO - I. RESCHE - M. BARDIES - J.F. CHATAL .....	687
2.1. Bases biologiques de la radiothérapie métabolique par la MIBG .....	687
2.1.1. La molécule MIBG non radioactive .....	688
2.1.2. Le radiomarquage de la MIBG .....	689
2.1.2.1. Marquage par les isotopes de l'iode .....	689
2.1.2.2. Marquage par des halogènes différents de l'iode (X) et utilisation de la MXBG .....	690
2.1.3. Le comportement biologique de la MIBG radiomarquée .....	690
2.1.3.1. Mécanismes de captation et de stockage .....	690
2.1.3.2. Modulateurs de la fixation de la MIBG .....	691
2.1.3.3. MIBG : captation et cinétique chez l'homme .....	693
2.2. Les résultats des essais cliniques en radiothérapie métabolique par la MIBG .....	693
2.2.1. Phéochromocytomes métastatiques .....	693

2.2.2. Les neuroblastomes .....	694
2.3. Les données récentes sur le plan de la dosimétrie à l'échelon multicellulaire .....	695
2.3.1. Modèles de radiothérapie métabolique par la MIBG .....	695
2.3.2. Optimisation de la radiothérapie métabolique par la MIBG chez l'homme .....	695
2.4. Conclusion .....	696
Bibliographie .....	697
<b>Chapitre 3 - Thérapie des métastases osseuses</b>	
J. CLERC - J. LUMBROSO - I. RESCHE - M. BARDIES - J.F. CHATAL .....	699
3.1. Rappels préliminaires .....	699
3.1.1. L'os : constitution et métabolisme .....	699
3.1.2. Cancers et métastases squelettiques .....	700
3.1.3. La douleur osseuse .....	701
3.2. La radiothérapie métabolique .....	701
3.3. Les radiopharmaceutiques .....	703
3.3.1. Strontium 89 .....	703
3.3.1.1. Propriétés physiques .....	703
3.3.1.2. Pharmacocinétique .....	704
3.3.2. Rhénium 186 .....	706
3.3.2.1. Propriétés physiques .....	706
3.3.2.2. Pharmacocinétique .....	706
3.3.3. Samarium 153 .....	707
3.3.3.1. Propriétés physiques .....	707
3.3.3.2. Pharmacocinétique .....	707
3.4. Conclusion .....	709
Bibliographie .....	710
<b>Chapitre 4 - Radioimmunothérapie</b>	
J.F. CHATAL .....	711
4.1. Biodistribution des anticorps .....	711
4.1.1. Distribution dans l'espace vasculaire tumoral .....	712
4.1.2. Transport à travers la paroi vasculaire. ....	712
4.1.3. Transport dans le compartiment interstitiel .....	713
4.2. Stratégies d'optimisation de la biodistribution des molécules d'anticorps .....	714
4.2.1. Augmentation de la fixation tumorale .....	714
4.2.2. Diminution de la concentration radioactive des tissus normaux .....	714
4.3. Caractéristiques radiobiologiques comparées de la radioimmunothérapie et de la radiothérapie par voie externe .....	715
Bibliographie .....	717