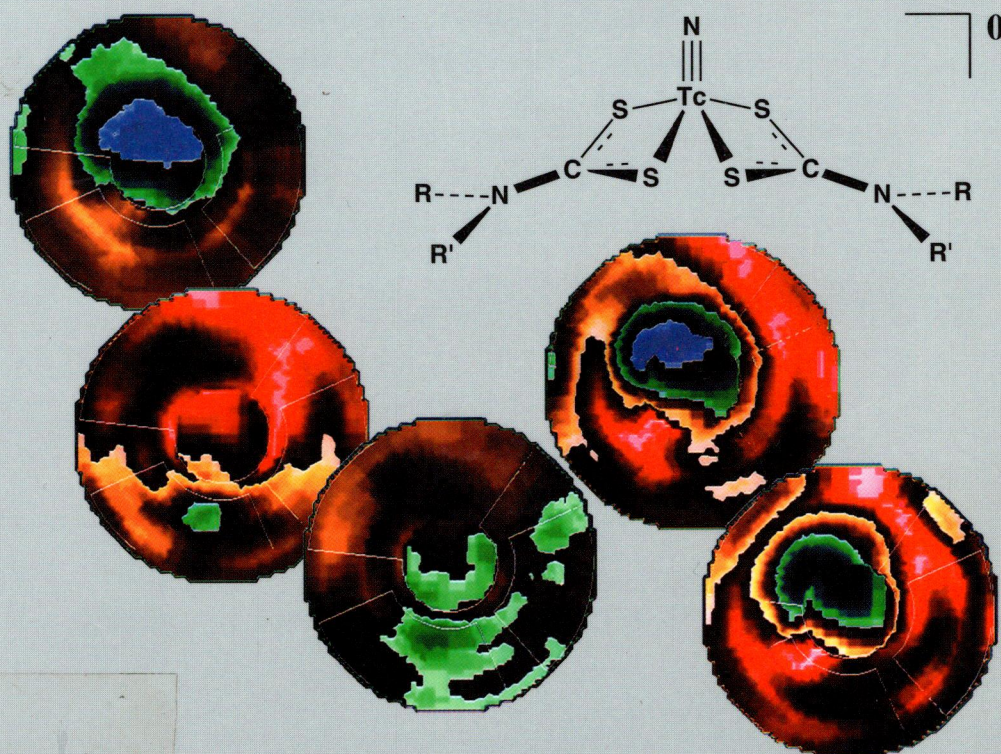


RADIOPHARMACEUTIQUES

CHIMIE DES RADIOTRACEURS ET APPLICATIONS BIOLOGIQUES

 Sous la direction de
Michel COMET et Michel VIDAL



AVEC LE CONCOURS DU CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

RADIOPHARMACEUTIQUES

CHIMIE DES RADIOTRACEURS ET APPLICATIONS BIOLOGIQUES

Cet ouvrage réunit, et ce pour la première fois, les contributions de chimistes, biologistes et médecins qui sont les acteurs des radiopharmaceutiques, de la synthèse d'une molécule à son devenir biologique.

La chimie et la radiochimie des radiopharmaceutiques : après un rappel sur la chimie de coordination, les synthèses des radioémetteurs γ et β^+ et des émetteurs β^- sont présentées. Sont également développées les méthodes d'introduction de ces nucléides dans les molécules organiques et dans les macromolécules d'intérêt biologique.

L'étude biologique des radiopharmaceutiques permet une description des traceurs utilisés en médecine nucléaire et de leurs contrôles de qualité. Une place importante est réservée aux radiopharmaceutiques en phase de recherche, ou de recherche-développement, tels les traceurs de processus métaboliques ou les agents radioactifs de reconnaissance moléculaire.

Cet ouvrage est le résultat de nombreuses collaborations effectuées dans le cadre du groupement de recherche du CNRS (GDR «Radiopharmaceutiques»). **Michel COMET et Michel VIDAL**, tous deux professeurs à l'Université Joseph Fourier de Grenoble, symbolisent l'esprit de rencontre de l'ouvrage : le premier est chef du service de biophysique et de médecine nucléaire du CHU de Grenoble et directeur du «Laboratoire d'Etude des Radiopharmaceutiques» (URA - CNRS) ; le second dirige l'équipe de marqueurs biomédicaux du laboratoire de Chimie «Etudes dynamiques et structurales de la sélectivité» (UMR - CNRS).

Le public concerné est celui des **spécialistes de médecine nucléaire**, médecins et radiopharmaciens, ainsi que les **étudiants de 3^{ème} cycle**. Il intéresse également **les chercheurs, les chimistes et les professionnels des industries pharmaceutiques**.



CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. MEDECINE



9 782706 107740

PRESSES UNIVERSITAIRES DE GRENOBLE

ISBN 2 7061 0774 X - PRIX : 480 F.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des auteurs

Préface

Introduction

PREMIÈRE 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

Chapitre 2 - La liaison chimique dans les complexes des métaux de transition

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 Δ	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 σ	64
2.4.1.1. Géométrie octaédrique	64
2.4.1.2. Géométrie tétraédrique	66
2.4.2. Liaison de symétrie π	66
Bibliographie	69

Chapitre 3 - Spectroscopie et réactivité des complexes métalliques

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	75
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

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 orbitale	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 γ , β^+ et β^-

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 α	102
1.1.2.2. Rayonnements β	102
1.1.2.3. Rayonnements γ	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,γ)	106
1.2.1.2. Réaction (n,γ) suivie d'une décroissance	106
1.2.1.3. Réaction (n,p) ou (n,α)	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

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 β^+	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 γ	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}Rb	148
3.2.2.2. Principe du générateur	148

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

Chapitre 4 - Radioimmunothérapie

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