

VECTORISATIONS ACTIVE ET PASSIVE DE RADIOPHARMACEUTIQUES DU TECHNETIUM-99m ET DU RHENIUM-188 POUR L'IMAGERIE MEDICALE ET LA THERAPIE

Nicolas Lepareur

▶ **To cite this version:**

Nicolas Lepareur. VECTORISATIONS ACTIVE ET PASSIVE DE RADIOPHARMACEUTIQUES DU TECHNETIUM-99m ET DU RHENIUM-188 POUR L'IMAGERIE MEDICALE ET LA THERAPIE. Autre. Université Rennes 1; Università degli studi di Ferrara, 2003. Français. NNT : . tel-00128645

HAL Id: tel-00128645
https://theses.hal.science/tel-00128645

Submitted on 2 Feb 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° Ordre : 2918

THESE EN COTUTELLE

avec

L'UNIVERSITE DE FERRARE (Italie)

Présentée

DEVANT L'UNIVERSITE DE RENNES 1

Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR)

Pour obtenir

le grade de : ***DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE RENNES 1***

Mention : Chimie

PAR

Nicolas LEPAREUR

Ingénieur ENSCR

UMR CNRS 6052 Synthèses et Activations de Biomolécules ENSCR
Ecole Doctorale Sciences de la Matière
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes

VECTORISATIONS ACTIVE ET PASSIVE DE RADIOPHARMACEUTIQUES DU TECHNETIUM-99m ET DU RHENIUM-188 POUR L'IMAGERIE MEDICALE ET LA THERAPIE

Soutenue le 28 Novembre 2003 devant la Commission d'Examen

M. **H. PATIN**	Professeur à l'ENSC de Rennes UMR CNRS 6052	Président
M. **J.F. CHATAL**	Professeur à l'Université de Nantes Praticien Hospitalier - INSERM U463	Rapporteurs
M. **F. TISATO**	Directeur de Recherches au CNR de Padoue (Italie)	
Mme **M. PORCHIA**	Chargée de Recherches au CNR de Padoue (Italie)	Examinateur
M. **N. NOIRET**	Chargé de Recherches CNRS/HDR à l'ENSC de Rennes – UMR CNRS 6052	Co-directeurs de Thèse
M. **A**. **DUATTI**	Professeur à l'Université de Ferrare (Italie)	
M. **E. GARIN**	Maître de Conférences à l'Université de Rennes 1 Praticien Hospitalier - Centre Eugène Marquis	Membres Invités
M. **F. MEVELLEC**	Ingénieur de Recherches CIS-bio International/Schering (Gif-sur-Yvette)	

AVANT-PROPOS

Ce travail résulte de l'étroite collaboration entre le Laboratoire de Chimie des Biomolécules et des Systèmes Organisés (Rennes, France), instigateur du projet, l'Université de Ferrare (Italie), le Consiglio Nazionale delle Ricerche de Padoue (Italie), le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis (Rennes, France) et la station porcine de l'INRA (Saint-Gilles, France).

La majorité des résultats obtenus dans ce mémoire ont été obtenus au Laboratoire de Chimie des Biomolécules et des Systèmes Organisés de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (UMR CNRS 6052), dirigé par Monsieur le Professeur H. Patin. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueilli au sein de son équipe et lui suis reconnaissant pour la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ce travail.

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à Messieurs N. Noiret, Chargé de Recherches au CNRS (ENSCR, Rennes), Habilité à Diriger les Recherches, et A. Duatti, Professeur à l'Université de Ferrare (Italie), pour avoir dirigé ce projet. Leurs conseils et leur aide m'ont été précieux tout au long de ces trois ans.

Monsieur le Professeur J.F. Chatal, de l'Université de Nantes (INSERM U463), et Monsieur F. Tisato, Directeur de Recherches au Consiglio Nazionale delle Ricerche de Padoue (Italie), ont accepté d'être les rapporteurs de cette commission d'examen. Qu'ils en soient ici remerciés.

Monsieur F. Tisato m'a accueilli au sein de son laboratoire de recherches et a toujours été un interlocuteur disponible. Il a su, à travers de fructueuses discussions durant ces trois années, me communiquer son enthousiasme et me faire partager ses connaissances, qui ont grandement contribué à la qualité du présent travail. Je tiens tout particulièrement à lui exprimer ma gratitude et mon amitié.

Je tiens également à remercier les autres membres de ce jury. Madame Marina Porchia, Chargée de Recherches au Consiglio Nazionale delle Ricerche de Padoue, a toujours fait preuve d'une grande disponibilité et d'une très grande gentillesse au cours de mes séjours en Italie. Monsieur E. Garin, Maître de Conférences à l'Université de Rennes I et médecin au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer, a activement collaboré à une partie du travail présenté ici. Son aide m'a été très précieuse en ce qui concerne la partie médicale de ce mémoire. Je les remercie vivement pour avoir accepté de participer à la commission d'examen.

Mes vifs remerciements vont également à Monsieur F. Mévellec, Ingénieur de Recherches, CIS bio international, filiale de Schering (Saclay, France) pour m'avoir passé le flambeau. Il a toujours été un interlocuteur disponible.

Je remercie également Monsieur A. Roucoux, Professeur à l'ENSCR, qui a suivi ces recherches pendant ces trois années et a toujours su faire preuve d'une grande gentillesse et d'une disponibilité constante dans le suivi de ces recherches et la rédaction de ce mémoire.

Je voudrais également remercier Madame A. Moisan, assistante au Laboratoire de Radiohématologie du Centre Eugène Marquis, qui m'a toujours reçu avec égard dans son laboratoire, ainsi que Mesdames A. Trichet et S. Abgrall et Monsieur J.-C. Rimbert, du même laboratoire, pour leur gentillesse et leur aide précieuse.

Je voudrais tout particulièrement remercier Mademoiselle A. Boschi, du laboratoire de Médecine Nucléaire de l'Université de Ferrare (Italie) pour sa gentillesse et son aide, notamment lors des analyses HPLC sur les composés radioactifs. Ses conseils, ainsi que ceux de Madame L. Uccelli, du même laboratoire, m'ont été très utiles. Qu'elles en soient ici toutes deux remerciées.

Je remercie également Mademoiselle J. Jeftic, Professeur à l'ENSCR, pour son aide précieuse pour l'interprétation des spectres d'absorption UV-visible, ainsi que pour sa très grande gentillesse.

Mes remerciements vont également à Monsieur G. Bandoli, de l'Université de Padoue (Italie) pour les études de diffraction aux rayons X, Monsieur C.-H. Malbert, de l'INRA (UMRVP, Saint-Gilles), pour les essais de biodistribution sur le porc et le personnel du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest, et plus particulièrement Madame G. Quillien, et Messieurs P. Jehan et P. Guénot pour les spectres de masse et les analyses élémentaires. Un grand merci également à Monsieur F. Refosco pour son aide, sa bonne humeur et son appartement padovano et à Madame C. Bolzati pour sa gentillesse.

Je voudrais de plus manifester ma reconnaissance et ma profonde sympathie à Madame M. Lefeuvre, ingénieur d'études au Laboratoire de Chimie des Biomolécules et des Systèmes Organisés pour son dynamisme et sa disponibilité, ainsi que pour la bonne humeur qu'elle contribue à faire régner dans le laboratoire. Je ne saurais oublier tous les chercheurs, techniciens, ingénieurs et secrétaires, qui, directement ou indirectement, ont participé à ce travail.

Je remercie également la région Bretagne pour le soutien financier apporté à ce projet, ainsi que la société CIS bio international.

Enfin, je tiens à remercier sincèrement et à exprimer ma profonde sympathie à mes « voisins » de paillasse durant ces trois années, ma « Yotta petite sœur » Marina, Sandrine, Piggy, Anne-Cécile, Mickaelle, Isabelle, Aurélie, Myriam, Fab, « Chuck » Gildas, Ronan, Vincent, Julien, Stefan, Sami, Régis, Fred, les 3 Jacky, Alf, Scooby et la Moussakas pour leur enthousiasme et les bons moments passés ensemble, et à adresser un sincère « Grazie mille » à tous mes compagnons italiens de Padoue et Ferrare, et plus spécialement à Enrico, il mio translatore, Lory (Com'e buono il tuo tiramisù !), Emi, et Fede pour leur accueil si chaleureux et leur gentillesse.

A Sophie,

Et à ma famille, qui m'a toujours soutenu

If we knew what it was we were doing, it would not be called research, would it ?

Albert Einstein

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

Dans ce mémoire, les abréviations suivantes ont été utilisées :

Les produits

DEDC	Diéthyldithiocarbamate de sodium
DMSA	Acide 2,3-dimercaptosuccinique
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTPA	Acide diaminopentaacétique
DTCX	Dithiocarboxylate
EDTA	Acide éthylène diamine tétraacétique
EDTB	*N*,*N*,*N'*,*N''*-tetrakis-(2-benzymidazolylméthyl)-1,2-éthanediamine
EP	Ether de pétrole
Et_2O	Ether diéthylique
EtOH	Ethanol
Gluc	Gluconate
HDD	4-Hexadécyl-2,2,9,9-tétraméthyl-4,7-diaza-1,10-décanedithiol
HEDP	Hydroxyéthylène diphosphonate
HYNIC	Hydrazidonicotinamide
MAG_3	SN3-mercaptoacéthyltriglycine
MDP	Méthylène diphosphonate
MeOH	Méthanol
NOET	*N*-éthyl-*N*-éthoxydithiocarbamate de sodium
PDTA	Acide 1,2-propylène diamine tétraacétique
Ph	Phényle
TDD	2,2,9,9-Tétraméthyl-4,7-diaza-1,10-décanedithiol
THF	Tétrahydrofurane
TPPTS	Triphénylphosphine tri(*meta*)sulfonate de sodium
6/3/3/1	Eluant EtOH/toluène/$CHCl_3$/$AcONH_4$, H_2O 0,5 M 6/3/3/1 v/v

Les techniques

AES	Affinity Enhancement System
ATG	Analyse thermogravimétrique
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
F	Point de fusion
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
IR	Infra Rouge
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
Polymorphprep™	Gradient de densité pour la séparation des leucocytes
ppm	Partie par million
RIT	Radioimmunothérapie
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RX	Rayons X
SM	Spectrométrie de Masse
SPET	Tomographie par Emission Monophotonique
TEP	Tomographie par Emission de Positon
UV	Ultra-Violet

Divers

Bu	Butyle
CHC	Carcinome hépatocellulaire
Et	Ethyle
EtO	Ethoxy
éq	Equivalent

GBq	Gigabecquerel
h	Heure
HAMA	Human Anti-Mouse Antibody
Hz	Hertz
ID	Index de localisation
Ig	Immunoglobuline
kcp	Kilocoup
keV	Kiloélectronvolt
LMCT	Transfert de charge ligand-métal
m	Masse
M	Masse molaire ($g.mol^{-1}$)
mAb	Anticorps monoclonal
MBq	Mégabecquerel
Me	Méthyle
MeO	Méthoxy
MeV	Mégaélectronvolt
mCi	Millicurie
min	Minute
MLCT	Transfert de charge métal-ligand
nca	no carrier-added (élément isotopiquement pur)
nd	Non déterminé
PRC	Pureté Radiochimique
Rdt	Rendement
R_f	Facteur de rétention en CCM
RPMI	Milieu de culture cellulaire
ROI	Régions d'intérêt
s	Seconde
SSS	Super Six Sulfur
$t_{1/2}$	Demi-vie
TA	Température ambiante
t_R	Temps de rétention en HPLC
v/v	Volume à volume

TABLE des MATIERES

Introduction générale

La Médecine Nucléaire

Première Partie : Synthèse de complexes du rhénium et du technétium hexacoordonnés par des ligands dithiocarboxylates ; étude de leur stabilité

INTRODUCTION 4

CHAPITRE I : Les radionucléides en médecine nucléaire

A- Généralités 5

1- Les types de rayonnement 5

a) Rayonnements α 5

b) Rayonnements β 5

c) Rayonnements γ 6

d) Electrons Auger 6

2- Critères de sélection des radioéléments 6

a) Demi-vie 7

b) Radiotoxicité 7

c) Pureté 7

d) Radioactivité spécifique 7

e) Disponibilité et coût de production 8

3- Les radioéléments utilisés en imagerie 8

4- Les radioéléments utilisés en thérapie 9

B- La chimie du technétium 11

1- Découverte 11

2- Propriétés physico-chimiques 12

a) Le technétium-99m 15

b) Le technétium-99 16

C- La chimie du rhénium 16

1- Découverte 16

2- Propriétés physico-chimiques 17

D- Comparaison de la chimie du technétium et du rhénium 18

CHAPITRE II : Etude bibliographique sur les complexes du rhénium-186 et 188 utilisés en radiothérapie

A- Modes de production 21

1- Le rhénium-186 21

2- Le rhénium-188 22

B- Radiothérapie des tumeurs 23

1- Palliation des métastases osseuses 23

2- Petites molécules radiomarquées 28

3- Radioimmunothérapie 33

C- Radiothérapie des maladies bénignes 37

1- Radiosynoviorthèse 37

2- Curiethérapie endocoronaire 39

CHAPITRE III : Synthèses et caractérisations des complexes du Re et du $^{99g/m}$Tc et étude de leur stabilité

A- Synthèse des ligands dithiocarboxylates (DTCX) 42

B- Synthèse des complexes coordonnés par des ligands DTCX 44

1- Les complexes du rhénium 45

2- Les complexes du technétium-99 48

3- Les complexes du technétium-99m 50

C- Réactivité des complexes vis-à-vis d'autres ligands 53

1- Réactivité vis-à-vis des dithiocarbamates 53

a) Synthèses de $[M(RPhCS_3)_2(R_1R_2NCS_2)]$, (M = Re, ^{99}Tc) 53

b) Structure aux rayons X de $[^{99}Tc(PhCS_3)_2(Et_2NCS_2)]$ 54

c) Synthèse de $[^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(Et_2NCS_2)]$ 56

2- Réactivité vis-à-vis des thiols 58

3- Réactivité vis-à-vis des amines 60

a) Réactivité à l'échelle pondérale 60

b) Réactivité du radiotraceur 62

4- Conclusion 63

D- Etude de l'acidité de Lewis relative des complexes par spectroscopie d'absorption UV-Visible 63

1- Complexes du rhénium 64

a) $[Re(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$ 64

b) $[Re(RPhCS_3)_2(Et_2NCS_2)]$ 67

2- Complexes du technétium 69
a) [$^{99}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)$] 69
b) [$^{99}Tc(RPhCS_3)_2(Et_2NCS_2)$] 70
E- Etude par thermogravimétrie (ATG) 71
1- La technique 71
2- Résultats 73
F- Conclusion 73

PARTIE EXPERIMENTALE 75
Les ligands DTCX 75
Les complexes du Re 83
Les complexes du ^{99}Tc 90
Les complexes mixtes 94
Les complexes du ^{99m}Tc 103

BIBLIOGRAPHIE 105

ANNEXES

Deuxième Partie : Application du complexe [$^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)$] au traitement de l'hépatocarcinome (CHC)

INTRODUCTION 136

CHAPITRE I : Etude bibliographique sur le traitement du CHC par radiothérapie
A- Introduction 140
B- Le lipiodol radiomarqué à l'iode-131 141
1- Biodistribution 141
2- Applications thérapeutiques 143
a) Traitement du CHC avec thrombose portale 143
b) Traitement du CHC non opérable 143
c) Traitement adjuvant 144
d) Autres applications potentielles 145
3- Limitations de l'^{131}I-lipiodol 145
4- Facteurs possibles pour améliorer son efficacité 146

a) Facteurs permettant une augmentation du rapport tumeur sur foie sain 146
b) Facteurs augmentant la radiotoxicité de l'^{131}I-lipiodol 147
C- Alternatives à l'utilisation de l'^{131}I-lipiodol 148
1- Lipiodol radiomarqué à l'^{90}Y 149
2- Lipiodol radiomarqué au ^{188}Re 150
3- Particules radiomarquées à l'^{90}Y et au ^{188}Re 153
a) Injection intra-artérielle 153
b) Injection intra-tumorale 155
4- Radioimmunothérapie 156
D- Conclusion 156

CHAPITRE II : Synthèse du radiopharmaceutique ^{99m}Tc-SSS lipiodol
A- Introduction 157
B- Synthèse du complexe [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] 158
1- Synthèse du complexe avec une activité diagnostique 158
2- Synthèse avec une activité thérapeutique 159
C- Marquage du lipiodol 159
D- Stabilité *in vitro* 160
E- Conclusion 161

CHAPITRE III : Mise au point d'un kit pour la synthèse de ^{188}Re-SSS lipiodol
A- Introduction 162
B- Synthèse de [^{188}Re(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] 163
1- Influence de l'agent réducteur 164
a) Le type de réducteur 164
b) La quantité de réducteur 165
2- Influence des additifs 166
a) Les agents chélatants 166
b) L'oxalate de potassium 167
c) Les antioxydants 168
3- Influence des conditions opératoires 168
a) La température 169
b) Le temps de réaction 169
c) Le pH 170
d) Le volume 171
4- Bilan 172

C- Marquage du lipiodol 172
D- Stabilité *in vitro* 173
E- Conclusion 173

CHAPITRE IV : Etudes *in vivo* chez le porc du complexe M-SSS lipiodol (M = ^{99m}Tc, ^{188}Re)
A- Introduction 175
B- Biodistribution de [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] 176
C- Biodistribution de ^{99m}Tc-SSS lipiodol 177
1- Images scintigraphiques 177
2- Biodistribution *ex vivo* 178
3- Autoradiographie 179
D- Biodistribution de ^{188}Re-SSS lipiodol 180
1- Images scintigraphiques 180
2- Biodistribution *ex vivo* 181
3- Autoradiographie 183
E- Conclusion 184

CONCLUSION 186

PARTIE EXPERIMENTALE 188
Synthèse des radiopharmaceutiques 188
Biodistribution in vivo chez l'animal 191

BIBLIOGRAPHIE 193

Conclusion générale

INTRODUCTION GENERALE

Introduction Générale : La Médecine Nucléaire

La médecine nucléaire est la spécialité médicale qui consiste en l'injection de molécules contenant un isotope radioactif. Ces molécules radiomarquées sont considérées comme des médicaments depuis 1992,[1] d'où leur nom de radiopharmaceutiques, et sont utilisées depuis plusieurs décennies.[2, 3] En fonction du type d'émission radioactive, les différents isotopes peuvent être utilisés en imagerie (γ et β^+) pour le diagnostic de troubles pathologiques, ou en thérapie (β^-, α et électrons Auger). Ces isotopes peuvent être utilisés seuls lorsqu'ils présentent une activité intrinsèque pour la cible biologique (comme dans le cas de l'iode pour la thyroïde[4]), ou bien couplés à un ion ou à une molécule biologiquement active, pour leur conférer le tropisme désiré.[1]

Les techniques usuelles d'imagerie (radiologie, IRM, échographie, ou scanner, …), bien que fournissant des informations de plus en plus précises sur la morphologie des lésions, ne permettent en général d'obtenir que des renseignements anatomiques – en quelque sorte une photographie des formes -, et se révèlent donc inefficaces dans le cas de pathologies sans modifications morphologiques. La médecine nucléaire par scintigraphie, par contre, permet d'obtenir des informations d'ordre fonctionnel ou métabolique concernant un organe ou une partie d'organe, *in vivo*, et ce de manière atraumatique pour le patient.[5, 6] Les images scintigraphiques ainsi obtenues permettent de visualiser et de quantifier les interactions et la distribution du radiopharmaceutique dans les tissus cibles, ce qui permet donc la détection précoce d'anomalies physiologiques ainsi que le suivi thérapeutique.

Il existe actuellement deux techniques complémentaires d'imagerie scintigraphique : la première, basée sur l'émission de photons γ, est appelée tomographie par émission monophotonique (SPET) et la seconde, utilisant des radioéléments émetteurs β^+, tomographie par émission de positons (TEP).

Le point crucial de la médecine nucléaire est la mise au point de nouveaux radiopharmaceutiques spécifiques d'un organe, d'une fonction physiologique ou d'une pathologie.[7] Tout d'abord, il est nécessaire de choisir le radionucléide, qui doit, dans le cas de la scintigraphie, émettre des photons γ ou des positons détectables par les appareils existants (γ-caméra ou caméra TEP) et posséder une durée de vie ($t_{1/2}$) suffisamment longue pour pouvoir synthétiser le radiopharmaceutique puis pour que l'organisme puisse l'acheminer à l'endroit désiré, mais pas trop importante afin d'éviter une exposition trop longue pour le patient. De plus, son prix de revient et sa disponibilité ne sont pas à négliger.

Le vecteur, quant à lui, doit être spécifique de la cible et conserver ses propriétés biologiques après le marquage par le radioélément.[8] Ceci est particulièrement important dans le cas de la thérapie, pour laquelle les doses injectées sont élevées.

Pour le diagnostic, l'un des radioéléments les plus utilisés en médecine nucléaire demeure le technétium-99m. En effet, le ^{99m}Tc répond parfaitement aux exigences de cette discipline de par son faible coût, sa disponibilité à partir d'un générateur ^{99}Mo/^{99m}Tc et ses propriétés nucléaires bien adaptées ($t_{1/2}$ = 6,01 h ; E_γ = 140 keV) et est donc tout naturellement devenu le radioélément de choix, employé dans plus de 95% des examens hospitaliers effectués.[9] De plus, il possède une chimie riche,[10-12] ce qui permet d'avoir accès, en association avec les vecteurs appropriés, à une large gamme de radiopharmaceutiques spécifiques par exemple du squelette, du cœur, du cerveau ou de certaines souches de cellules cancéreuses (Annexe 1).[13]

Depuis quelques années, les efforts se tournent vers la recherche de nouveaux radiopharmaceutiques pour la thérapie, principalement avec des radionucléides émetteurs β^- . Dans ce cas, les molécules radiomarquées sont conçues pour délivrer spécifiquement des doses élevées de rayonnements ionisants sur les organes à traiter (tumeurs cancéreuses, métastases osseuses). C'est ce qu'on appelle la thérapie métabolique, par opposition à la radiothérapie externe ou à la curiethérapie, qui utilise des sources scellées.

Dans ce domaine, le rhénium – au travers de ses isotopes 186 et 188, tous deux émetteurs β^- - semble prometteur.[14, 15] En effet, leurs propriétés physiques (demi-vie et énergie d'émission β^-) sont adaptées à la thérapie et les deux isotopes présentent l'avantage d'avoir une faible émission γ qui permet la visualisation du traitement par scintigraphie. De plus, le rhénium et le technétium, tous deux éléments congénères de la colonne VII du tableau périodique, possèdent un caractère isostructural[16] qui permet, dans de nombreux cas, d'observer des propriétés physiques et chimiques similaires des radiopharmaceutiques correspondants. Tirant profit de l'importante utilisation du technétium pour le diagnostic – avec un nombre de molécules toujours croissant -, les recherches actuelles tendent à étudier les mêmes vecteurs pour des applications avec le rhénium. Plusieurs complexes marqués au rhénium ont d'ores et déjà montré un potentiel intéressant aussi bien chez l'animal que chez l'homme, notamment pour la palliation des métastases osseuses ou le traitement de l'hépatocarcinome.[17]

Dans ce contexte, les travaux menés au laboratoire[18, 19, 20] se sont orientés vers l'étude et la préparation de nouveaux radiopharmaceutiques technétiés (^{99m}Tc) et de leurs

analogues rhéniés (^{188}Re) en vue d'applications en médecine nucléaire, ainsi que vers la synthèse et la caractérisation de leurs homologues respectifs ($^{185/187}$Re et ^{99g}Tc) à l'échelle pondérale.

Dans la première partie de ce mémoire, nous étudierons la synthèse des complexes du rhénium « froid » et du technétium-99, à l'échelle pondérale, et du technétium-99m, à l'échelle nanomolaire, coordonnés par des ligands dérivés de l'acide dithiobenzoïque. La stabilité/réactivité de ces complexes sera étudiée, par des réactions d'échange et par spectrophotométrie d'absorption UV-Visible.

Dans une deuxième partie, nous nous consacrerons à la mise au point d'un kit pour la synthèse des complexes analogues du rhénium-188. Le complexe rhénié sera ensuite étudié en tant que traitement potentiel de l'hépatocarcinome, en association avec le Lipiodol, agent embolisant du foie. Pour cela, nous étudierons la biodistribution de l'association complexe/lipiodol, avec le ^{99m}Tc et avec le ^{188}Re, sur un modèle porcin.

Premiere Partie :

Synthèse de complexes du rhénium et du technétium hexacoordonnés par des ligands dithiocarboxylates ; étude de leur stabilité

INTRODUCTION

Actuellement, la recherche de nouveaux radiopharmaceutiques à visée thérapeutique à base de rhénium-188 est en plein développement. Les travaux portent sur la recherche de molécules de plus en plus spécifiques de tel organe ou telle fonction, afin de limiter une irradiation trop importante des tissus sains, et tirent profit du grand nombre de molécules déjà utilisées avec le ^{99m}Tc dans le cadre de l'imagerie. Les travaux décrits dans la littérature portent à la fois sur la caractérisation de nouveaux complexes technétiés et rhéniés à l'échelle pondérale, potentiellement utilisables en médecine nucléaire, et sur la préparation, à l'échelle du radiotraceur, de radiopharmaceutiques.

Les radiopharmaceutiques, qu'ils soient à base de ^{99m}Tc ou de ^{188}Re, ne pouvant être précisément caractérisés, la synthèse à l'échelle pondérale des analogues rhéniés et/ou technétiés se révèle particulièrement utile. Les similitudes entre le technétium et le rhénium permettent également, à partir des complexes du ^{99m}Tc déjà existants, de développer des radiopharmaceutiques à visée thérapeutique.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés, dans un premier temps, à la synthèse à l'échelle pondérale de complexes coordonnés par des ligands dithiobenzoates, ainsi qu'à l'étude de leur stabilité. Nous avons de plus étudié diverses voies de fonctionnalisation possibles, dans l'optique de synthétiser des biocomplexes spécifiques, stables et simples à synthétiser. Nous avons également, suivant un protocole basé sur l'utilisation de kits radiopharmaceutiques, testé ces mêmes réactions à l'échelle du technétium-99m, plus aisément accessible que le rhénium-188. En effet, le générateur (^{99}Mo/^{99m}Tc) est déjà utilisé en routine dans les services de médecine nucléaire, tandis que le générateur (^{188}W/^{188}Re) est encore au stade expérimental.

C H A P I T R E I :

Les radionucléides en médecine nucléaire

A- Généralités

Dans leur grande majorité, les radionucléides sont produits artificiellement. Les moyens techniques actuels (réacteurs, cyclotrons) ont permis d'en créer environ un millier pour l'ensemble des éléments connus. Ces radionucléides sont générés en soumettant les isotopes stables au bombardement de particules d'énergie élevée, soit dans des accélérateurs, soit dans des réacteurs nucléaires.[1]

Ensuite, les radionucléides se désintègrent, directement ou par cascade, en un nouvel élément stable. Cette désintégration s'accompagne alors de l'émission d'un ou plusieurs rayonnements (α, β, γ ou électron Auger). Les applications biomédicales de ces radioisotopes reposent sur les propriétés de ces rayonnements et, en particulier, sur leur interaction avec la matière.

1- Les types de rayonnement :

a) Rayonnements α

Les rayonnements α sont constitués par des noyaux d'hélium comportant deux protons et deux neutrons ($^{4}_{2}He^{2+}$) ; très ionisants, leur énergie est comprise entre 4 et 10 MeV. Ils sont absorbés par de faibles épaisseurs de matière et leur parcours dans l'air varie de quelques millimètres à quelques centimètres seulement.

b) Rayonnements β

Les rayonnements β sont constitués par des électrons (β^-) et par des positons (β^+). Les positons sont uniquement émis par des isotopes artificiels, généralement assez légers (^{11}C, ^{13}N, ^{18}F…). Le spectre d'émission β, à l'inverse du spectre α, est continu ; on observe des particules de toutes les énergies comprises entre pratiquement zéro et un maximum caractéristique de l'isotope. Généralement, le spectre d'énergie est une fonction de distribution exprimée par une courbe en forme de cloche ; l'énergie maximale est le plus souvent supérieure à deux fois l'énergie moyenne. Par exemple, pour l'^{90}Y, E_{moy} = 0,935 MeV et E_{max} = 2,28 MeV, et pour le ^{188}Re, E_{moy} = 0,764 MeV et E_{max} = 2,12 MeV.[21]

Du fait de leur faible masse, de leur charge limitée et de leur vitesse très élevée, leur pénétration est plus importante que celle des particules α. Ils peuvent traverser quelques dizaines de centimètres voire quelques mètres dans l'air. Cependant, les électrons sont assez rapidement absorbés par la matière où ils donnent naissance à des rayons X

(Bremsstrahlung ou rayonnement de freinage) ; la plus grande partie de leur énergie se dissipe en chaleur. Quant aux positons, ceux-ci s'annihilent avec un électron avec dégagement de deux photons γ de 511 keV s'éloignant selon la même trajectoire linéaire mais dans des directions opposées. C'est le principe mis à profit par la TEP (tomographie par émission de positons).[22]

c) Rayonnements γ

Les rayonnements γ sont constitués par des ondes électromagnétiques de courte longueur d'onde et d'énergie très variable (2 keV à 2,76 MeV). Emis par la plupart des radionucléides artificiels, ils accompagnent souvent les rayonnements α ou β. Très pénétrants, ils peuvent traverser des épaisseurs importantes de matière.

d) Electrons Auger

Les électrons Auger correspondent à des électrons émis par le cortège électronique pour se désexciter.[23] Ils sont d'énergie moindre que les électrons β^- et que les particules α (< 10 keV) et ont donc un pouvoir de pénétration inférieur (< 1μm).[24] Les émetteurs Auger ne sont donc efficaces que s'ils peuvent pénétrer la membrane du noyau de la cellule cible.[25]

2- Critères de sélection des radioéléments :

Le choix du type de radiation, donc du radioélément à utiliser, dépend de l'application que l'on souhaite pour le radiopharmaceutique. Pour le diagnostic, le radioélément devra émettre des rayonnements γ ou β^+ pénétrants et peu ionisants pour limiter les risques de dosimétrie élevée tout en étant détectable par voie externe. Au contraire, pour la thérapie, il est nécessaire d'avoir des rayonnements ionisants, donc β^-, α ou électrons Auger. En effet, c'est de la nature et de l'intensité de ce rayonnement que dépendra la destruction de la cellule. De plus, plusieurs autres facteurs sont à prendre en considération :

- la demi-vie (physique et effective),
- la radiotoxicité,
- la pureté,
- l'activité spécifique,
- la disponibilité et le coût de production.

a) Demi-vie

La période du radionucléide doit être adaptée à l'exploration pratiquée : suffisamment longue pour permettre le taux de fixation optimal au niveau de la cible et suffisamment brève pour limiter l'exposition du patient. Deux facteurs entrent ainsi en compte : la demi-vie biologique (temps pendant lequel l'activité du radiopharmaceutique décroît de moitié *in vivo* selon une élimination biologique) et la demi-vie physique ($t_{1/2}$) pour donner la demi-vie effective t_{eff} selon la formule suivante :

$$t_{eff} = \frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{bio}} + \frac{1}{T_{ph}}$$

Les radionucléides utilisés en thérapie ont, en général, une demi-vie plus longue que ceux utilisés en imagerie.

b) Radiotoxicité

La radiotoxicité d'un radionucléide mesure sa capacité à générer des dommages cellulaires par rayonnement. Elle dépend de la nature des particules émises, de leur énergie, du taux de fixation et de la cinétique d'élimination de ce radioélément.

Les particules α et β sont absorbées très rapidement par la matière et délivrent de ce fait une irradiation locale élevée. Très radiotoxiques, elles peuvent être utilisées en thérapie. Cependant, les émetteurs α sont peu utilisés, du fait de leur très forte radiotoxicité.

c) Pureté

La notion de pureté comprend la pureté radionucléique (rapport de l'activité de l'isotope considéré sur l'activité totale), la pureté chimique (degré de pureté de la structure organique ou minérale incluant le radionucléide) et la pureté radiochimique (rapport du radionucléide considéré sous la forme chimique indiquée sur la radioactivité totale de ce même isotope présent dans l'échantillon).

d) Radioactivité spécifique

Selon son mode de production, le radionucléide peut être obtenu à l'état pur (sans entraîneur ou *no carrier-added*) ou sous forme d'un mélange d'isotopes comportant notamment des nucléides stables (*carrier-added*). L'activité spécifique mesure la

radioactivité du radionucléide dans le mélange et est exprimée en becquerels par mole (ou gramme) du mélange isotopique obtenu.

e) Disponibilité et coût de production

On peut distinguer quatre grands modes de production des radionucléides[1] :

- le bombardement neutronique (réacteurs nucléaires),
- la séparation isotopique des produits de fission de l'uranium,
- le bombardement par des particules chargées (accélérateurs),
- la réalisation de générateurs isotopiques.

La disponibilité du radionucléide dépend du mode de production. Le plus souvent, du fait de leur faible durée de vie, la production des radionucléides doit se faire à proximité des centres de production (réacteur, accélérateur), ce qui est un facteur limitant et a une influence sur le coût d'obtention. Le mode de production le plus adapté pour la préparation de radionucléides pour la médecine nucléaire est le générateur.[26] De plus, le coût de production dépend également du rendement d'obtention du radionucléide. Par exemple, le ^{99m}Tc, issu d'un générateur ^{99}Mo/^{99m}Tc, peut être séparé du ^{99}Mo par colonne chromatographique avec un rendement supérieur à 95 % et de manière aisée, ou par sublimation, nécessitant une mise en œuvre assez lourde et avec un rendement de séparation de 25 %.[27]

La sélection d'un radioélément résulte d'un compromis entre ses caractéristiques nucléaires, sa disponibilité et son coût de revient qui découle de sa polyvalence d'utilisation.[8, 28]

3- Les radioéléments utilisés en imagerie :

Les conditions requises pour qu'un radioélément soit utilisé en diagnostic *in vivo* sont les suivantes :

- Emission de rayonnements γ avec une énergie comprise entre 100 et 200 keV,[3] ou une émission β^+,
- Absence de particules fortement ionisantes (α ou β^-),
- Période effective relativement courte.

En ce qui concerne les émetteurs γ, il existe un large choix de radioéléments possibles, d'où une large gamme de radiopharmaceutiques utilisables en médecine nucléaire.[3, 8, 28] A titre d'exemples :

- **^{131}I :** l'iode-131 fut le premier radioélément utilisé *in vivo*. C'est un radioisotope peu coûteux, commercialement disponible, formant facilement des liaisons avec les protéines. Cependant, en plus du rayonnement γ très pénétrant émis (365 keV), il possède un rayonnement β^- de 660 keV, ce qui entraîne une irradiation trop importante du patient et nécessite une protection lors de la synthèse des radiopharmaceutiques.
- **^{123}I :** l'iode-123 possède des propriétés physiques plus intéressantes que l'iode-131 ($t_{1/2}$ = 13,2 h ; émission γ de 159 keV à 84 %). Malheureusement, il est difficile à préparer et très coûteux, ce qui limite son développement.

La rapide déiodation observée sur les cellules cibles et la fixation d'iode par la thyroïde représentent les inconvénients majeurs des isotopes iodés.

- **^{111}In :** l'indium-111 est un émetteur γ pur (171 keV et 245 keV) modérément coûteux. Sous forme d'oxinate ou de tropolonate, il est utilisé pour le marquage des plaquettes et des granulocytes.[8, 29] Le chlorure d'indium est également un très bon marqueur des molécules d'intérêt biologique (protéines, peptides, etc…).[8]
- **^{99m}Tc :** en analyse clinique, le technétium-99m représente le radionucléide de choix, utilisé en routine dans plus de 95 % des examens isotopiques réalisés en milieu hospitalier. En effet, ses caractéristiques physiques répondent parfaitement aux besoins de la médecine nucléaire (énergie, demi-vie, coût). Il est obtenu à partir d'un générateur (^{99}Mo/^{99m}Tc).

En ce qui concerne les radioéléments émetteurs β^+, l'élément le plus utilisé est le ^{18}F, principalement sous forme 2-fluoro-2-désoxy-D-glucose (^{18}F-FDG), en cardiologie pour les études de viabilité et en cancérologie dans la recherche de métastases. Le ^{18}F peut également être utilisé pour le marquage de molécules très variées. Sa demi-vie est de 110 min et son émission a une énergie de 0,635 MeV. Il doit donc être produit *in situ*, ce qui limite son utilisation aux centres hospitaliers proches de cyclotrons.

4- Les radioéléments utilisés en thérapie :

Contrairement à l'imagerie, où le ^{99m}Tc domine largement, il n'existe pas, en thérapie métabolique, de radioélément capable de répondre seul aux besoins. La médecine nucléaire s'oriente donc de plus en plus vers une approche personnalisée de ce mode de traitement, où le choix du radioisotope est discuté en fonction du contexte (taille et nature de la cible à détruire, localisation, rapport cible/organes sains).[15] Ainsi, les récents développements en biologie moléculaire et génie génétique contribuent actuellement au ciblage individuel des

cellules cancéreuses en se basant sur des récepteurs spécifiques, des voies métaboliques ou des séquences génétiques d'ADN.

Comme pour l'imagerie, les radioéléments utilisés dans un but thérapeutique sont sélectionnés en fonction de leurs propriétés physico-chimiques, de leur mode de production et des paramètres biologiques relatifs à l'utilisation, ainsi que la stabilité des éléments-fils[30] :

- les radionucléides à visée thérapeutique sont, pour une très grande majorité, des émetteurs β^- dont l'énergie de rayonnement varie de 0,5 à 2 MeV (soit une pénétration allant de 3 mm pour l'^{131}I à 3 cm pour l'^{90}Y.[15, 31] Quelques émetteurs α, avec une forte énergie sur une faible distance, sont également à l'étude,
- période physique du radioélément en rapport avec la cinétique de fixation et de rétention du vecteur utilisé,
- disponibilité en routine d'activités importantes de radioéléments à un coût raisonnable.

Une émission γ peut accompagner la décroissance des radioéléments utilisés en imagerie. Cette radiation γ contribue très peu à l'efficacité thérapeutique et augmente l'irradiation des tissus sains. Cependant, si l'énergie des photons émis est dans la gamme diagnostique (entre 100 et 200 keV), elle peut être utile pour l'imagerie et la localisation *in vivo* en fonction du temps.[32]

Dans le cas des émetteurs β^-, le choix des candidats est très étendu, ce qui permet d'affiner les critères de sélection, notamment en fonction du parcours maximum des particules émises, de la demi-vie et/ou des propriétés chimiques du radioélément. A titre d'exemples :

- **^{32}P :** le phosphore-32 possède une demi-vie très élevée (14,28 jours), ce qui limite son utilisation. Sa composante de forte énergie ($E_{\beta moy}$ = 694.8 keV) permet d'envisager son utilisation dans le cas de tumeurs de dimensions supérieures au mm (pouvoir de pénétration maximal de 8,7 mm). C'est l'un des radioéléments les plus anciens utilisés en thérapie,[33]
- **^{90}Y :** l'yttrium-90 est un émetteur β^- pur de forte énergie ($E_{\beta max}$ = 2,28 MeV) avec une demi-vie de 2,67 jours, déjà utilisé en thérapie.[34] Sa production est réalisée à partir d'un générateur (^{90}Sr/^{90}Y). La demi-vie du strontium-90 est de 29 ans, ce qui permet une utilisation « à vie » d'un tel générateur. Cependant, celui-ci n'est pas commercial ; seul le produit (^{90}Y) l'est.
- **^{105}Rh :** le rhodium-105 est un émetteur β^- dont les particules ont une énergie maximale de 0,59 MeV, avec une forte composante γ (319 keV) mais en faible proportion (19 %). Il est, à l'heure actuelle, très peu utilisé.

- **^{153}Sm :** le samarium-153 est actuellement utilisé dans le cadre des traitements palliatifs des métastases osseuses (Quadramet)[35] mais pourrait aussi être utilisé en radioimmunothérapie.[36] C'est un émetteur β/γ dont l'énergie β^- est comparable à celle de l'iode-131 (660 keV), mais dont la composante γ, moins énergétique (103 keV, 28 %) peut permettre l'imagerie. Le ^{153}Sm est une terre rare, qui peut être facilement complexée, mais la stabilité *in vivo* des complexes vecteur-chélate-radioélément n'est pas bonne, ce qui entraîne une fixation non spécifique du samarium sur l'os, à proximité de la moelle osseuse.
- **^{186}Re :** le rhénium-186 est un émetteur β^- de moyenne énergie ($E_{\beta max}$ = 1,08 MeV). Il possède une composante γ en faible proportion (137 keV, 9,7 %). Il est déjà utilisé comme traitement palliatif des métastases osseuses[35] et en radioimmunothérapie.[37] Le rhénium ayant une chimie proche du technétium, l'imagerie clinique du vecteur radiomarqué est souvent réalisée avec du ^{99m}Tc.[38, 39] Le principal désavantage du ^{186}Re réside dans son mode de production (n, γ) qui nécessite un flux de neutrons important pour atteindre une bonne activité spécifique.
- **^{188}Re :** le rhénium-188 est un émetteur β^- de forte énergie ($E_{\beta max}$ = 2,12 MeV) qui possède, en outre, une émission γ (155 keV, 15 %) permettant l'imagerie. Sa courte demi-vie limite cependant son utilisation à des applications où la fixation du vecteur radiomarqué peut être réalisée rapidement. Le rhenium-188 est aisément obtenu à partir d'un générateur (^{188}W/^{188}Re), analogue thérapeutique du générateur (^{99}Mo/^{99m}Tc). Son analogie avec le technétium, déjà fortement développé pour le diagnostic, fait du rhénium-188 l'un des radioisotopes les plus prometteurs pour la thérapie.

B- La chimie du technétium

1- Découverte

Cet élément (numéro atomique 43) a été prévu par Mendeleïev en 1871, sous le nom ekamanganese, mais il n'a été isolé qu'en 1937 par les italiens Emilio Segrè et Carlo Perrier.[40] Son nom lui vient du grec « technetos » (τεχνητοσ), soit artificiel, et lui fut donné par ses découvreurs en 1947,[41] pour rappeler qu'il fut le premier élément artificiel connu. Actuellement, plus de 40 isotopes lui sont connus (cf. Annexe 2),[10, 11] tous étant radioactifs, conformément à la loi de Mattauch. L'isotope 99 métastable (^{99m}Tc), utilisé en médecine

nucléaire, fut isolé par Seaborg et Segrè par bombardement sur du molybdène[42] puis par Segrè et Wu dans les produits de fission de l'uranium.[43]

Dans les années 50, l'analyse des impuretés éluées lors de l'étude d'un générateur d'iode-132 (^{132}Te/^{132}I) au Brookhaven National Laboratory conduit à la découverte de la présence de technétium-99m.[44] Il est rapidement démontré que ce dernier est issu de la décroissance du molybdène-99, qui provient de la purification du tellure des autres produits de fission. Les similitudes entre la chimie de la paire tellure/iode et de la paire molybdène/technétium conduisent au rapide développement d'un générateur (^{99}Mo/^{99m}Tc).[45] Deux ans plus tard, en 1960, Richards propose le ^{99m}Tc comme traceur médical potentiel.[46] Ses propriétés physiques idéales en font rapidement un élément de prédilection pour l'imagerie et les articles traitant du technétium connurent une très forte croissance, tant sur le plan chimique que sur le plan médical, et ce, bien que l'absence d'isotope stable pour la synthèse et la caractérisation des complexes soit un handicap. En 1995, 6 millions de diagnostics ont été réalisés en Europe avec ce radioisotope.

2- Propriétés physico-chimiques

Le technétium est un métal de la deuxième série des éléments de transition appartenant au groupe VIIb. Sa configuration est [Kr] $4d^5$ $5s^2$. Il possède donc sept électrons sur sa couche de valence. Comme c'est le cas pour tous les éléments de transition, la chimie du technétium est dominée par la formation de complexes métal-donneur, c'est-à-dire des composés formés par des liaisons entre le métal déficient en électrons et des atomes ou des groupes fonctionnels capables de donner des paires d'électrons. Comme exemples de donneurs typiques pour la formation de complexes du technétium, on peut citer les amines, les amides, les thiols, les phosphines, les oximes et les isonitriles. A quelques rares exceptions près, tous les radiopharmaceutiques du ^{99m}Tc sont des complexes métal-donneur.[10]

Le degré d'oxydation du technétium varie de –I à +VII. Cependant, les degrés les plus courants dans la chimie du technétium sont les degrés +I, +III et +V.[47, 48] La chimie redox riche et diverse du technétium rend le contrôle du degré d'oxydation et la stabilité du complexe difficiles. En même temps, cela offre l'opportunité de modifier les structures et les propriétés des complexes technétiés (telles que la charge globale ou la lipophilie) par le biais de ligands ou d'atomes donneurs ayant une grande affinité pour tel ou tel degré d'oxydation, ainsi que par l'introduction de groupes fonctionnels non-donneurs.[49] Ainsi, le facteur le plus important influençant le degré d'oxydation du technétium est la nature des atomes qui le coordonnent. Le technétium au degré d'oxydation V, Tc(V), est dominé par des complexes avec un ou deux atomes d'oxygène directement liés au technétium et quatre ou cinq sites de

coordination pour d'autres ligands.[50] Ces sites vacants peuvent former des complexes avec des ligands durs (c'est-à-dire des petits atomes qui retiennent leur charge négative) ou mous (c'est-à-dire de gros atomes capables de partager leur charge négative ou leurs paires d'électrons) ; en général, les complexes dioxo préfèrent les ligands durs et les complexes monooxo sont obtenus avec des ligands mous. Les degrés d'oxydation plus bas (+I et +III) ont tendance à être plutôt stabilisés par l'inclusion de ligands pi-accepteurs dans la sphère de coordination, tels que phosphines, isonitriles, arènes et nitrosyles (cf. Fig. 1). La chimie de coordination du technétium est compliquée par la facilité avec laquelle celui-ci peut passer d'un degré d'oxydation à un autre.[47]

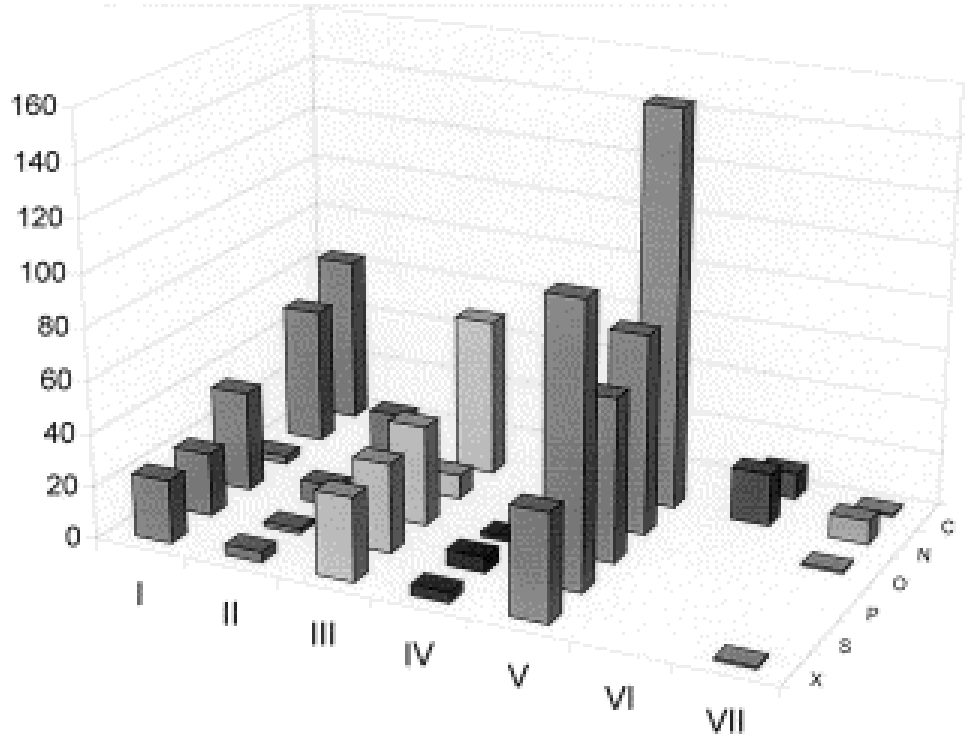


Figure 1 : Distribution des atomes coordonnants vis-à-vis du degré d'oxydation.[12e]

La coordinence pour le technétium varie de quatre à neuf, avec plusieurs coordinences ou géométries pour chaque degré d'oxydation. Pour le degré V, le degré d'oxydation le plus courant pour les radiopharmaceutiques du technétium, les coordinences varient de 5 à 7. Les degrés d'oxydation +I et +III, eux, et à de rares exceptions près, ont une coordinence de 6, avec une géométrie octaédrique (cf. Fig. 2).[51]

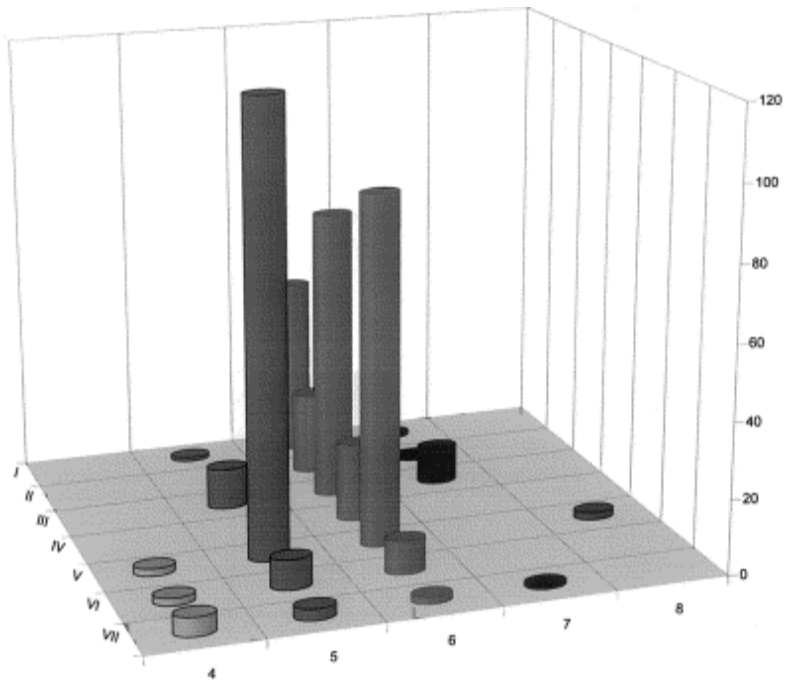


Figure 2 : Distribution de la coordinence en fonction du degré d'oxydation.[12e]

La seule forme chimique commerciale du technétium est l'ion pertechnétate, TcO_4^-, aussi bien à l'échelle du traceur (^{99m}Tc) qu'à l'échelle pondérale (^{99}Tc), avec un contre-ion variable (sodium, ammonium, …). Toute la chimie de cet élément s'organisera donc à partir de cet ion. Deux stratégies de synthèse peuvent être mises en œuvre : la méthode directe, où le pertechnétate est réduit en présence d'un ligand, et la méthode indirecte, dans laquelle un complexe de faible constante de stabilité est synthétisé dans une première étape avant un échange de ligand sur ce complexe intermédiaire. La synthèse, en milieu aqueux, de complexes stables, dont la cinétique de formation est souvent lente, implique d'utiliser cette seconde méthode qui évite la réaction plus rapide de l'eau sur le technétium et donc la formation de TcO_2.

Le seul isotope présentant un intérêt sur le plan biomédical est le technétium-99m, qui correspond à l'état excité du technétium-99. Cependant, il faut également noter le technétium-94m ($t_{1/2}$ = 52 min, émission β^+ à 70 %, E_{max} = 2,47 MeV) pour la tomographie par émission de positons qui tend à se développer.[52]

Le ^{99m}Tc n'étant accessible qu'à l'échelle de traces (370 kBq à 370 MBq correspondent à 10^{-12}-10^{-11} mol), les études macroscopiques sont réalisées sur le ^{99}Tc, émetteur β^- de longue période ($t_{1/2}$ = $2{,}1.10^5$ ans), qui possède des propriétés chimiques identiques.[53] Du fait de sa faible activité spécifique (629 kBq/mg) et de sa faible radiation β (E_{max} = 0,29 MeV), la manipulation de quelques milligrammes ne pose pas de problèmes de radioprotection particuliers.

a) Le technétium-99m

L'importance de ce radionucléide, utilisé dans plus de 95 % des explorations scintigraphiques à visée diagnostique, a provoqué un développement très important de sa chimie au cours des trente dernières années.[9-13] En effet, le ^{99m}Tc est un émetteur γ pur dont l'énergie est parfaitement adaptée à la détection par γ-caméra. Sa période courte ($t_{1/2}$ = 6,02 heures) permet de disposer d'une activité élevée ($\approx$ 370 MBq) sans courir le risque d'une irradiation excessive du patient. De plus, il est facilement obtenu à partir du ^{99}Mo (cf. Fig. 3) par l'intermédiaire de générateurs (^{99}Mo/^{99m}Tc) simples et peu coûteux,[27] ce qui rend possible son utilisation dans tous les services de médecine nucléaire. Par conséquent, le prix de revient du ^{99m}Tc reste relativement faible (environ 0,30 euros la dose de 1 mCi).

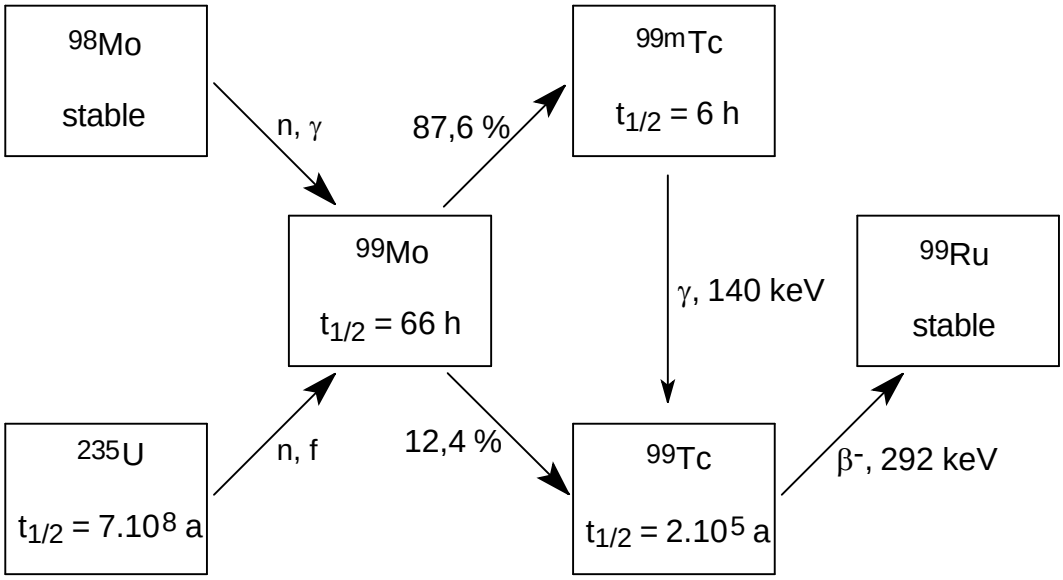


Figure 3 : Schéma de décroissance du couple ^{99}Mo/^{99m}Tc.

Le principe du générateur (^{99}Mo/^{99m}Tc) a fait l'objet d'évolutions permanentes depuis son introduction en 1958. Le générateur est constitué d'une colonne d'alumine chargée en [^{99}Mo]-permolybdate enfermée dans un conteneur de plomb (cf. Annexe 3). Le technétium obtenu lors de la décroissance est séparé sous forme de pertechnétate de sodium par simple élution d'une solution stérile et apyrogène de chlorure de sodium. Cette solution est directement utilisable pour la préparation des radiotraceurs. Dès 1970, une méthode de préparation instantanée en « kit » a été développée pour la synthèse des radiopharmaceutiques.[54] Cette technique utilise des flacons scellés contenant principalement

un réducteur (le plus souvent du chlorure d'étain[55]), un ligand complexant et parfois un antioxydant ou un stabilisateur, sous forme lyophilisée.

b) Le technétium-99

Afin de caractériser les radiopharmaceutiques du ^{99m}Tc, l'étude macroscopique, seule permettant la caractérisation et la détermination de la structure du complexe, est réalisée sur le ^{99}Tc. Ce dernier est un émetteur β^- de 294 keV accompagné d'un rayonnement γ de 90 keV à moins de 1 %, et possédant une longue période physique ($2{,}1.10^5$ ans). Si une simple paroi de verre suffit à stopper les électrons β^-, il faut néanmoins tenir compte des rayonnements de freinage (bremsstrahlung), qui peuvent être importants à forte activité. Il est donc possible de travailler à l'échelle pondérale avec cet élément. Cependant, les travaux doivent être réalisés en boîte à gants ou sous hottes ventilées, en zone contrôlée, et les quantités manipulées ne doivent pas excéder une quarantaine de milligrammes.

Il est obtenu par séparation des produits de fission de l'uranium.[56] On le trouve également à l'état de traces dans la croûte terrestre[57] et dans certaines étoiles.[58]

C- La chimie du rhénium

1- Découverte

Le rhénium (prédit par Mendeleïev sous le nom dwimanganèse) a été détecté pour la première fois par Noddack, Tacke et Berg en 1925 dans les spectres de rayons X de certains concentrés minéraux.[59] Ce fut le dernier des éléments stables à être découvert. Il se trouve à l'état naturel sous deux formes isotopiques stables : ^{185}Re (37,4 %) et ^{187}Re (62,6 %). En vérité, le ^{187}Re est un émetteur β^- très faible (2,62 keV), avec une période physique très importante (t1/2 = $4{,}35.10^{10}$ ans). C'est un des éléments les moins abondants dans la croûte terrestre, et dans le système solaire. Ainsi, il n'y a nulle part de concentrations assez élevées pour permettre une extraction économique du rhénium. La seule source de rhénium commerciale est un sous-produit de l'industrie du molybdène. L'heptoxyde de dirhénium Re_2O_7 volatil se dégage dans les gaz effluents et peut être récupéré en solution aqueuse lors de la combustion de la molybdénite à l'air pour former le trioxyde de molybdène. Le rhénium est alors isolé par adsorption sélective sous forme de perrhénate ReO_4^- et éventuellement précipité sous forme de NH_4ReO_4 ou de Re_2S_7.[60]

2- Propriétés physico-chimiques

Le rhénium, de configuration électronique [Xe] $4f^{14}$ $5d^5$ $6s^2$, appartient, tout comme le manganèse et la technétium, à la colonne VIIb de la classification périodique. Les rayons ioniques et atomiques du rhénium et du technétium sont très voisins par suite de la contraction des lanthanides (remplissage des couches 4f).[1]

Une propriété importante de la chimie du rhénium est l'existence d'un grand nombre de degrés d'oxydation (-III pour $Re(CO)_4^{3+}$ à +VII pour ReO_4^-), facilement accessibles et pouvant s'interchanger dans des conditions douces. Les degrés d'oxydation les plus faibles (-III à +I) concernent principalement des complexes organométalliques carbonylés, souvent polynucléaires.[61] Les composés du rhénium +II sont, eux, rares et instables. Parmi les degrés d'oxydation +III à +VII, le degré d'oxydation le plus accessible est le degré +VII, dominé par la grande stabilité de l'anion perrhénate en milieu aqueux. C'est ainsi que la chimie du rhénium s'est développée principalement à partir des précurseurs $NH_4[ReO_4]$, $K[ReO_4]$ et Re_2O_7 (stable en milieu non-aqueux) commerciaux. Au contraire, le Re (VI) est instable et se dismute en Re (VII) et Re (IV). La tendance à former des liaisons multiples avec l'oxygène et l'azote reste forte de +VII à +V puis disparaît pour +IV. Les liaisons Re-Re apparaissent pour les composés de Re (IV) et deviennent importantes au degré +III. Un très grand nombre de complexes de rhénium (V) sont décrits dans la littérature.[62]

Les hauts degrés d'oxydation sont typiquement stabilisés par des ligands π-donneurs forts très électronégatifs (O^{2-}, NR^{2-}, N^{3-}, F^-). ReS_4^- (VII) est connu, mais s'hydrolyse en l'absence d'un excès de soufre.[63] Avec la baisse du degré d'oxydation formel, le besoin en stabilisation par des donneurs π diminue. Ainsi, bien que la chimie du Re (V) soit dominée par les complexes oxo, ces derniers ne possèdent qu'un ou deux ligands oxo terminaux, contre trois ou quatre dans le cas du Re (VII). En effet, même dans le cas du degré +V, le nombre de groupes oxo peut être contrôlé par la capacité de don π des ligands ancillaires : par exemple, les ligands alkoxy et thiolate π-donneurs stabilisent le cœur ReO^{3+}, tandis que les ligands amine, non π-donneurs, stabilisent le cœur ReO_2^+. Si on descend encore le degré d'oxydation, il n'y a plus besoin de ligands oxo ou nitruro ; les halogénures ou pseudohalogénures suffisent, et les ligands π-accepteurs (phosphines tertiaires, carbonyls) prennent plus d'importance. Il n'y a quasiment pas d'exemple de complexes du Re (I) sans ligands fortement π-accepteurs (carbonyl, cyclopentadiényl, arène).

Le rhénium possède deux isotopes émetteurs β^-, potentiellement intéressants en médecine nucléaire, dans une optique thérapeutique : ^{186}Re ($t_{1/2}$ = 90 h ; $E_{\beta max}$ = 1,1 MeV) et ^{188}Re ($t_{1/2}$ = 17 h ; $E_{\beta max}$ = 2,1 MeV).[14, 30] Ceux-ci présentent, de plus, l'avantage d'une

émission γ bien adaptée à l'imagerie pour le suivi de la thérapie (respectivement 137 keV et 155 keV). On peut souligner qu'initialement le ^{188}Re fut proposé comme agent diagnostic.[64]

D- Comparaison de la chimie du technétium et du rhénium

La chimie du rhénium présente un certain nombre d'analogies avec celle du technétium.[39, 65, 66] Possédant avantageusement des isotopes stables ($^{185/187}$Re), ce qui n'est pas le cas avec le technétium, le rhénium est donc souvent considéré comme un modèle du technétium à l'échelle macroscopique.[67]

Par exemple, du fait de leurs rayons atomiques et ioniques voisins (cf. tableau 1), il est possible d'effectuer une comparaison directe des structures des complexes du technétium et du rhénium.[19, 68] Les complexes des deux métaux possèdent des propriétés physiques proches (taille, lipophilie, etc…) ainsi qu'une chimie similaire, ce qui a été mis à profit, par exemple dans le cas des complexes hexakis(isonitrile)technétium (I) à partir des analogues rhéniés connus.[50]

Actuellement, cette comparaison s'effectue en sens inverse, les complexes du technétium-99m servant de modèles pour des complexes analogues du rhénium-188.[15]

Tableau 1 : Quelques caractéristiques des éléments du groupe 7.

	Mn	**Tc**	**Re**
Numéro atomique	25	43	75
Configuration électronique	[Ar] $3d^5\ 4s^2$	[Kr] $4d^5\ 5s^2$	[Xe] $4f^{14}\ 5d^5\ 6s^2$
Rayon métallique (Å)	1,26	1,36	1,37
Energie de première ionisation (eV)	7,43	7,28	7,87
E_0 (V) MO_4^-/M	+ 0,78	+ 0,48	+ 0,37
MO_2/M	+ 0,115	+ 0,28	+ 0,26
MO_4^-/MO_2	+ 1,695	+ 0,74	+ 0,55

Cependant, malgré de fortes similitudes, des différences importantes existent, en particulier pour les potentiels redox et les cinétiques d'échange de ligands. Les complexes du rhénium possèdent des potentiels redox plus bas (cf. Fig. 4) et sont moins réactifs. Pour des paires de complexes analogues du rhénium et du technétium, celui du technétium est toujours plus facile à réduire et plus dur à oxyder.[63] Cependant, les différences en potentiels redox dans les paires sont variables. Un résumé des données disponibles a été donné par Deutsch et coll..[68] Cette relative facilité d'oxydation des complexes du rhénium implique qu',

in vivo, la formation de l'anion ReO_4^- est relativement commune. Cette facilité d'oxydation, ainsi que la très grande stabilité de l'anion perrhénate, permettent, dans le cas des radiopharmaceutiques du rhénium, leur élimination *via* les reins après oxydation en espèce anionique. Cette voie ultime d'élimination des espèces radioactives est une caractéristique intéressante de ce métal, par comparaison avec d'autres candidats à la radiothérapie métabolique comme le ^{32}P ou le ^{90}Y qui ont tendance à se fixer sur le squelette.[69] Cependant, cette stabilité accrue du perrhénate implique une plus grande quantité de réducteur ainsi que la présence d'un stabilisant (acide ascorbique, acide gentisique…) et des conditions plus drastiques pour la synthèse des radiopharmaceutiques rhéniés.[70]

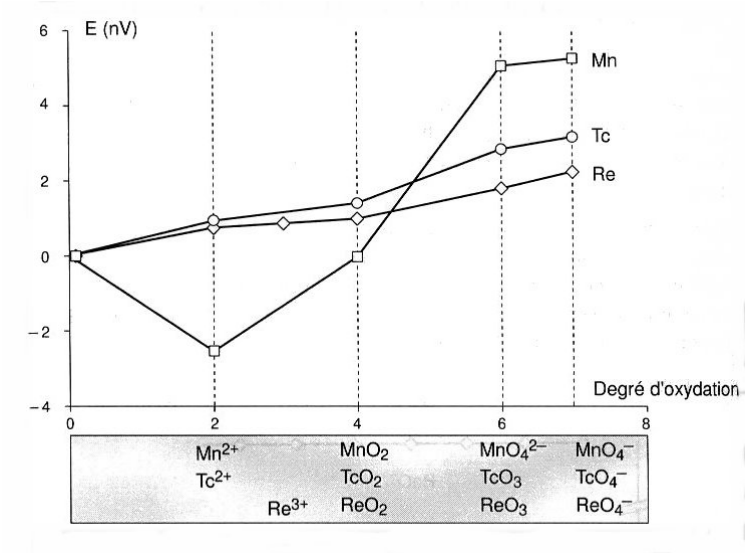


Figure 4 : Comparaison des potentiels redox des métaux du groupe VIIb.
(d'après M. Comet, M. Vidal, *Radiopharmaceutiques, chimie des radiotraceurs et applications biologiques*, Presses Universitaires de Grenoble, 1998)

Un second point de divergence est le caractère plus inerte, au niveau de la cinétique d'échange de ligands, des complexes de rhénium par rapport à leurs analogues de technétium. Les liaisons rhénium-ligand sont moins labiles que les liaisons technétium-ligand dans les réactions qui passent par des mécanismes d'association ou de dissociation, comme prévu par la théorie des métaux de transition des seconde et troisième rangées.[71] Ainsi, par exemple, dans le cas de $[MO_2(py)_4]^+$ (M = Tc, Re), la réaction d'échange de la pyridine par de la pyridine deutérée, suivie par RMN ^1H, s'effectue 8000 fois plus rapidement dans le cas du complexe technétié.[68] Cependant, des ligands protiques liés au rhénium ont un pK_a plus élevé que quand ils sont liés au technétium, ce qui est du à la plus grande richesse en électrons du rhénium, qui entraîne un potentiel redox diminué et une rétrodonation π plus importante comparé au technétium.[72] Ceci peut conduire à une dissociation acido-catalysée

de ligand (par exemple un thiolate) plus rapide (dans certaines conditions) pour le rhénium que pour le technétium. Cette différence de cinétique d'échange peut donner lieu à la synthèse de produits totalement différents pour le rhénium et le technétium.[73]

Il a également été montré pour certains complexes une différence de lipophilie et de comportement *in vitro* entre le rhénium et le technétium.[74, 75] A titre d'exemple, le perrhénate s'accumule moins au niveau de la thyroïde et est plus rapidement excrété par les reins que le pertechnétate.[68] Cette différence de comportement *in vivo* peut être due à la plus grande tendance des complexes de rhénium à augmenter leur coordinence. En effet, le perrhénate peut accroître sa sphère de coordination de 4 à 6 plus facilement que le pertechnétate, en présence de citrate ou d'oxalate.[76] La présence de nombreux groupes carboxylates dans le milieu biologique peut donc entraîner des biodistributions différentes des deux permétallates.

C H A P I T R E II :

Etude bibliographique sur les complexes du rhénium-186 et 188 utilisés en radiothérapie

Depuis quelques années, les applications thérapeutiques de la médecine nucléaire se sont fortement développées, particulièrement en oncologie et en cardiologie.[77] Les radioéléments les plus utilisés sont des émetteurs β^-, accompagnés ou non d'une émission γ.[78] Parmi les radioisotopes les plus prometteurs en radiothérapie, on compte le rhénium, et ses deux isotopes 186 et 188.[24] Ces deux isotopes, émetteurs β^- d'énergies respectives de 1,08 MeV et 2,12 MeV, possèdent également une émission γ, dans la bonne fenêtre d'énergie pour l'imagerie (respectivement 137 et 155 keV). Ils sont l'objet d'importantes recherches pour le développement de molécules à la fois dans le traitement de tumeurs malignes, mais également dans le traitement de maladies bénignes telles que l'inflammation des articulations, l'arthrite ou dans la prévention du phénomène de resténose après angioplastie.[77, 79] Leur production fait également l'objet de recherches pour augmenter leur activité spécifique[80] et diminuer leur coût de revient.[79]

A- Modes de production

1- Le rhénium-186

Le rhénium-186 est obtenu par irradiation du rhénium enrichi en isotope 185, dans un réacteur nucléaire. Le rhénium naturel comportant deux isotopes stables (^{185}Re et ^{187}Re), les réactions (*n,* γ) conduisent aux isotopes ^{186}Re et ^{188}Re. Il est donc nécessaire d'enrichir en ^{185}Re pour avoir l'activité spécifique la plus importante possible.[1] Le désavantage du ^{186}Re est qu'un grand flux de neutrons est nécessaire pour atteindre une bonne activité spécifique et qu'on ne peut s'affranchir de la présence de contaminant non radioactif (^{187}Re). Cette présence de rhénium non radioactif peut affecter la préparation des radiopharmaceutiques.[39]

Il est cependant possible d'obtenir du ^{186}Re isotopiquement pur (no carrier-added, nca), nécessaire au radiomarquage d'anticorps monoclonaux pour la radioimmunithérapie. Pour cela, le produit de départ n'est plus le rhénium enrichi en ^{185}Re, mais le ^{186}W, dans un cyclotron. Shigeta et coll.[81] ont utilisé la réaction ^{186}W (*p, n*) ^{186}Re pour obtenir du ^{186}Re nca. Malheureusement, du fait de la faible section efficace (c'est-à-dire la probabilité de capture de neutron par les noyaux cibles, exprimée en barns) pour cette réaction, il est difficile de produire suffisamment de ^{186}Re nca pour une application médicale.[82] Une deuxième voie est possible, pour laquelle la section efficace est plus importante, le bombardement deutéronique (deutéron = $^2H^+$) ^{186}W (d, 2n) ^{186}Re. Dans ce cas, la réaction est plus favorable et le rendement en ^{186}Re est donc meilleur et plus adapté à la production de ce dernier pour la médecine nucléaire,[82] à condition d'avoir à proximité un cyclotron permettant le flux de

deutérons. Pour augmenter encore l'activité spécifique, il est possible de diminuer le volume contenant le rhénium par extraction du [^{186}Re]-perrhénate.[83] Cahn a obtenu une activité spécifique trente fois supérieure à la normale, avec un temps d'irradiation égal à 1 % du temps nécessaire à la saturation de la cible, en appliquant la réaction de Szilard-Chalmers.[84] Zhang et coll. ont également utilisé cette réaction pour la production de complexes du ^{188}Re.[80]

Cependant, s'il est nécessaire d'avoir l'activité spécifique la plus importante possible pour le marquage d'anticorps, ce n'est pas forcément toujours le cas. Ainsi, dans le cas du ^{186}Re-HEDP, utilisé pour la palliation des métastases osseuses, il semble que la présence de rhénium non radioactif soit nécessaire au maintien de la fixation métastatique.[70]

2- Le rhénium-188

Le rhénium-188 est accessible par deux voies : le bombardement par un flux de neutrons d'une cible de rhénium enrichie en ^{187}Re, et à l'aide d'un générateur, par décroissance du tungstène-188 (cf. Fig. 5).

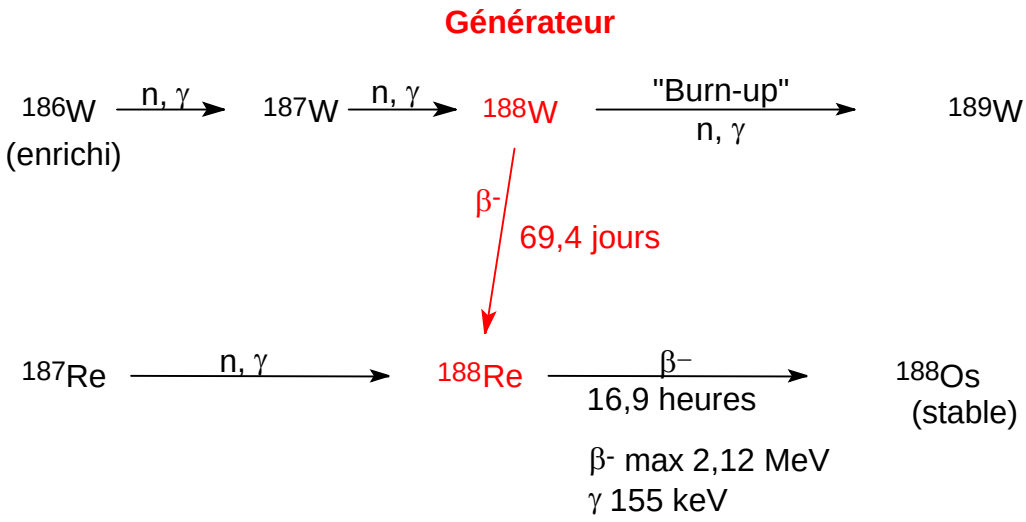


Figure 5 : Modes de production du ^{188}Re

La première voie est identique à celle utilisée pour obtenir le ^{186}Re, et conduit donc à l'obtention de ^{188}Re accompagné de contaminants non-radioactifs, donc avec une activité spécifique insuffisante.[24]

L'utilisation d'un générateur (^{188}W/^{188}Re), analogue thérapeutique du générateur (^{99}Mo/^{99m}Tc), est beaucoup plus pratique et conduit à un produit isotopiquement pur (carrier free).[85] La demi-vie du ^{188}W est de 69 jours ce qui permet d'obtenir du ^{188}Re pendant une

période de plusieurs mois (jusqu'à un an selon la taille du générateur) et à faible coût.[86] Le rendement moyen en ^{188}Re est de 65 %.[70] Les premiers travaux sur les générateurs de ^{188}Re remontent au milieu des années 60.[87]

Le ^{188}W, lui, est obtenu par double capture de neutrons à partir du ^{186}W, avec un rendement faible et nécessitant un réacteur avec un flux de neutrons important.[63] Il est donc nécessaire d'adapter le générateur. La colonne étant en général plus grosse pour compenser la présence de ^{186}W, les volumes d'élution sont plus importants, et inadaptés pour la synthèse de radiopharmaceutiques. Il est donc le plus souvent nécessaire, pour l'obtention de doses thérapeutiques, de concentrer l'éluat afin d'augmenter l'activité volumique du ^{188}Re. De plus, l'activité volumique diminue avec le temps. Mushtaq et coll. éluent la colonne avec de l'acétone, puis concentrent par évaporation.[88] Guhlke et coll., eux, ont utilisé différents éluants (sérum physiologique, acétate d'ammonium, ascorbate d'ammonium, …) puis une colonne échangeuse d'anions pour obtenir le perrhénate dans un faible volume final.[89, 90] Le schéma descriptif du générateur et de la colonne est donné en Annexe 4. Avec un tel système, il est possible de passer d'une solution de 10-20 mL contenant 25-50 mCi/mL à une solution concentrée (< 1 mL) contenant plus de 500-1000 mCi/mL.[79, 90]

Un générateur (^{188}W/^{188}Re) classique est chargé avec 200-500 mCi de ^{188}W. Knapp et coll., au laboratoire national d'Oak Ridge (ORNL, USA), ont fabriqué des générateurs chargés avec plus de 1 Ci de tungstène-188.[86]

Un problème de ces générateurs, d'autant plus important que l'activité chargée est élevée, est l'autoradiolyse, due à la forte activité en ^{188}Re qui est un émetteur β^- de forte énergie.[63] L'autoradiolyse a tendance à survenir quand le générateur est stocké sans éliminer le solvant résiduel.[91] Cela peut réduire les rendements d'élution à moins de 50 %. Un moyen de limiter cette radiolyse est de stocker le générateur à sec ou d'inclure dans l'éluant une faible quantité d'acide ascorbique (0,01 %), quantité suffisamment faible pour ne pas interférer ensuite avec la synthèse des radiopharmaceutiques.[92]

B- Radiothérapie des tumeurs

1- Palliation des métastases osseuses

L'existence de cancers « ostéophiles » est connue de longue date. Des métastases squelettiques surviennent chez environ 50 % des femmes porteuses de cancer mammaire, cancer le plus fréquent chez la femme, et chez 80 % des patients porteurs de carcinome prostatique, second cancer par ordre de fréquence dans le sexe masculin après les

différents types de cancers broncho-pulmonaires. Le terme de métastase squelettique recouvre deux entités, d'une part l'infiltration de la moelle osseuse, qui représente probablement la première structure envahie, d'autre part l'atteinte de la matrice osseuse proprement dite, le plus souvent secondaire à la première. L'infiltration médullaire et l'atteinte matricielle sont généralement associées. Lors de la réalisation d'une scintigraphie, l'accroissement de l'activité ostéoblastique sous l'effet des cellules tumorales métastatiques est responsable de l'hyperfixation du traceur. Il n'existe cependant pas de spécificité de la fixation ; toute hypervascularisation détermine une hyperfixation.

Sur le plan topographique, les métastases osseuses intéressent avant tout le squelette axial, particulièrement le rachis et le bassin, les côtes et le sternum, et le crâne (cf. Fig. 6). Le squelette appendiculaire est moins touché, bien que les localisations humérales et fémorales ne soient pas exceptionnelles. Cette répartition correspond à celle de la moelle osseuse rouge dans laquelle le ralentissement du flux sanguin serait susceptible de faciliter la fixation endothéliale des embols cellulaires néoplasiques (pré-métastases). Le caractère pluri-focal des lésions est habituel, tout particulièrement dans le cas des cancers du sein et de la prostate, ce qui constitue d'ailleurs un élément essentiel du diagnostic scintigraphique.

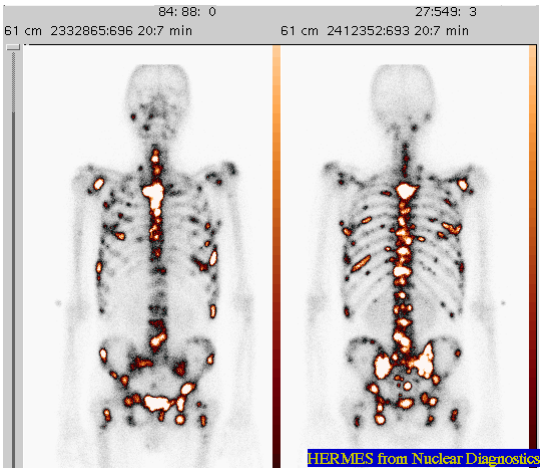


Figure 6 : Métastases osseuses d'un cancer de la prostate, visualisées par ^{99m}Tc-HDP.
(©Finnish Society of Nuclear Medicine, www.fsnm.org/html/luustokuvaus.html)

L'infiltration tumorale est directement responsable du phénomène douloureux. Il s'agit, au moins à la phase initiale de l'évolution, d'une douleur par excès de nociception (ensemble des fonctions de l'organisme qui permettent de détecter, percevoir et réagir à des stimulations potentiellement nocives). Cette douleur est liée à la sollicitation, par les phénomènes mécaniques, inflammatoires, humoraux et ischémiques induits par le processus métastatique, des nocicepteurs situés au niveau de l'os, du périoste, des ligaments et des capsules articulaires. La douleur par excès de nociception réalise des

névralgies de topographie précise, avec des paroxysmes survenant sur un fond douloureux permanent. Le traitement des douleurs d'origine métastatique osseuse aura donc pour cibles potentielles :

- soit les voies de conduction et les zones de projection de la douleur : il s'agit de traitements purement palliatifs ne s'attaquant pas à la cause primaire du phénomène douloureux, à savoir le processus métastatique lui-même et les remaniements locaux qu'il entraîne : c'est le cas des différents traitements médicamenteux à visée antalgique (les douleurs par excès de nociception sont morphino-sensibles), et des interventions neuro-chirurgicales (soit d'interruption des voies de la douleur, soit de la mise en place de réservoirs pour morphino-thérapie intra-thécale).
- soit les métastases elles-mêmes, en cherchant à enrayer leur progression, à les réduire et, dans l'idéal, à les faire disparaître : c'est le cas de la chirurgie directe d'exerèse, des chimiothérapies anti-mitotiques, de la glucocorticothérapie à fortes doses utilisée pour ses effets anti-inflammatoires, des traitements à visée hormonale dans les cancers hormonaux-dépendants, de la radiothérapie enfin.

Si la métastase hyperalgique est unique, on peut réaliser une radiothérapie focalisée avec une réponse souvent excellente. Mais quand les métastases douloureuses sont pluri-focales, la seule irradiation externe possible est l'irradiation hémicorporelle, dont on connaît l'efficacité, mais aussi les problèmes de tolérance immédiate, et les complications secondaires.

On dispose, avec la radiothérapie métabolique d'une alternative thérapeutique particulièrement digne d'intérêt. Son principe général est d'apporter, par voie systémique, un radiopharmaceutique qui va se concentrer de manière sélective dans le tissu-cible et l'irradier directement *in situ*, par rayonnement β^-. Dans le cas des métastases osseuses, toutes les localisations sont ainsi traitées d'emblée au moyen d'une injection intraveineuse unique. La radiothérapie métabolique à visée antalgique des métastases squelettiques vise à la fois la sélectivité d'action qui manque à l'irradiation hémicorporelle et l'efficacité thérapeutique dont cette dernière fait preuve.

L'idée d'utiliser des radioisotopes émetteurs β^- pour traiter la douleur des métastases osseuses date des années 1940. Les premiers essais sont dus à Lawrence[93] qui utilisa le ^{32}P sous forme d'orthophosphonate. L'inconvénient majeur du ^{32}P est sa forte toxicité hématologique liée à l'importance de l'activité délivrée à la moelle osseuse. Aujourd'hui, l'utilisation du ^{32}P pour le traitement palliatif des métastases osseuses est interdite en France.

Depuis plus de vingt ans, une grande variété de radiopharmaceutiques utilisables pour délivrer des radiations aux sites métastatiques osseux ont été développées.[94-96] Actuellement, trois sont commerciaux : le $^{89}SrCl_2$ (Metastron®), le ^{153}Sm-EDTMP

(Quadramet®) et le ^{186}Re-HEDP (^{186}Re-etidronate®). Le ^{89}Sr est utilisé tel quel du fait de son tropisme naturel pour l'os, tandis que le ^{153}Sm et le ^{186}Re sont utilisés sous forme de phosphonates (EDTMP = éthylènediaminetétraméthylènephosphonate et HEDP = hydroxyéthylènediphosphonate). Tous trois présentent des taux de réponse similaires (jusqu'à 80 %),[66] avec cependant des temps de réponse et des durées de bénéfice différents, dus aux débits de dose différents de ces radioéléments.[97] Le ^{188}Re-HEDP a été développé d'après les analogues technétiés 99mTc-HEDP et ^{99m}Tc-MDP (MDP = méthylènediphosphonate), utilisés comme radiotraceurs osseux. De nombreuses études ont montré son efficacité, tant chez l'animal[98, 99] que chez l'homme.[100-103] Chez l'homme, le ^{186}Re-HEDP s'est montré efficace pour les métastases osseuses issues à la fois du cancer de la prostate[104-106] et du cancer du sein.[107-109] La durée moyenne de palliation de la douleur est de quatre à cinq semaines pour une seule injection.[110] Sawyer et coll. rapportent également un cas d'ostéosarcome pour lequel le ^{186}Re-HEDP s'est montré efficace, en conjonction à une irradiation externe, bien que l'ostéosarcome soit une tumeur radiorésistante.[111] Palmedo et coll.[110] et Liepe et coll.[112] rapportent même tous deux un cas de rémission des métastases, après traitement par ^{186}Re-HEDP, associé à une chimiothérapie. La principale limitation de ce traitement est la toxicité envers la moelle osseuse.[113] Cependant, du fait de ses propriétés, le ^{186}Re a une toxicité limitée comparée au ^{32}P ou au ^{89}Sr, et permet d'utiliser de fortes activités en rhénium.[114, 115] De plus, l'utilisation d'amifostine, un thiophosphonate organique ($^{+}H_3N$-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^{+}-CH_2-CH_2-S-PO_3^{2-}), permet une protection contre les radiations ionisantes.[114] Le désavantage de l'amifostine est que c'est potentiellement un agent chélatant de par la présence de groupements thiols et d'atomes coordonnants riches en électrons et pourrait donc être capable de déplacer les biphosphonates des complexes pour former un nouveau complexe tel que ^{186}Re-amifostine.

Récemment, le ^{188}Re a été proposé pour le traitement des métastases osseuses.[116-119] Son coût de revient et sa disponibilité en font un isotope plus intéressant que le ^{186}Re.[120] De plus, il est attendu que la dose maximale tolérée par le patient soit plus importante pour le ^{188}Re que pour le ^{186}Re[121] et la plus courte durée de vie du ^{188}Re permet de fractionner les doses injectées.[86, 116] La comparaison des biodistributions des ^{186}Re-HEDP et ^{188}Re-HEDP montrent un comportement identique pour les deux molécules.[112, 122] Néanmoins, ces études ont montré qu'il était nécessaire de diminuer l'activité spécifique du ^{188}Re-HEDP par ajout de rhénium « froid » afin d'avoir une bonne fixation osseuse.[70, 121] Sans cet ajout, le ^{188}Re-HEDP exhibe un comportement *in vivo* complètement différent.[123]

Un kit pour la synthèse du ^{188}Re-HEDP a été développé par Verdera et coll..[124] Néanmoins, la structure exacte du complexe Tc/Re-HEDP n'est pas connue. Les études menées jusqu'à présent décrivent le complexe comme étant un mélange labile de complexes oligomériques et polymériques.[125] Une étude par HPLC échangeuse d'anions pour la

séparation du ^{99m}Tc-HEDP a révélé la présence de treize composants.[11] Une étude par électrophorèse capillaire sur le ^{188}Re a mis en évidence la présence d'au moins trois formes de complexes.[126] Le groupe de Deutsch a réalisé une étude par EXAFS de l'analogue pondéral Re-HEDP et a montré l'influence de la quantité d'étain utilisée pour la préparation du radiopharmaceutique dans la composition finale du produit.[125]

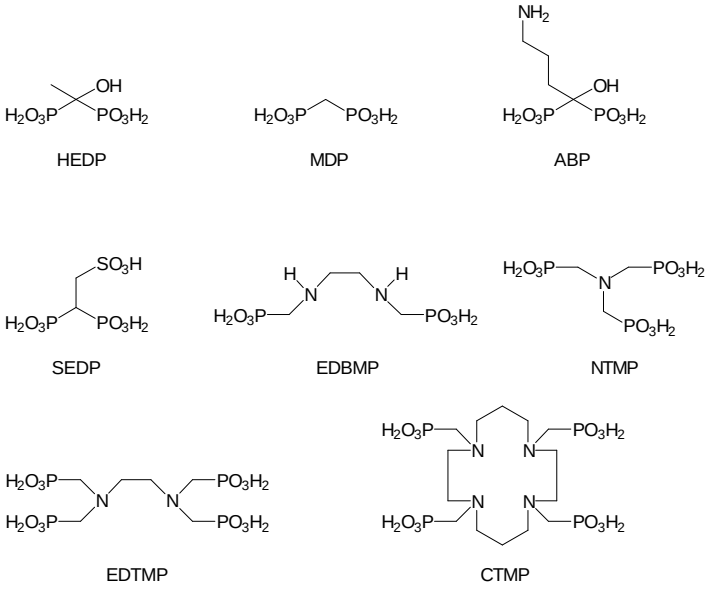


Figure 7: Phosphonates utilisés pour chélater le ^{188}Re.

D'autres phosphonates ont été évalués comme chélatants du rhénium pour la synthèse de radiopharmaceutiques (cf. Fig. 7). Les complexes ^{188}Re-MDP (méthylène diphosphonate) et ^{188}Re-HDP (hydroxyméthane diphosphonate) se sont révélés inférieurs au ^{188}Re-HEDP, car ils ont tendance à s'accumuler dans les tissus mous et le foie.[127, 128] Par contre le ^{188}Re chélaté par l'EDTMP (éthylènediaminetétraméthylènephosphonate, ligand utilisé pour le ^{153}Sm) montre une biodistribution similaire à celle du ^{188}Re-HEDP chez le rat.[129] D'autres chélates du type aminométhylènephosphonate ont été étudiés, mais montrent une stabilité inférieure au ^{188}Re-EDTMP.[130] Les ligands CTMP (1,4,8,11-tétraaza cyclotetradécyl-1,4,8,11-tétraméthylène phosphonate)[131] et SEDP (2-sulfonato-1,1-éthylidène biphosphonate),[132] respectivement avec le ^{186}Re et le ^{188}Re ont montré un meilleur comportement *in vivo* que le $^{186/188}$Re-HEDP (meilleure fixation osseuse, moins d'activité dans le sang et les reins). De même, le ^{188}Re a été chélaté par l'alendronate (ABP), un biphosphonate cent fois plus puissant que l'étidronate (HEDP) dans le traitement de l'ostéoporose. Les premiers résultats chez le rat du ^{188}Re-ABP semblent prometteurs.[133]

Un autre type de molécule a été utilisé pour chélater le ^{188}Re dans le but de traiter les métastases squelettiques. En effet, l'acide *meso*-2,3-dimercaptosuccinique (DMSA) a une

forte affinité pour les tumeurs, et notamment les métastases osseuses.[1] Le $[^{99m}Tc^{V}O(DMSA)_2]^-$ (^{99m}Tc(V)-DMSA) est déjà couramment utilisé pour l'imagerie des tumeurs.[11] En fonction du pH et de la quantité de réducteur, il est possible d'obtenir le métal à un degré d'oxydation inférieur, et d'obtenir le ^{99m}Tc(III)-DMSA.[129] Ce dernier complexe est lui couramment utilisé en tant que traceur rénal.[1] Deux kits différents sont utilisés pour la synthèse de ces radiopharmaceutiques. La synthèse du ^{188}Re(V)-DMSA se fait grâce au kit pour le ^{99m}Tc(III)-DMSA,[134] la réduction du perrhénate nécessitant des conditions plus drastiques que pour le pertechnétate. Les premiers résultats chez l'animal et chez l'homme semblent prometteurs.[134, 135] De plus, la biodistribution du ^{188}Re-DMSA peut être prévue avec précision par injection préliminaire de ^{99m}Tc-DMSA.[136] Contrairement au ^{188}Re-HEDP, le ^{188}Re-DMSA est une espèce monomérique parfaitement définie et caractérisée,[137] structurellement identique au ^{99m}Tc-DMSA.

2- Petites molécules radiomarquées

L'utilité des radiations pour la destruction des tissus cancéreux est connue et a été testée dès la découverte de la radioactivité.[138] Depuis lors, la médecine nucléaire n'a cessé de voir son rôle augmenter pour la thérapie des tumeurs malignes.[21] Un grand nombre de radionucléides, avec des propriétés physico-chimiques différentes, sont disponibles pour être conjugués avec divers vecteurs.[139] Le rhénium-186 et le rhénium-188 comptent parmi les isotopes les plus prometteurs pour la radiothérapie des tumeurs, du fait de leurs propriétés physico-chimiques intéressantes auxquelles s'ajoute leur chimie similaire à celle du technétium, dont la chimie est déjà très développée. La disponibilité des deux isotopes permet d'avoir une plus grande flexibilité dans la synthèse des radiopharmaceutiques, en fonction des applications *in vivo* et des propriétés pharmacocinétiques. Ainsi, par exemple, le ^{188}Re étant plus énergétique et ayant une demi-vie plus courte que le ^{186}Re, il convient plus à la préparation de radiopharmaceutiques pour le ciblage de tumeurs plus larges et possédant une clairance sanguine plus rapide. Au contraire, le ^{186}Re convient plus pour l'utilisation de grosses biomolécules dont la clairance sanguine est plus lente.[15]

Le [^{188}Re]-perrhénate, du fait de son analogie structurale avec l'iode (rayons ioniques proches, charge identique), a été testé en radiothérapie du cancer du sein exprimant le transporteur sodium/iode (non exprimé par les tissus mammaires sains), et semble prometteur puisque des calculs dosimétriques indiquent une dose délivrée 4,5 fois supérieure à l'^{131}I.[140] Différents vecteurs ont été utilisés avec le rhénium pour cibler les tumeurs, selon le site ou le mécanisme d'action,[78] à commencer par des vecteurs non spécifiques tels que le DMSA, jusqu'aux anticorps monoclonaux pour la radioimmunothérapie. Le $^{186/188}$Re-DMSA appartient à la classe des composés dits

« rhénium-essentiels », c'est-à-dire que ses propriétés de ciblage sont inhérentes à la structure et à la chimie du complexe lui-même, plutôt qu'à une biomolécule dont les propriétés de ciblages sont indépendantes de l'attachement au métal.[63] Les complexes du rhénium appartenant à cette famille sont en général dérivés de complexes analogues du ^{99m}Tc déjà d'usage courant (^{99m}Tc-DMSA, ^{99m}Tc-HEDP,…).

Le DMSA (acide *meso*-2,3-dimercaptosuccinique) est une molécule ayant une forte affinité pour les tumeurs, particulièrement pour les carcinomes thyroïdiens, et les cancers de la tête et du cou.[11] Le rhénium est coordonné par quatre thiolates donneurs et possède un groupe oxo en position apicale. Trois isomères (syn-endo, syn-exo et anti) sont formés (cf. Fig. 8). La composition isomérique peut varier selon les conditions de préparation. Le complexe est synthétisé à partir du kit commercial pour le ^{99m}Tc.[63] Récemment, Bolzati et coll. ont proposé une nouvelle approche[141] pour la synthèse du ^{188}Re-DMSA, nécessitant des conditions moins drastiques, à savoir moins de réducteur, et la synthèse se fait à température ambiante, contre 100°C.[142]

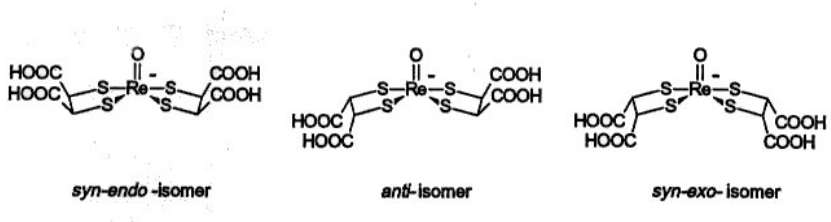


Figure 8 : Isomères du ^{188}Re-DMSA.

Les propriétés biologiques du ^{188}Re-DMSA ont été étudiées chez l'animal et chez l'homme. Les résultats montrent une fixation sélective sur les tissus tumoraux, similaire à celle de l'analogue du technétium.[143] Le facteur limitant pour l'utilisation du ^{188}Re-DMSA est sa forte accumulation rénale. Cependant, l'utilisation de métabisulfite comme réducteur, à la place du chlorure d'étain permet de réduire significativement cette accumulation.[144, 145] Les porphyrines sont également des molécules avec une forte affinité pour les tumeurs.[146] Banerjee et coll. ont donc synthétisé un complexe $^{186/188}$Re-porphyrine et ont étudié sa biodistribution dans la souris avec des résultats préliminaires prometteurs.[147]

Un autre type de vectorisation tumorale non spécifique est l'utilisation d'agents particulaires (avec des tailles de particule de moins d'1 μm à plus de 40 μm de diamètre).[63] C'est le principe utilisé en radiosynoviorthèse, dans le traitement des inflammations articulaires (*vide infra*). Dans le cas des tumeurs, les particules sont soit injectées directement dans la tumeur ou la cavité contenant la tumeur (irradiation intracavitaire), soit

les particules sont injectées dans une artère irriguant la tumeur et restent bloquées par les capillaires (radioembolisation).[78] Plusieurs méthodes pour incorporer le rhénium dans les particules ont été étudiées. La technique la plus ancienne est l'utilisation de colloïdes de sulfure de rhénium-186. Ces colloïdes ont été utilisés avec succès contre des tumeurs intracrâniales cystiques.[148, 149] ainsi que contre les mélanomes.[150] Une méthode originale à base de patchs radioactifs a récemment été développée par Jeong et coll. pour le traitement des cancers de la peau.[151] Des colloïdes de sulfure de ^{188}Re sont adsorbés sur un filtre de nitrocellulose.

Des problèmes de fuite de radioactivité et de dégradation des colloïdes par les phagocytes[152] ont conduit à la création de microsphères.[153] Le rhénium a été incorporé dans des microsphères biodégradables formées par polymérisation d'isobutylcyanoacrylate,[63] d'acide lactique,[154] ainsi que dans des microsphères de sérumalbumine humaine,[155] ou de verre.[156] Ces microsphères radiomarquées tirent profit de la riche vascularisation des tumeurs, et du fait que, par exemple dans le cas des tumeurs hépatiques, celles ci ne sont irriguées essentiellement que par voie artérielle alors que le foie normal, lui, est irrigué par la veine porte. Le traitement du cancer hépatique (hépatocarcinome), notamment par injection intraartérielle de ^{188}Re-lipiodol[157] fait l'objet de la partie bibliographique de la prochaine partie de ce mémoire et ne sera donc pas développé ici. Des particules magnétiques, composites de fer métallique et de carbone activé, ont été également radiomarquées par différents complexes de ^{188}Re (perrhénate, ^{188}Re-sestamibi) pour le traitement de tumeurs solides.[158] Ces particules magnétiques sont ensuite vectorisées par le biais d'un aimant extérieur au patient. Ce type de vecteurs particulaires ne nécessite pas de grandes activités spécifiques.[32]

Les liposomes sont considérés également comme des vecteurs particulaires. Il existe deux voies pour la préparation de liposomes radiomarqués : 1) des complexes très lipophiles peuvent être attachés par incorporation dans la bicouche lipidique, ou 2) des complexes hydrophiles peuvent être piégés dans la phase aqueuse interne du liposome.[159] Par exemple, le rhénium a été encapsulé sous forme de perrhénate, d'heptoxyde de dirhénium ou de Rephos ($ReOCl_2(OC_2H_5)(PPh_3)_2$).[160] Les tissus cibles sont le foie et le système réticuloendothélial. Cependant, il est possible de modifier la surface des liposomes par différents groupes fonctionnels (acide folique, peptides, anticorps,…) et d'obtenir ainsi une distribution plus spécifique d'autres tumeurs (cf. Fig. 9).[161] Les liposomes présentent l'avantage d'être biocompatibles, d'être homogènes dans la distribution de taille et d'être obtenus avec des tailles différentes par extrusion, ainsi que de permettre un relargage contrôlé du radionucléide.[161]

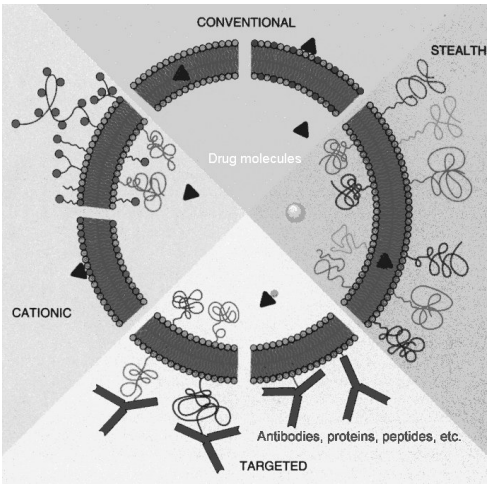
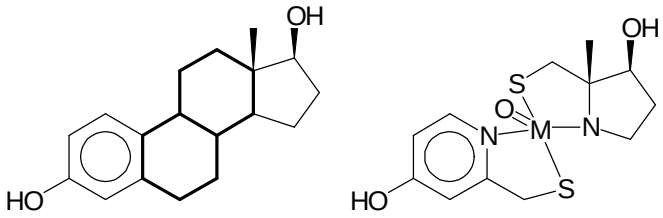


Figure 9 : Modifications possibles de la surface des liposomes.[161]

(©Laboratory of Liposome Research, University of Zurich, Institute of Molecular Cancer Research, Switzerland)

Les recherches actuelles s'orientent vers un marquage plus sélectif des tumeurs. Dans ce cadre, les travaux en cours s'orientent vers la synthèse de radiopharmaceutiques comportant un fragment biologiquement actif.[15] Ces fragments biologiques peuvent être des hormones (stéroïdes) ou des peptides. En effet, 60-70 % des tumeurs mammaires sont positives aux récepteurs d'œstrogène, tandis que la majorité des cancers de la prostate sont positifs à l'androgène et à la progestérone. Les premières tentatives de synthèse de complexes du rhénium analogues de stéroïdes ont porté sur le développement de complexes dont le squelette mimait les stéroïdes. Katzenellenbogen et coll.[162, 163] ont synthétisé des complexes basés sur le cœur ReO^{3+}, chélaté par deux ligands aminothiols (cf. Fig. 10).



OESTRADIOL COMPLEXE MIME

Figure 10 : Complexe mimant la structure de l'œstradiol (M = Re, Tc).

Une autre approche pour la synthèse des stéroïdes marqués consiste en l'utilisation d'un rhénium (I) cyclopentadiényltricarbonyl ($CpRe(CO)_3$) attaché, *via* le cyclopentadiényl, à l'œstradiol.[164-166] Cette approche n'a pour l'instant été testée qu'à l'échelle pondérale, avec le rhénium « froid », en milieu organique, et n'a pas été étendue au $^{186/188}$Re pour lesquels le

produit de départ est le perrhénate et la synthèse doit se faire en milieu aqueux. Très peu d'exemples de synthèse de cyclopentadiényltricarbonylrhénium ont été décrits avec le ^{188}Re.[167]

Des ligands bifonctionnels ont également été utilisés pour le greffage d'analogues de stéroïdes[168, 169] avec des systèmes chélatants du type N_2S_2 (diamine-dithiol (BAT) ou monoamine-monoamide-dithiol (MAMA)). L'objectif d'un ligand bifonctionnel est de relier un radiométal de manière covalente à une molécule vecteur, telle qu'un peptide. Dans le cas du rhénium, la molécule doit contenir un chélate pour le rhénium ayant la plus grande stabilité cinétique possible dans les conditions biologiques. Les groupes servant à former la liaison avec la biomolécule sont en général choisis pour réagir avec les groupes amine primaire présents tels que les résidus lysine ou les amines terminales, ou, moins souvent, avec des thiols. Ces groupes sont des esters activés (ester de tétrafluorophénol (TFP), ester d'imidate, …), des isothiocyanates, des anhydrides carboxyliques, … Deux techniques se présentent alors : la technique du chélate préformé, pour laquelle la biomolécule est déjà greffée et il ne reste qu'à ajouter le métal, et la technique contraire, c'est-à-dire que le métal est chélaté par le ligand bifonctionnel, puis le lien avec la biomolécule se fait.[170] Il est également possible de chélater le métal directement sur le peptide par réduction des ponts disulfure et chélation par les groupements sulfhydriles ainsi libérés. Cette dernière méthode est cependant plus adaptée pour les gros peptides et pour les anticorps monoclonaux.[171] Les premières tentatives de conjugaison du rhénium avec un peptide ont été réalisées avec le DTPA (acide diéthylènetriamine pentaacétique) comme chélate.[63] Les chélates les plus utilisés comme ligands bifonctionnels (cf. Fig. 11) sont du type N_2S_2 et N_3S, notamment le MAG_3 (mercaptoacétyl triglycine), ainsi que le groupe HYNIC (hydrazido nicotinamide).[30, 172]

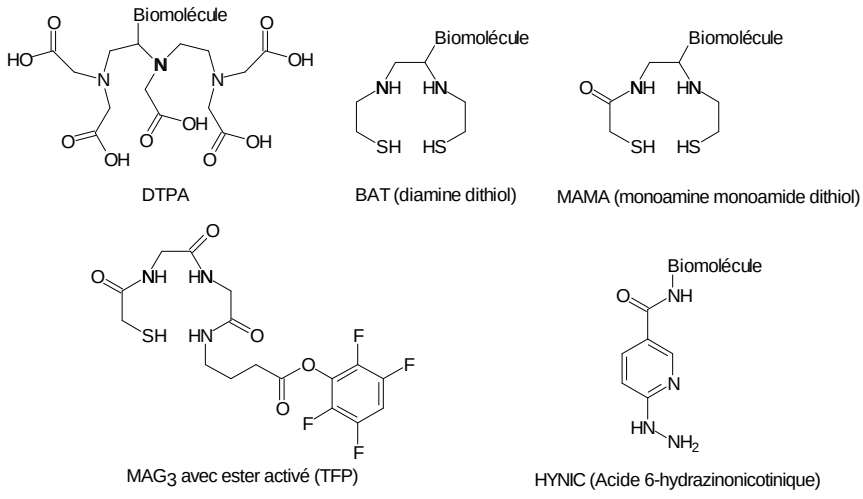


Figure 11: Chélates utilisés comme ligands bifonctionnels.

Le chélate a une influence non négligeable sur le comportement *in vivo* et la pharmacocinétique du radiopharmaceutique.[173, 174] D'autres types d'agents bifonctionnels sont également à l'étude, comme l'utilisation de ligands dithia-biphosphines,[175] diamido-dihydroxyméthylènephosphine (N_2P_2),[176] S,E,S/P,S selon le système « 3+2 »,[177] ou la synthèse de complexes imidorhénium.[178] Le groupement imido a été utilisé pour synthétiser un complexe du ^{188}Re lié au cholestérol,[178] ainsi que pour la synthèse d'un analogue rhénié du chlorambucil, un produit utilisé en chimiothérapie.[179]

Actuellement, la majeure partie des travaux sur le greffage d'un peptide sur le ^{188}Re porte sur des analogues de la somatostatine, un tétradécapeptide, et de son analogue cyclique, l'octréotide, contenant huit acides aminés et possédant les mêmes propriétés pharmacologiques. En effet, certaines tumeurs (cerveau, seins, pancréas, poumons, prostate,…) surexpriment à leur surface des récepteurs de la somatostatine et de l'octréotide.[180, 181] Plusieurs analogues de la somatostatine et de l'octréotide ont été développés avec le ^{188}Re.[170, 180-184] Le Vapréotide (RC160)[180, 185] et le Lanréotide (β-naphtyl-peptide), deux analogues de l'octréotide (cf. Fig 12), semblent les plus prometteurs.[186] D'autres peptides ont été testés pour la synthèse de radiopharmaceutiques potentiels du ^{188}Re.[187] Ainsi, la bombesine, une autre classe de neuropeptides, a été marquée au ^{188}Re.[188] Liu et coll. ont marqué au ^{188}Re des morpholinos (MORFs).[189] Les MORFs sont des oligomères synthétiques mimant l'ADN, et sont potentiellement intéressants en radiothérapie métabolique du fait de leur résistance aux nucléases, de leurs faibles constantes de couplage protéique et de leur bonne solubilité en milieu aqueux.

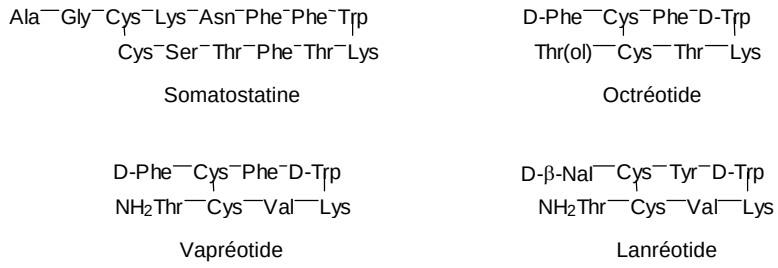


Figure 12 : Somatostatine et analogues.

3- Radioimmunothérapie

L'objectif de la radioimmunothérapie (RIT) est l'irradiation sélective de cibles tumorales de petite taille, mal circonscrites et disséminées dans l'organisme, telles que les métastases ou des cibles plus volumineuses mais très radiosensibles comme les leucémies ou les lymphomes.[190] La radioimmunothérapie avec des anticorps radiomarqués devrait

permettre un ciblage relativement spécifique de certains de ces cancers.[191] C'est le concept de la « magic bullet ». La spécificité du ciblage est due aux propriétés de reconnaissance d'anticorps monoclonaux (mAb), également appelés immunoglobulines (Ig), vis-à-vis des antigènes exprimés à la surface des cellules cancéreuses. Ces anticorps sont des glycoprotéines produites par les vertébrés pour se défendre contre les attaques de molécules étrangères immunogènes (antigènes).

Le concept de vectorisation d'un radiopharmaceutique par un anticorps a longtemps été limité du fait de la faible disponibilité en anticorps monoclonaux. Cette disponibilité s'est ensuite accrue grâce à la découverte, par Köhler et Milstein, de la technique de l'hybridation cellulaire,[192] permettant la production d'anticorps monoclonaux à grande échelle. Les anticorps utilisés pour l'immunociblage sont majoritairement d'isotype IgG (il en existe cinq), de poids moléculaire compris entre 150 et 180 kDa, comprenant deux chaînes lourdes et deux légères reliées par des ponts disulfure.[193] Ces anticorps sont murins car produits par hybridation avec des cellules de myélome murin. Ceci a pour conséquence de provoquer, lors d'injections à forte dose ou à doses répétées, une réaction immunitaire appelée HAMA (Human Anti-Mouse Antibody). Cette réaction immnunitaire peut-être réduite par l'humanisation des anticorps par génie génétique ou par l'utilisation de fragments d'anticorps au lieu de l'anticorps entier. De plus, ces fragments, s'ils présentent une moins grande spécificité, ont l'avantage d'une meilleure pharmacocinétique (temps de circulation sanguin inférieur) du fait de leur plus faible taille (cf. Fig. 13). Les fragments les plus utilisés sont les fragments Fab et $F(ab')_2$.[30]

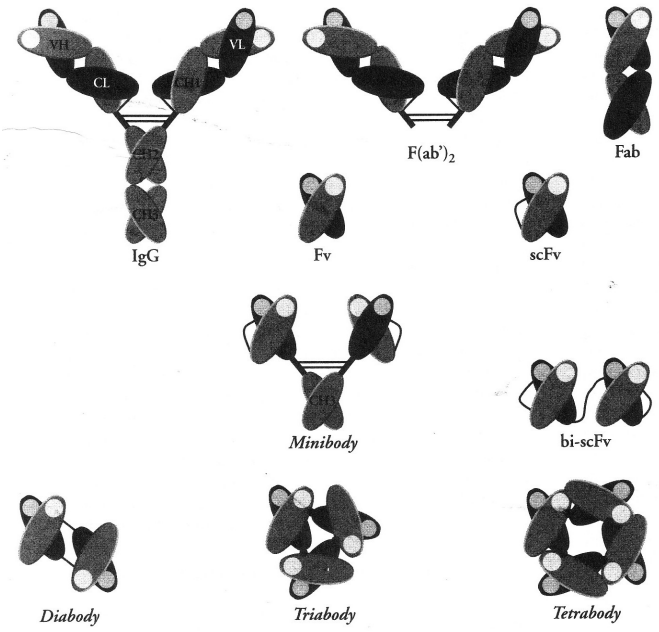


Figure 13 : Représentation schématique de différents formats de fragments d'anticorps.

De nombreuses revues sont parues sur le marquage d'anticorps par des ions métalliques, parmi lesquels le rhénium tient une bonne place.[194-199] Comme pour le greffage des peptides, il existe deux approches pour le greffage des anticorps et de leurs fragments : l'utilisation de ligands bifonctionnels synthétiques (*marquage indirect*) et la chélation du rhénium par des sites natifs de la biomolécule (*marquage direct*). Les conditions de marquage ont une grande importance sur les propriétés de l'anticorps radiomarqué et plusieurs études ont été publiées sur l'influence du chélate et sur l'optimisation du marquage.[198, 200-204]

Actuellement, un anticorps approuvé par la FDA, l'anti-CD20, a été marqué au ^{188}Re pour le traitement des lymphomes non-hodgkiniens.[77] Les anticorps marqués au ^{186}Re ou au ^{188}Re sont également en cours d'étude pour d'autres types de cancers,[205] tels que l'adénocarcinome,[206] les cancers de l'ovaire,[207] de la vessie,[208, 209] du colon,[210] de la tête et du cou,[211, 212] l'hépatome,[213]…. Iznaga-Escobar a passé en revue les anticorps d'intérêt pour le traitement des tumeurs solides actuellement en développement.[214] Les anticorps radiomarqués au rhénium ont également été testés en traitement adjuvant, dans des cas de leucémies, avant transplantation de moelle osseuse,[215, 216] ou dans des carcinomes de la tête et du cou de petite taille (< 75 mm^3),[217] et également dans le traitement d'infections fongiques.[218]

Cependant, les anticorps monoclonaux n'ont pas tenu toutes leurs promesses. Dans de nombreux cas, l'accumulation des anticorps radiomarqués n'est pas élevée. Moins de 0,1 % de la radioactivité est fixée par gramme de tumeur.[219] De plus, du fait de son faible pouvoir de diffusion, l'anticorps radiomarqué a un temps de résidence relativement long dans l'organisme, entraînant une irradiation des tissus sains, et est relativement instable.[198] Plusieurs études ont également montré que la captation d'un anticorps est inversement proportionnelle au volume d'une tumeur, essentiellement pour des raisons de vascularisation et de mobilité des anticorps dans le liquide interstitiel.[199] La toxicité de ces anticorps (irradiation de la moelle, HAMA) est également un facteur limitant au développement de la radioimmunothérapie. Afin de surmonter ces obstacles, différentes stratégies ont étés développées, notamment l'utilisation de fragments d'anticorps, moins immunogéniques et possédant un temps de circulation beaucoup plus court.[220] Les fragments Fab (50 kDa) et $F(ab')_2$ (100 kDa) ont une pénétration plus rapide et plus uniforme dans les tumeurs et présentent un ratio tumeur sur tissu sain supérieur à l'anticorps entier. Néanmoins, l'avantage des fragments sur les anticorps entiers, pour obtenir une dose thérapeutique, n'est pas démontré.[30, 198] En effet, la captation tumorale absolue est bien plus faible qu'avec les anticorps intacts et le temps de rétention de la radioactivité est également diminué.[221]

Une autre stratégie pour améliorer la fixation tumorale des anticorps radiomarqués et diminuer l'irradiation des tissus sains est le marquage en deux (ou trois) temps, par la technique du « pretargeting ».[199, 222-224] Dans ce cas, la reconnaissance de l'antigène par l'anticorps est dissociée du ciblage de l'isotope. En effet, le concept repose sur l'utilisation de deux réactifs. Dans un premier temps, un immunoconjugué non radiomarqué est injecté et va se fixer sélectivement sur l'antigène à la surface de la tumeur. Quelques jours sont nécessaires pour obtenir une fixation maximale dans la tumeur et éliminer l'excès d'anticorps des tissus normaux. Dans un second temps, une petite molécule radiomarquée, et ayant la propriété de reconnaître sélectivement l'anticorps prélocalisé sur la tumeur, est injectée. La petite taille de la molécule marquée lui permet de distribuer rapidement et d'être éliminée rapidement par voie urinaire. Parmi les systèmes de reconnaissance utilisés, on peut citer les couples avidine-biotine,[225] ADN-ADN,[226] enzyme-inhibiteur,[227] et le système anticorps bispécifique-haptène bivalent.[228] Le système le plus utilisé est le système avidine-biotine, tirant profit de la très forte affinité de la biotine (vitamine H) pour l'avidine ($Ka = 1{,}3.10^{15}\ M^{-1}$) et pour la streptavidine ($Ka = 4.10^{14}\ M^{-1}$), et comprenant l'utilisation d'un anticorps biotinylé non radiomarqué associé à de l'avidine ou de la streptavidine radioactive ou l'utilisation d'un anticorps couplé à de la streptavidine associé à de la biotine radiomarquée. Dans certains cas, une troisième étape est ajoutée, qui consiste à éliminer l'excès d'anticorps circulant.[229]

La technique AES (Affinity Enhancement System) est une alternative à cette approche en trois temps, peu pratique dans un contexte d'utilisation clinique en routine. Cette technique associe un anticorps bispécifique (spécifique à la fois de l'antigène tumoral et de l'haptène radiomarqué) et un haptène bivalent, consistant en un hétéropeptide de faible masse molaire (environ 1000 $g.mol^{-1}$), injecté dans un second temps.[230, 231] La bivalence de l'haptène lui permet de se lier simultanément à deux anticorps bispécifiques déjà fixés à la cellule cible et de former ainsi des complexes cycliques stables. Cela entraîne une augmentation de la stabilité de la liaison par effet coopératif (cf. Fig. 14).

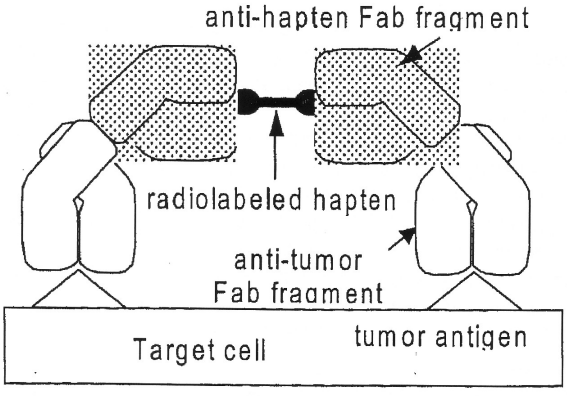


Figure 14 : Le système AES (Affinity Enhancement System).[230]

A l'heure actuelle, il n'existe que peu d'exemples d'utilisation de cette technique avec le rhénium.[232, 233] Dans l'étude par le groupe de Gestin, le ^{188}Re est chélaté à un haptène breveté par l'équipe de J. Barbet.[234] *via* un chélate MAG_3 et le complexe ainsi obtenu a été testé sur des souches de cancer colorectal humain greffé chez la souris. Les résultats obtenus semblent prometteurs, même si la captation tumorale est inférieure comparée à celle obtenue avec le même haptène radiomarqué à l'^{125}I.[232] Dans le second exemple,[233] le ^{188}Re est chélaté à un haptène bivalent hybride humain/murin hMN-14 x 734 (Fab' x Fab') anti-antigène carcinoembryonique x anti-indium-DTPA. Des résultats similaires à ceux obtenus par le groupe de Nantes ont été obtenus, c'est-à-dire une captation tumorale inférieure à l'^{125}I, mais des résultats quand même prometteurs.

Etant donné le coût supérieur du pretargeting et l'efficacité des anticorps radiomarqués contre les lymphomes et les tumeurs hématologiques, il est probable que cette technique soit dans un premier temps utilisée pour le traitement des tumeurs solides.

C- Radiothérapie des maladies bénignes

1- Radiosynoviorthèse

L'une des causes des lésions articulaires (arthrite, rhumatismes) est une production incontrôlée de la membrane synoviale. Celle-ci produit du liquide synovial en excès qui contient un nombre de cellules plus ou moins grand (plus il y a de cellules, plus le liquide est trouble). Le résultat est une distension de la capsule articulaire et des ligaments qui unissent les os entre eux. Cette distension est douloureuse, ce qui entraîne des contractures musculaires (pour protéger l'articulation), et elle abîme les ligaments qui sont étirés. Ultérieurement, certains constituants du liquide articulaire (des enzymes) abîment le cartilage en le fendillant puis en le fissurant. Enfin, la membrane synoviale qui prolifère va ronger l'os sous le cartilage en creusant de véritables galeries. Dans certains cas, il peut devenir nécessaire de détruire cette prolifération synoviale avant qu'elle n'ait trop abîmé l'articulation. Pour cela, on dispose de procédés chimiques (la synoviorthèse) ou mécaniques (la synovectomie).

La synoviorthèse consiste en l'injection dans l'articulation, après avoir évacué le maximum de liquide, d'un produit (corticoïdes sous des formes variées, acide osmique, isotopes radioactifs…) qui va avoir une action destructrice sur la synoviale sans abîmer, en principe, le cartilage ni les os et les ligaments.

L'idée d'utiliser la radioactivité comme alternative à la synovectomie remonte aux années 1950.[235] Cette technique s'est montrée efficace et est maintenant relativement développée, principalement en Europe.[236] En 1998, dans 13 pays européens, environ 2000 patients ont été traités par radiosynoviorthèse.[237] Selon la surface et l'épaisseur du synovium à traiter, différents radioisotopes peuvent être utilisés,[238, 239] le rhénium (^{186}Re) étant utilisé pour des articulations de taille moyenne, telles que les hanches, les chevilles, les épaules, les coudes et les poignets.[78] Pour des articulations plus petites, comme celles des doigts, on utilise des émetteurs plus faibles, comme l'erbium-169.[240] Les vecteurs utilisés pour la radiothérapie des articulations sont du type particulaire (liposomes, colloïdes, microsphères). Pour les liposomes, le rhénium peut être incorporé soit dans les cavités des liposomes sous forme de ReO_4^-, soit sur ou dans la membrane sous forme de complexe.[1] L'heptasulfure de rhénium (Re_2S_7), sous forme de colloïdes, est la forme la plus utilisée.[241-243] Par exemple, Rozeboom et coll.[244] rapportent une baisse significative des douleurs articulaires de l'épaule ainsi qu'une plus grande mobilité, chez 80 % des patients, après traitement par des colloïdes de ^{186}Re pendant 6 à 26 mois. Jahangier et coll.,[239] dans une vaste étude prospective, rapportent un taux de réponse global de 70 %, avec des parties du corps plus réceptives que d'autres à la radiosynovectomie (86 % de réponse positive au traitement pour les poignets, 77 % pour les épaules, et seulement 46 % pour les hanches). L'efficacité dépend également du type d'arthrite à traiter. Dans l'étude de Jahangier, le taux d'efficacité dans le cas de rhumatismes est de 76 %, tandis qu'il n'est que de 50 % dans le cas d'ostéoarthrite. Dans le cas d'arthrite multifocale, Palmedo et coll. ont utilisé du ^{186}Re-HEDP pour la palliation de la douleur.[245]

Récemment, le rhénium-188 a été proposé pour la radiosynoviorthèse.[246] Le ^{188}Re est utilisé sous la forme de microsphères, ce qui permet un meilleur contrôle de la taille des particules et ainsi d'éviter au maximum les fuites de radioactivité et donc de minimiser l'irradiation des tissus sains. En effet, la libération de radioactivité hors des articulations, qui peut représenter jusqu'à 25 % de la radioactivité totale, est le principal facteur limitant de la radiosynoviorthèse.[247]. L'utilisation de vecteurs particulaires suffisamment gros, ainsi qu'un isotope avec une demi-vie suffisamment courte, permet de réduire notablement les fuites.[248] Cependant, les particules doivent être suffisamment stables *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, dans une étude comparée sur la stabilité des colloïdes de sulfure de rhénium-188 et des particules d'hydroxyapatite radiomarquées au ^{188}Re en présence de liquide synovial,[249] Grillenberger et coll. ont montré que les particules radiomarquées perdaient 80 % de leur activité en 5 jours, tandis que, dans le même temps, les colloïdes restaient stables et conservaient 93 % de leur activité. Néanmoins, Kothari et coll. ont récemment proposé une nouvelle méthode de préparation des particules d'hydroxyapatite marquées au ^{188}Re permettant d'obtenir ces dernières sous une forme beaucoup plus stable.[250] Le ^{188}Re étant plus énergétique que le

^{186}Re (2,12 MeV contre 1,08 MeV), il serait plutôt appliqué pour des articulations plus larges, comme le genou.[251, 252]

2- Curiethérapie endocoronaire

Une grande partie des procédures de revascularisation myocardique est aujourd'hui réalisée par angioplastie coronaire conventionnelle au ballonnet, complétée dans près de 80 % des cas par l'implantation d'une endoprothèse coronaire. Malheureusement, le phénomène de resténose reste un écueil préoccupant pour cette technique.[253] La resténose intervient dans les six mois, et résulte de trois processus : un phénomène de retour élastique immédiat de la paroi, une prolifération cellulaire néo-intimale et une vasoconstriction chronique du vaisseau. Le retour de paroi et la vasoconstriction peuvent être prévenus par la mise en place d'une prothèse endocoronaire. Toutefois, cette endoprothèse génère une prolifération cellulaire néo-intimale réactionnelle à l'agression de la paroi vasculaire.[254]

A ce jour, aucune thérapeutique médicamenteuse à visée anti-proliférative n'a fait la preuve de son efficacité dans la prévention de la resténose post-angioplastie chez l'homme. Actuellement, la voie la plus prometteuse consiste en l'utilisation de radiations au niveau des parois coronariennes. En effet, Gassmann a montré, il y a plus de 100 ans, que les radiations induisent des changements dans la structure des vaisseaux sanguins.[255] Les isotopes utilisés sont des émetteurs γ ou β^-, voire des sources de rayons X.[256] En effet, si les radiations sont délivrées aux cellules en division, les effets sont indépendants de la source utilisée.[257] Cependant, les émetteurs β^- présentent l'avantage d'un faible pouvoir pénétrant, ce qui limite l'irradiation du patient et de l'opérateur. Cependant, l'utilisation d'émetteurs β^- est limitée dans le cas de larges vaisseaux.[257] Dans ce cas, des émetteurs γ seront avantageusement utilisés. Fife a réalisé une étude sur les aspects pratiques de la curiethérapie,[258] à savoir, sur le choix du radionucléide à utiliser, la dosimétrie ou le mode de délivrance. Les différents modes de délivrance utilisés sont, d'une part, des systèmes à base de cathéters pour délivrer des doses à court terme, ou, d'autre part, des stents afin de délivrer la dose radioactive sur une période de temps plus longue.[259] La première catégorie inclut l'utilisation de fils radioactifs ou de ballons contenant une solution radioactive à faible pression. L'efficacité des fils radioactifs a été démontrée *in vitro*,[260-262] dans des études sur l'animal,[263-265] et plus récemment chez l'homme.[266, 267] Häfeli et coll. ont décrit la production de stents recouverts de ^{188}Re par électrodéposition.[268]

L'utilisation d'un ballonnet rempli d'une solution contenant un émetteur β^- présente l'avantage d'une irradiation plus homogène des vaisseaux, ainsi qu'une meilleure protection de l'environnement.[269, 270] Le rhénium-188, isotope β^- de haute énergie ($E_{\beta max}$ = 2,12 MeV),

est un isotope prometteur pour la curiethérapie intracoronaire.[79, 271] Les ballonnets contiennent une solution de [^{188}Re]-perrhénate, directement issue d'un générateur (^{188}W/^{188}Re).[269, 271, 272] Des essais chez l'animal ont montré la faisabilité de la procédure[273] (cf. Fig. 15).

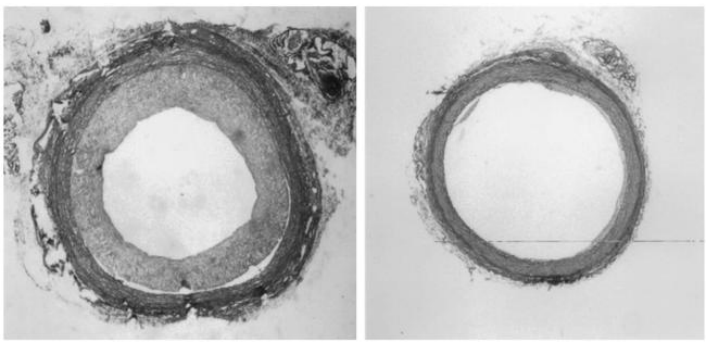


Figure 15 : Coupes de carotides de lapins 4 semaines après dénudation. L'artère témoin (gauche) montre une intense prolifération néointimale. Après irradiation par un ballon rempli de ^{188}Re, la prolifération est presque totalement inhibée (droite).[273]

Cependant, un risque de rupture du ballonnet existe, même s'il est très faible (< 0,1 %).[274] Dans ce cas, le perrhénate a tendance à se fixer sur la thyroïde et l'estomac.[275] Cette fixation peut être empêchée par l'ingestion de perchlorate (ClO_4^-) ou d'iode.[275, 276] De plus, contrairement au ^{32}P ou au ^{90}Y également utilisés comme solutions pour remplir des ballonnets, le ^{188}Re présente l'avantage de ne pas être fixé par les os, épargnant ainsi la moelle osseuse.[277] Néanmoins, il est également possible de limiter la fixation du ^{188}Re en utilisant des molécules plus facilement excrétées. C'est ainsi que des essais de curiethérapie ont été réalisés avec des ballonnets contenant du ^{188}Re chélaté par la mercaptoacétyltriglycine (MAG_3),[79, 278] par l'acide diaminopentaacétique (DTPA)[277] ou par l'éthylène dicystéine (EC).[259] En effet, les homologues technétiés ^{99m}Tc-MAG_3,[279] ^{99m}Tc-DTPA[280] et ^{99m}Tc-EC[281] sont des marqueurs des fonctions rénales[11] et ces molécules sont donc excrétées plus rapidement *via* les reins, qui sont des organes plus résistants à l'irradiation.[277] Oh et coll. ont récemment mis au point un système semi-automatique pour la préparation de ^{188}Re-MAG_3 très concentré de manière reproductible.[282]

L'utilisation de ballonnets contenant une solution de ^{188}Re en curiethérapie intracoronaire semble prometteuse pour prévenir la resténose et présente de nombreux avantages.[271] Néanmoins, il reste certaines questions auxquelles il faudra répondre avant que cette technique ne soit utilisée à grande échelle.[274] Notamment, quelle est la dose maximale utilisable sans induire de fibrose ? En effet, la fibrose est une complication courante après radiothérapie et apparaît plusieurs années après le traitement.[257] Le

phénomène de resténose est il supprimé ou bien simplement retardé ? Quel est le type de cellules composant le vaisseau sanguin le plus radiosensible[269] ?

CHAPITRE III :

Synthèses et caractérisations des complexes du Re et du $^{99/99m}$Tc et étude de leur stabilité

Dans ce chapitre, différents complexes du rhénium, du technétium-99 et du technétium-99m coordonnés par des ligands aryldithiocarboxylates ($RPhCS_2^-$) ont été synthétisés et caractérisés par les analyses spectroscopiques usuelles. La stabilité/réactivité de ces complexes vis-à-vis d'autres ligands potentiels, ainsi que leur acidité de Lewis relative ont été étudiées.

A- Synthèse des ligands dithiocarboxylates (DTCX)

Il existe plusieurs voies pour la synthèse des ligands dithiocarboxylates : par insertion de disulfure de carbone sur le réactif de Grignard correspondant,[283-285] par action du polysulfure d'ammonium $S_n(NH_4)_2$ sur un aldéhyde,[286] par action directe du soufre, en présence de triéthylamine, sur un halogénure de benzyle pour donner l'acide dithiobenzoïque correspondant,[287] etc… De nombreuses voies existent dans la littérature car les dithioesters sont des synthons clés en synthèse organique.

La voie la plus courante pour la synthèse des dithiocarboxylates est la voie du magnésien. Plusieurs contre-ions ont été décrits dans la littérature. Les sels de tétraméthylammonium sont précipités par addition lente d'hydroxyde de tétraméthylammonium sur le sel de bromure magnésien.[283] Les sels de sodium[283] et de pipéridinium[285] sont préparés à partir de l'acide dithiocarboxylique correspondant par addition respectivement d'hydrogénocarbonate de sodium ou de pipéridine, comme résumé dans le schéma 1 ci-dessous.

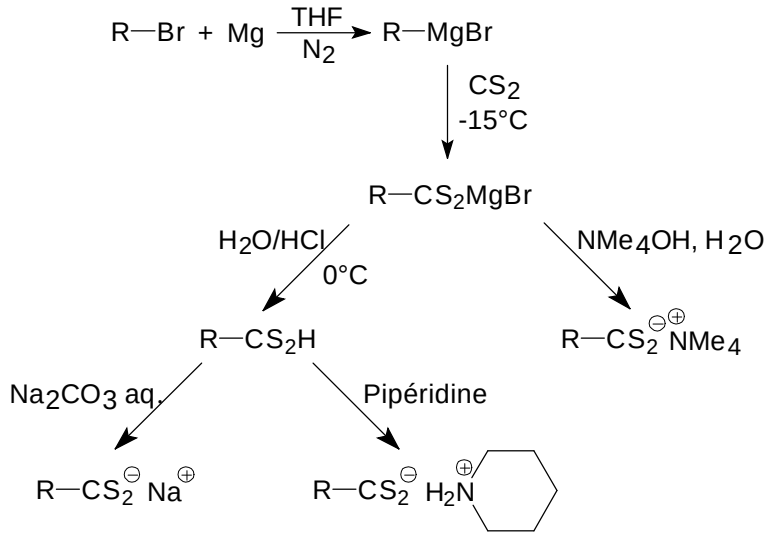


Schéma 1 : Méthode générale de synthèse des ligands dithiocarboxylates par la voie organomagnésienne.

Cependant, en utilisant un organomagnésien, certains groupements fonctionnels sont inaccessibles, tels que les groupements très électroattracteurs (nitro, cyano…) qui désactivent le dérivé bromé et donc inhibent la formation du réactif de Grignard, ou tous les groupements susceptibles de réagir avec le magnésium (présence de carbonyles notamment). Pour obtenir des dithioacides aromatiques possédant des groupements électroattracteurs, tels que NO_2 sur le noyau aromatique, il est donc nécessaire de trouver une autre voie. L'utilisation de l'aldéhyde et de polysulfure d'ammonium n'est pas possible, car on obtient un mélange de nitro et d'amino, dû à une réduction partielle du groupement nitro.[286] La synthèse d'un dithioester possédant un groupement nitro sur le phényl est décrite dans la littérature avec de très bons rendements.[288] Les auteurs partent de l'acide carboxylique sur lequel ils font réagir du pentasulfure de phosphore (P_4S_{10}), en présence d'un alcool ou d'un thiol. Cependant, pour obtenir le dithioacide correspondant, il est nécessaire d'effectuer une thiolyse basique avec l'hydrogénosulfure de sodium, qui conduit à l'élimination du groupement nitro pour donner l'acide dithiobenzoïque non substitué.

Tout comme les autres ligands 1,1-dithiolates (dithiocarbamates, xanthates et thioxanthates), les ligands dithiocarboxylates possèdent la particularité de s'oxyder facilement en disulfures.[289] Toutefois, seuls les ligands dithiocarboxylates peuvent, suivant les conditions opératoires, générer des ligands perthiolates RCS_3^- par addition de soufre.[290] D'un autre côté, la capacité de cette famille de ligands à céder des électrons est fonction des formes de résonance[291] et varie selon l'ordre suivant $R_2NCS_2^-$ > $ROCS_2^-$ > RCS_2^-. Les dithiocarbamates sont donc meilleurs donneurs d'électrons que les xanthates qui sont eux-mêmes meilleurs donneurs que les dithiocarboxylates. Cette propriété confère aux dithiocarbamates la particularité de stabiliser les hauts degrés d'oxydation lors des réactions de complexation.[291]

Nous avons synthétisé au laboratoire différents ligands dithiocarboxylates de sodium (RCS_2Na), et plus particulièrement des ligands dithiobenzoates avec différents groupements fonctionnels sur le noyau aromatique, en position *ortho*, *meta* ou *para* (cf. tableau 2), afin d'étudier l'influence de la fonctionnalisation et de sa position sur la stabilité du complexe, en rhénium et en technétium, à la fois à l'échelle pondérale (Re, ^{99}Tc) et à l'échelle du radiotraceur (^{99m}Tc). Les ligands ont été synthétisés à partir des composés bromés correspondants par insertion du disulfure de carbone sur le réactif de Grignard intermédiaire.

Tableau 2 : Variation de la substitution sur le noyau aromatique des ligands dithiocaboxylates.

RPhCS$_2$Na	
R	Référence
H	**L1**
4-Me	**L2**
4-Et	**L3**
2-Et	**L4**
4-Bu	**L5**
4-MeO	**L6**
3-MeO	**L7**
2-MeO	**L8**
4-EtO	**L9**
4-F	**L10**
3-F	**L11**
2,4,5-Me$_3$	**L12**

Nous avons essayé de synthétiser des ligands possédant des groupements électroattracteurs (-NO_2) sur le noyau aromatique, malheureusement sans succès, quelle que soit la voie tentée (Grignard, polysulfure d'ammonium, pentasulfure de phosphore). De même, il n'a pas été possible d'obtenir le ligand avec un fluor en position ortho (2-F) en utilisant la voie classique du Grignard. Dans la littérature,[292] ce ligand a été obtenu à partir du bromé correspondant, avec passage par un organolithien 2-FPhLi, catalysé par du bromure de cuivre (I), dans des conditions de basse température (-90°C).

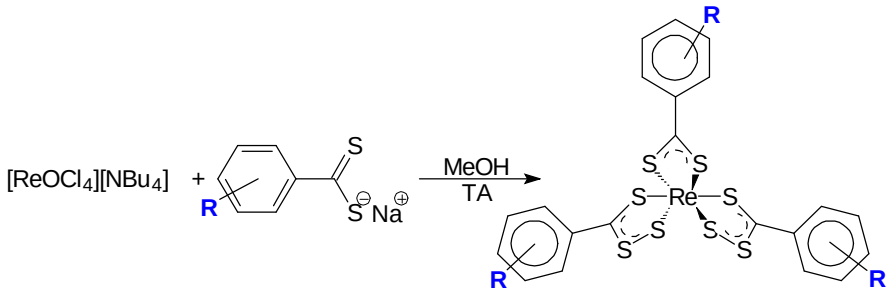
B- Synthèse des complexes coordonnés par des ligands dithiocarboxylates

Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes de métaux de transition coordonnés par des ligands dithiocarboxylates (aryls ou alkyls).[293-296] Cependant, les complexes du rhénium et du technétium coordonnés par ce type de ligands n'ont été décrits que très récemment.[19, 297-299]

La chimie du rhénium est très souvent utilisée lors d'études préliminaires à la synthèse de radiopharmaceutiques rhéniés ou technétiés.[67] Ainsi nos travaux se sont portés en premier lieu sur la synthèse des complexes de rhénium.

1- Les complexes du rhénium [Re(RPhCS$_3$)$_2$(RPhCS$_2$)]

Un excès de ligand dithiocarboxylate (**L1**-**L12**) réagit avec un précurseur rhénié à haut degré d'oxydation, tels que [Re^{V}OCl$_4$][NBu$_4$] ou [Re^{VI}NCl$_4$][NBu$_4$], à température ambiante dans le méthanol, pour conduire aux complexes de degré III [Re(RPhCS$_3$)$_2$(RPhCS$_2$)] de couleur verte (**C1**-**C12**, résumés dans le tableau 3) suivant la réaction ci-dessous (Equation 1).



Equation 1 : Synthèse de [Re(RPhCS$_3$)$_2$(RPhCS$_2$)].

Les différents groupements substituants sur le noyau aromatique peuvent permettre de moduler finement la lipophilie du complexe, et donc la biodistribution *in vivo* du radiotraceur.

Tableau 3 : Complexes du rhénium.

[Re(RPhCS$_3$)$_2$(RPhCS$_2$)]	
R	Référence
H	**C1**
4-Me	**C2**
4-Et	**C3**
2-Et	**C4**
4-Bu	**C5**
4-MeO	**C6**
3-MeO	**C7**
2-MeO	**C8**
4-EtO	**C9**
4-F	**C10**
3-F	**C11**
2,4,5-Me$_3$	**C12**

Quel que soit le groupement sur le noyau aromatique, on observe une réduction du métal et une perte du cœur oxo ou nitruro, parallèlement à une oxydation du ligand, avec formation de ligands perthiobenzoates ($RPhCS_3$). Le complexe est très semblable au complexe tris-(dithiobenzoato)-Cr (III) décrit par Bonamico,[295] si ce n'est la présence de deux ligands perthiobenzoates. Le mécanisme de formation proposé a été décrit lors de travaux précédents au laboratoire (cf. Fig. 16).[19] Des exemples de métaux coordonnés par des ligands perthiocarboxylates avec addition oxydante de soufre sont connus dans la littérature.[300] Ces additions oxydantes de soufre conduisent soit à des sphères de coordination mixtes dithiocarboxylate/trithioperoxycarboxylate, comme c'est le cas pour nos complexes, soit à des complexes dans lesquels le métal est uniquement coordonné par des ligands trithioperoxycarboxylates.[301] L'oxydation du troisième ligand en perthiobenzoate, bien qu'accessible du point de vue de la stœchiométrie, n'est pas obtenue, du fait de la capacité des fragments dithiobenzoates à délocaliser la densité électronique *via* les orbitales π, qui permet d'obtenir une coordination six autour du métal central, et affecte la coordination des trois ligands.[19]

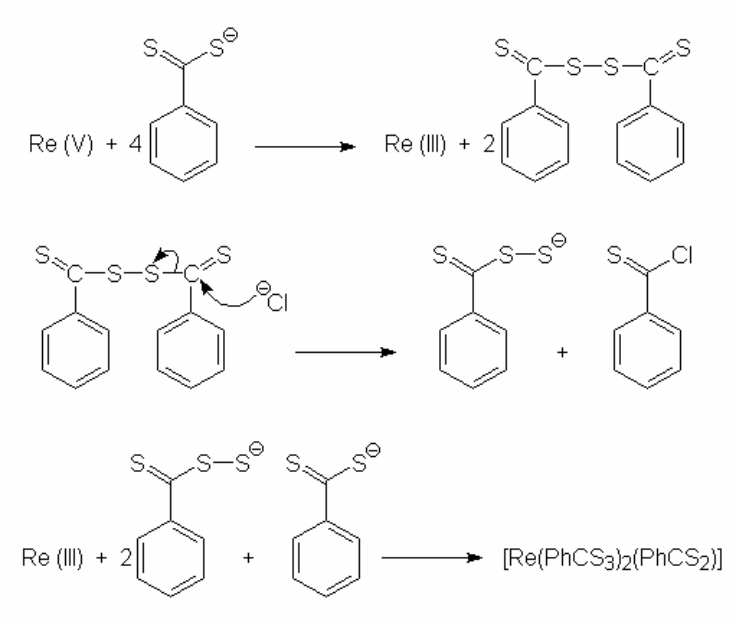


Figure 16 : Mécanisme proposé pour la synthèse de $[Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$[19].

Pour les ligands de type dithiocarbamate et xanthate, la réactivité est toute autre. En effet, dans ce cas, il n'est pas observé, dans des conditions similaires, de réduction du métal, ni d'oxydation du ligand. Les complexes formés sont du type $[ReN(DEDC)_2]$ (DEDC = Et_2NCS_2).[18, 302] Cela est dû au plus grand pouvoir réducteur des ligands dithiocarboxylates. Cependant, il est également possible de réduire le métal avec un dithiocarbamate, puisque

Fletcher et coll. ont synthétisé le complexe $[Re^{III}(DEDC)_3CO]$ à partir de $[ReOCl_4]^-$.[303] Il faut toutefois noter que le ligand n'est pas oxydé. D'ailleurs, il y a très peu d'exemples, dans la littérature, de perthiocarbamates[304] et encore moins de perthioxanthates.[305] A partir d'un précurseur rhénié de degré III, le complexe $[Re(Et_2NCS_2)_3]$ peut être obtenu.[306] Le complexe analogue, avec un dithiocarboxylate, n'est pas obtenu.

Le perrhénate (VII) d'ammonium en présence de gluconate de sodium et de chlorure d'étain (II) puis de ligand dithiobenzoate conduit également à la synthèse du complexe **C1** avec un bon rendement. Cette réaction fournit des informations importantes quant à la formation éventuelle d'un complexe homologue $[M(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ (M = $^{186/188}$Re ou ^{99m}Tc) à l'échelle de la nanomole, en vue d'applications en médecine nucléaire. En effet, ces manipulations peuvent être reproduites facilement à l'échelle de la nanomole grâce à l'utilisation de kits spécifiques. Le kit gluconate (CIS bio international/Schering) permet la synthèse d'un complexe oxo intermédiaire $Na[M^{V}O(gluc)_2]$[307] possédant des ligands gluconates labiles, facilement échangeables.

Structure aux rayons X de $[Re(4\text{-}MePhCS_3)_2(4\text{-}MePhCS_2)]$

La structure cristalline du complexe **C2** (cf. Fig. 17) a été réalisée à partir de cristaux verts obtenus par recristallisation dans un mélange éther de pétrole/dichlorométhane. Les données cristallographiques concernant le complexe **C2**, ainsi qu'une sélection des différents longueurs et angles de liaisons sont répertoriées en annexe 5.

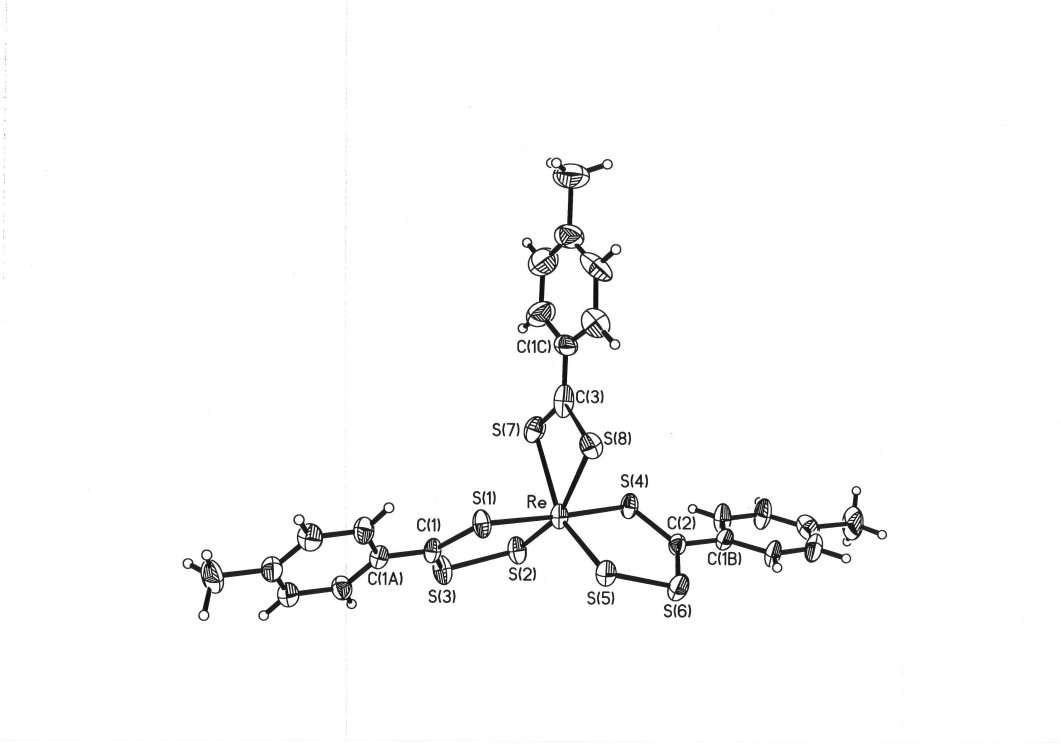


Figure 17 : Représentation ORTEP de $[Re(4\text{-}MePhCS_3)_2(4\text{-}MePhCS_2)]$ **C2**.

Le complexe est quasiment isostructural du complexe [Re($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)] (**C1**),[19] c'est-à-dire que le rhénium est dans un environnement trigonal prismatique déformé constitué par les six atomes de soufre terminaux des trois ligands, dont la distance Re-S varie de 2,101 à 2,500 Å (2,197 à 2,481 Å pour **C1**). L'angle de torsion entre les faces triangulaires du haut et du bas est de 10,5° contre 8,9° pour **C1**. Les distances Re-S et S-C sont légèrement plus longues pour le complexe **C2**, substitué par des groupements méthyle. Au contraire, les angles S-Re-S et Re-S-C sont inférieurs pour ce dernier (cf. Annexe 5). Cependant, ces différences sont négligeables. La différence majeure entre les deux complexes réside dans le fait que **C2** cristallise dans un système triclinique, alors que **C1** cristallise dans un système monoclinique, tout comme d'ailleurs l'analogue technétié [^{99}Tc($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)] (*vide infra*).

2- Les complexes du technétium-99 [^{99}Tc($RPhCS_3$)$_2$($RPhCS_2$)]

Le rhénium et le technétium, éléments du groupe VIIb de la classification périodique possèdent des propriétés physiques et chimiques très proches.[68] Néanmoins, des différences existent, telles que les propriétés redox des deux métaux, ainsi que leurs cinétiques de réactions de substitutions et sont donc à considérer. En effet, les complexes du rhénium sont plus difficiles à réduire[308] et plus inertes vis-à-vis des réactions de substitution[309] que leurs homologues du technétium. Il est donc nécessaire de comparer les deux chimies pour avoir une idée plus précise de la réactivité de nos ligands sur le radiométal ^{99m}Tc. Cette comparaison a été rendue possible grâce à l'étroite collaboration depuis plusieurs années entre notre laboratoire et l'équipe du Dr. F. Tisato de l'Istituto di Chimica Inorganica e delle Superfici (ICIS) du Consiglio Nazionale delle Ricerche (C.N.R.) de Padoue (Italie).

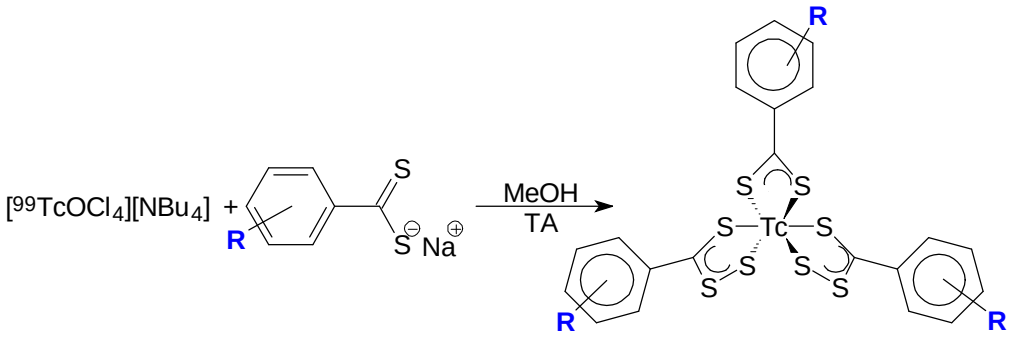
Lors de deux séjours à Padoue (6 mois), dans le cadre d'une cotutelle franco-italienne, nous avons donc synthétisé la série analogue en technétium-99 **C13**-**C21** des complexes du rhénium précédemment décrits. Les complexes synthétisés sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Complexes du technétium-99

$[^{99}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$	
R	Référence
H	**C13**
4-Me	**C14**
4-Et	**C15**
2-Et	**C16**
4-MeO	**C17**
3-MeO	**C18**
2-MeO	**C19**
4-F	**C20**
3-F	**C21**

Le mode opératoire pour la synthèse des complexes du technétium est similaire à celui utilisé pour le rhénium. Un excès de ligand dithiobenzoate $RPhCS_2^-Na^+$ réagit sur un précurseur technétié ($[^{99}TcOCl_4][NBu_4]$) pour conduire au complexe isostructural du rhénium $[^{99}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$ de couleur rose sombre à rouge suivant la réaction ci-dessus (cf. Equation 2).

Contrairement au rhénium, pour lequel des composés possédant des fragments perthiolates ont été décrits,[310, 311] il n'existe pas d'autres exemples, à notre connaissance, de complexes de technétium possédant cette sphère de coordination.



Equation 2 : Synthèse de$[^{99}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$.

Les structures aux rayons X des complexes $[Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ (**C1**) et $[^{99}Tc(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ (**C13**) ont été réalisées et comparées[19] et montrent une quasi isostructuralité (cf. Fig. 18). Les deux complexes forment un prisme trigonal déformé. Les liaisons M-S (M = Re, ^{99}Tc) sont comparables. La différence majeure provient de l'angle de

torsion entre les deux triangles du prisme (8,9° pour le rhénium et 17,1° pour le technétium). Cet angle est de 0° pour un prisme trigonal parfait, et de 30° pour un octaèdre.

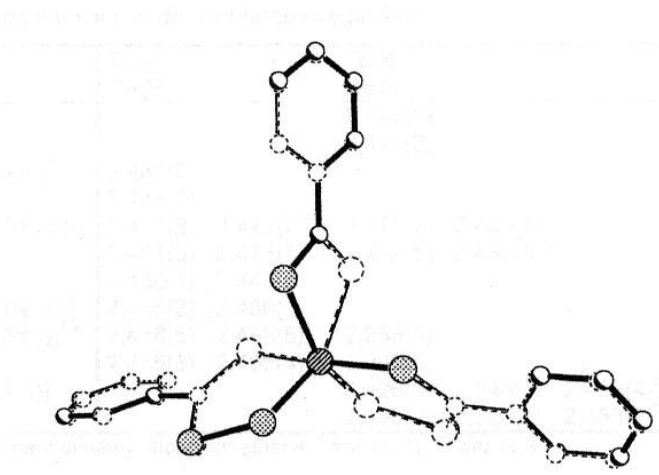


Figure 18 : Superposition des structures cristallines des complexes **C1** et **C13**

3- Les complexes du technétium-99m [$^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)$]

Le problème clé de la chimie des radiopharmaceutiques du ^{99m}Tc est la réduction de l'ion pertechnétate $[^{99m}TcO_4]^-$ qui constitue le produit de départ de toute synthèse.[1, 10] Les conditions indispensables pour la réduction sont l'obtention d'un produit unique, avec un très bon rendement, et avec le métal possédant un degré d'oxydation bien défini.[312] De plus, compte-tenu de la durée de vie du radioélément, la synthèse doit être rapide, en évitant si possible une étape de purification. La procédure la plus utilisée pour réduire le pertechnétate est la suivante :

$$[^{99m}TcO_4]^- + \text{réducteur} + \text{ligand} \longrightarrow [^{99m}\text{Tc-complexe}]$$

La synthèse des radiopharmaceutiques est aisément réalisée au moyen de kits commerciaux, contenant le réducteur, un ligand (destiné à former le complexe désiré ou un complexe intermédiaire) et éventuellement d'autres composants (antioxydant, tampon, catalyseur…).[10] Les kits sont lyophilisés, et sont donc stériles, apyrogènes et peuvent être stockés pendant une longue période.[11] De nombreux agents réducteurs peuvent être utilisés. Mais, le réducteur le plus utilisé demeure le chlorure stanneux.

Pour la synthèse de nos complexes $[^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$, nous avons utilisé un kit gluconate selon CIS bio international/Schering. Ce kit, utilisable pour dix synthèses, contient 75 mg de gluconate de calcium, 25 mg de chlorure de sodium et 0,75 mg de

chlorure d'étain (II). Le gluconate sert à former un complexe intermédiaire de degré V. Les ligands gluconates sont suffisamment labiles pour pouvoir être facilement échangés par les ligands dithiobenzoates. Ce passage par un complexe intermédiaire « faible » permet d'augmenter la vitesse de formation du complexe final. La synthèse a été effectuée selon la méthode proposée par F. Mévellec et coll..[313]

Le pertechnétate est ajouté à 1 mL d'une solution saline issue d'un kit gluconate reconstitué dans 10 mL de sérum physiologique (solution saline à 0,9 % en NaCl). Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, le complexe intermédiaire $Na^{99m}TcO(gluc)_2$ est obtenu quantitativement et 2 mg de ligand dithiobenzoate $RPhCS_2Na$, solubilisés dans 1 mL de sérum physiologique, sont ajoutés et la solution est chauffée 30 minutes à 100°C pour donner le complexe attendu $[^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$ (cf. Equation 3). Le sel de sodium est utilisé car il conduit à de meilleurs rendements par rapport aux sels de bromuremagnésium, de pipéridinium ou de tétraméthylammonium, ce qui est sûrement dû à la meilleure solubilité du sel de sodium en milieu aqueux. En outre, il est plus physiologique que le sel de potassium, par exemple. Il est également possible d'obtenir le complexe final à température ambiante, mais la cinétique de réaction est alors plus longue. C'est avec le kit gluconate que le complexe est obtenu avec la plus grande pureté radiochimique.[19]

$$^{99m}TcO_4^- + \text{Sodium Gluconate} \xrightarrow[\text{RT, 10'}]{\text{sérum } \varphi} [^{99m}TcO(gluc)_2]Na$$

$$[^{99m}TcO(gluc)_2]Na + RPhCS_2Na \xrightarrow[\text{100°C, 30'}]{\text{sérum } \varphi} [^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$$

Equation 3 : Synthèse de $[^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$.

L'identité des complexes est réalisée par comparaison des R_f des complexes du ^{99m}Tc et des complexes du ^{99}Tc et du Re, par chromatographie sur couche mince (CCM), ainsi que par comparaison de leurs temps de rétention respectifs, par Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC). En effet, le complexe migre sous forme d'un spot radioactif en fonction de sa lipophilie ; la lipophilie des complexes du ^{99m}Tc et des complexes analogues à l'échelle pondérale (^{99}Tc et Re) sont identiques. Les rendements de réaction sont déterminés par radiochromatographie à l'aide d'un phosphoimageur, qui permet la visualisation de l'emplacement de la radioactivité, ainsi que la confirmation de la valeur de la pureté radiochimique du radiopharmaceutique. Ces données sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Radiopharmaceutiques synthétisés.

$[^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$			
R	PRC (%)	R_f (Ether de pétrole/CH_2Cl_2 7/3)	t_r (min)
H	92	0,63	16,1
4-Me	96	0,79	16,4
4-Et	93	0,76	17,1
2-Et	93	0,70	15,9
4-MeO	59	0,25	15,2
3-MeO	76	0,19	15,6
2-MeO	35	0,22	*
4-EtO	87	0,32	*
4-F	62	0,67	16,7
3-F	65	0,70	16,8

* non réalisé.

Les complexes sont en général obtenus avec un bon rendement. Cependant, pour les complexes coordonnés par les ligands substitués par des groupements méthoxy et fluoro, les puretés radiochimiques sont inférieures. Ces résultats, pour le groupement méthoxy, sont en accord avec les précédentes observations de F. Mévellec.[19]

En ce qui concerne les temps de rétention des complexes, il y a une légère différence entre les radiomarqueurs et leurs analogues pondéraux (par ex., 15,2 min pour $[^{99m}Tc(4\text{-}MeOPhCS_3)_2(4\text{-}MeOPhCS_2)]$ et 14,6 min pour $[M(4\text{-}MeOPhCS_3)_2(4\text{-}MeOPhCS_2)]$, M = Re, ^{99}Tc), car les détecteurs UV-visible et gamma, utilisés respectivement pour la détection des complexes du Re et du ^{99}Tc et pour la détection des radiopharmaceutiques du ^{99m}Tc, sont placés en série.

Lors de précédents travaux au laboratoire,[314] des essais ont été effectués avec des ligands dithiocarboxylates à chaîne aliphatique. Cependant, les complexes correspondants à l'échelle pondérale n'ayant pas été isolés, il n'a pas été possible de déterminer la structure des complexes formés avec certitude. Néanmoins, il semble probable que les complexes adoptent la même coordination que pour les ligands aryles.

A la fois les complexes alkyles et les complexes aryles ont montré une grande affinité pour les leucocytes *in vivo*,[313, 314] comparable aux résultats obtenus avec le $[^{99m}TcN(NOET)]$ (NOET = *N*-ethoxy,*N*-ethyldithiocarbamate).[315]

C- Réactivité des complexes [M(RPhCS$_3$)2(RPhCS$_2$)] (M = Re, ^{99}Tc, ^{99m}Tc) vis-à-vis d'autres ligands

Les études cristallographiques menées précédemment sur les complexes **C1** et **C13**[19] ont montré que les longueurs M-S (M = Re, ^{99}Tc) du dithiobenzoate sont plus longues que celles des perthiobenzoates. Ceci laisse donc supposer une plus grande labilité du dithiobenzoate comparativement aux perthiobenzoates. De plus, le complexe **C1** a déjà été décrit comme étant réactif vis-à-vis de ligands monodentates tels que les phosphines[19, 297] ou les groupements cyano.[297] Dans ce cas, le métal passe d'une coordinence 6 à une coordinence 7, avec abstraction de soufre sur les ligands perthiobenzoates qui sont alors réduits en ligands dithiobenzoates, pour donner les complexes [Re(PhCS$_2$)$_3$(PPh$_3$)] et [Re(PhCS$_2$)$_3$(CN)][Et$_4$N]. Cette réaction est réversible par ajout de soufre dans le milieu réactionnel. Il faut noter que l'ajout de soufre ne conduit pas à la formation d'un complexe tris-perthiobenzoate. Les complexes de Re (III) et ^{99}Tc (III) heptacoordonnés avec une phosphine ont également décrits avec des dithiocarbamates[306] et avec des xanthates.[316]

1- Réactivité vis-à-vis des dithiocarbamates

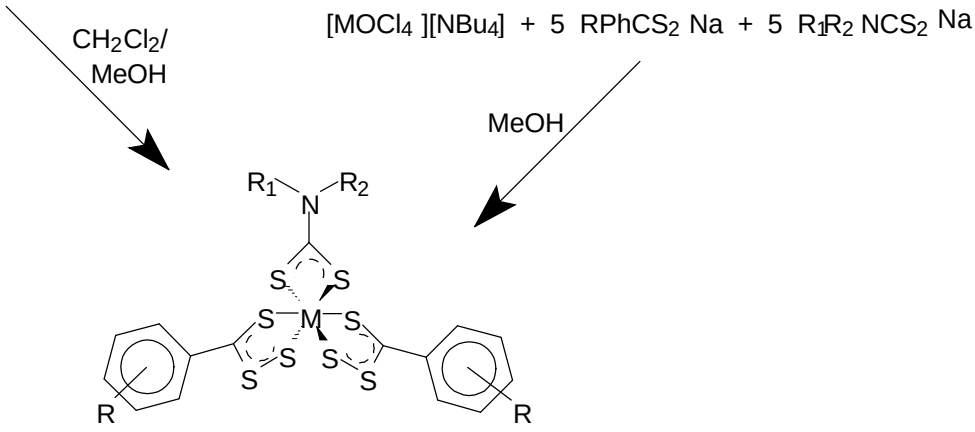
a) Synthèses de [M(RPhCS$_3$)$_2$(R$_1$R$_2$NCS$_2$)], (M = Re, ^{99}Tc)

Les dithiocarbamates $R_1R_2NCS_2^-$ sont des ligands meilleurs donneurs d'électrons que les dithiocarboxylates. Ils sont donc potentiellement échangeables avec ces derniers. De précédents travaux au laboratoire[19] ont montré qu'il était possible d'échanger sélectivement le dithiobenzoate de **C1** et **C13** avec un dithiocarbamate, selon l'approche dite **SSS** (Super Six Sulfur), avec un bon rendement. Cette approche permet de greffer une molécule biologiquement active *via* un dithiocarbamate. Par exemple, la *N*-2-méthoxyphénylpipérazine est une molécule antagoniste de la sérotonine[317] et est actuellement l'objet de nombreuses recherches[318-322] pour être radiomarquée et ainsi obtenir un marqueur très spécifique des récepteurs sérotoninergiques 5-HT$_{1A}$ dans le système nerveux central, impliqués dans certains troubles neuropsychiatriques, tels qu'Alzheimer, l'insomnie, l'anxiété…[323] Nous avons synthétisé un dithiocarbamate portant la fonction *N*-2-méthoxyphénylpipérazine, couplée par un espaceur aliphatique. Le dithiocarbamate a été greffé au métal selon la stratégie **SSS**.[324]

Les complexes mixtes perthiocarboxylate/dithiocarbamate peuvent être obtenus par réaction d'échange sur les complexes **C1**-**C21**, avec un excès de dithiocarbamate ou, également, par réaction directe de [MOCl$_4$][NBu$_4$] (M = Re, ^{99}Tc) sur un mélange équimolaire de dithiobenzoate et de dithiocarbamate (cf. Equation 4). Cette dernière voie de synthèse

représente une méthode facile et rapide, potentiellement très intéressante pour la synthèse des radiopharmaceutiques du ^{99m}Tc et du ^{188}Re.

$[M(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)] + 5\ R_1R_2NCS2Na$



Equation 4 : Réaction d'échange de ligand avec les dithiocarbamates.

Afin d'étudier quel ligand serait le plus prometteur, à l'échelle microscopique, pour la réaction d'échange, nous avons synthétisé toute une série de complexes, en Re et en ^{99}Tc, à dithiocarbamate fixe (*N,N*-diéthyldithiocarbamate, DEDC), en faisant varier le groupement sur le noyau aromatique du dithiobenzoate, ainsi que sa position. Ces complexes, **C22**-**C32** pour le Re et **C33**-**C39** pour le ^{99}Tc, ont ensuite été étudiés par spectroscopie d'absorption UV-Visible et par analyse thermogravimétrique (ATG). Pour la thermogravimétrie, seuls les complexes du rhénium ont été étudiés. Ces études seront développées plus loin dans ce mémoire. Des complexes avec des dithiocarbamates plus fonctionnels ont également été synthétisés. Ainsi, les complexes $[Re(PhCS_3)_2(4\text{-}MePhN(Et)CS_2)]$ **C40** et $[Re(PhCS_3)_2(1\text{-}(2\text{-}MeOPh)(N(CH_2)_2)_2(CH_2)_2N(Et)CS_2)]$ **C41** ont été synthétisés et caractérisés. Le complexe **C41** comporte un fragment 2-méthoxyphénylpipérazine, antagoniste de la sérotonine, et son homologue du ^{99m}Tc représente donc un marqueur potentiel des récepteurs 5-HT_{1A} dans le cerveau.

b) Structure aux rayons X de $[^{99}Tc(PhCS_3)_2(Et_2NCS_2)]$

Les structures aux rayons X des complexes $[Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ **C1** et $[Re(PhCS_3)_2(Et_2NCS_2)]$ **C22** ont été comparées.[19] La superposition de ces deux structures est quasiment parfaite, avec une déviation du plan moyen de seulement 0,06 Å quand les atomes de rhénium et de soufre sont superposés. De plus, les liaisons Re-S sont légèrement plus importantes pour **C22**.

En ce qui concerne le technétium, la structure du complexe [^{99}Tc($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)] **C13** a déjà été décrite.[299] La structure du complexe [^{99}Tc($PhCS_3$)$_2$(Et_2NCS_2)] **C33** (cf. Fig. 19) a été réalisée à partir de cristaux roses obtenus par recristallisation dans un mélange éther de pétrole/dichlorométhane. Les données cristallographiques concernant le complexe **C33** ainsi qu'une sélection des différents longueurs et angles de liaisons sont répertoriées en annexe 6.

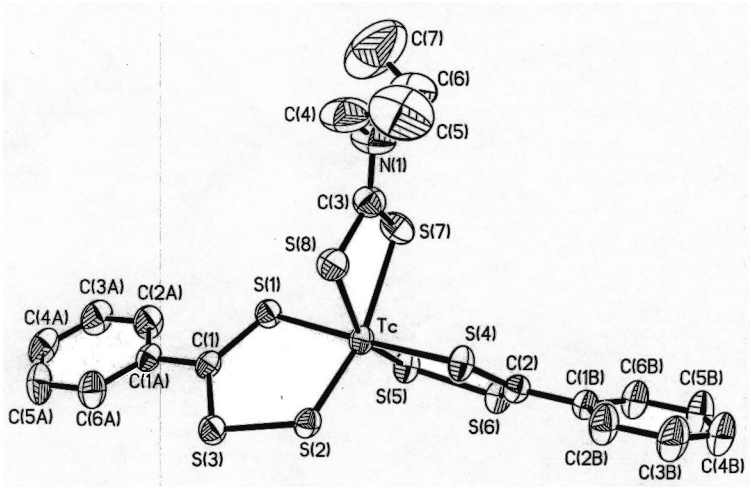


Figure 19 : Représentation ORTEP de [^{99}Tc($PhCS_3$)$_2$(Et_2NCS_2)] **C33**.

L'atome de technétium-99 central est situé dans un environnement compris entre l'octaèdre et le prisme trigonal, et constitué par les six atomes de soufre terminaux des trois ligands, dont la distance ^{99}Tc-S varie de 2,222(6) à 2,528(5) Å. L'angle de torsion entre les deux faces triangulaires (représentées par les angles [S(1)-S(2)-S(8)] et [S(4)-S(5)-S(7)]) est de 9,8°. Cet angle, qui vaut 30° pour un octaèdre parfait et 0° pour un prisme trigonal régulier, est de 8,4° pour l'homologue rhénié **C22**. Ces valeurs sont relativement proches de celles des complexes **C1** et **C13**, pour lesquels un dithiobenzoate remplace le dithiocarbamate, qui sont respectivement de 8,9° et de 17,1°.[19] Le fragment dithiocarbamate forme un cycle à quatre chaînons plan avec le technétium, défini par le métal, S(7), S(8) et C(3). Les deux fragments perthiobenzoates forment deux cycles à cinq chaînons, dont l'un, défini par le technétium, S(4), S(5), S(6) et C(2), est plan, tandis que l'autre adopte une conformation enveloppée. Le mode de coordination des deux ligands perthiobenzoates place les soufres donneurs S(1) et S(4) en *trans* l'un de l'autre. Cette géométrie est en accord avec une espèce diamagnétique, confirmée par spectroscopie RMN, et dont les quatre électrons célibataires sont répartis dans les niveaux d'orbitales de plus basse énergie $d_{x^2-y^2}$ et d_{xy} (cf. Fig. 20) de la même façon que pour les complexes **C1**, **C13** et **C22**.[19]

Technétium (III) : d^4

Coordinence 6

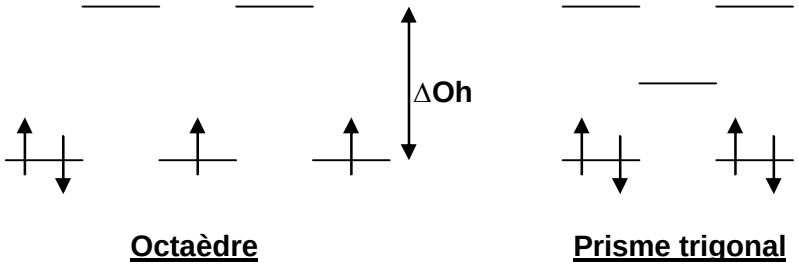


Figure 20 : Diagramme d'orbitale moléculaire pour le complexe $[^{99}Tc(PhCS_3)_2(Et_2NCS_2)]$.

Les distances métal soufre sont plus longues dans le cas du rhénium, avec une différence d'environ 0,02 Å entre **C22** et **C33**. Il est intéressant de noter que, dans le cas de **C1** et **C13**, cette différence de longueurs se fait dans le sens contraire, les distances M-S étant plus longues d'environ 0,03 Å pour les complexes du ^{99}Tc.

c) Synthèse de $[^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(Et_2NCS_2)]$

La synthèse des complexes mixtes perthiocarboxylate/dithiocarbamate a également été réalisée à l'échelle du radiotraceur, avec le ^{99m}Tc. Les conditions opératoires ont été étudiées afin d'obtenir une pureté radiochimique maximale (cf. Equation 5). Cependant, nous n'avons pour l'instant obtenu les complexes $[^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(R_1R_2NCS_2)]$ qu'avec une PRC inférieure à 55 %, avec toujours une forte quantité de complexe non échangé. Différents paramètres ont été modifiés pour améliorer le rendement de la réaction d'échange (T, temps de réaction, pH, ajouts différés du dithiocarbamate, purification avant la dernière étape (chromatographie sur gel de silice ou phase inverse C18), ajout d'additifs pour solubiliser le complexe ^{99m}Tc (III) intermédiaire (EtOH, cyclodextrine)…), etc...

$$^{99m}TcO_4^- + \text{Sodium Gluconate} \xrightarrow[RT,\ 10']{\text{sérum } \varphi} [^{99m}TcO(gluc)_2^-]$$

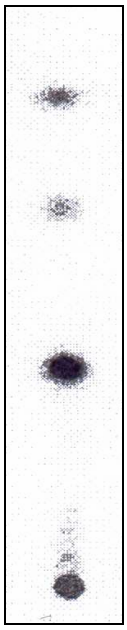
$$[^{99m}TcO(gluc)_2^-] + RPhCS_2Na \xrightarrow[100°C,\ 30']{\text{sérum } \varphi} [^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$$

$$[^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)] + R_1R_2NCS_2Na \xrightarrow[80°C,\ 30']{\text{sérum } \varphi} [^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(R_1R_2NCS_2)]$$

Equation 5 : Synthèse de $[^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(R_1R_2NCS_2)]$.

Les meilleures conditions déterminées jusqu'à présent ont été de réaliser l'étape d'échange à 80°C, pendant 30 min, avec ajout du dithiocarbamate en une seule fois. En effet, en dessous de 60°C, la réaction d'échange ne se fait pas et, à 100°C, la dégradation des produits est majoritaire. De plus, après 30 min, la réaction n'évolue plus, et les complexes commencent à se dégrader.

Cependant, quel que soit le paramètre, la PRC du complexe final n'a pu être améliorée. Par contre, nous avons obtenu, en présence d'alcool (utilisé pour aider à solubiliser le complexe [$^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)$] lipophile), et après ajout du dithiocarbamate, un composé de R_f inférieur au complexe [$^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(Et_2NCS_2)$], donc une espèce plus hydrophile (cf. Fig. 21). Ce complexe a été obtenu, pour R = H, avec une PRC de 93 %. Il est possible de parler de complexe car c'est un spot radioactif bien défini en CCM et un pic fin en HPLC (t_R = 14,3 min pour le composé issu de la réaction avec [$^{99m}Tc(PhCS_3)_2(PhCS_2)$]).



[$^{99m}Tc(PhCS_3)_2(PhCS_2)$]

[$^{99m}Tc(PhCS_3)_2(Et_2NCS_2)$]

espèce non identifiée

Figure 21 : CCM du milieu réactionnel après échange (éther de petrole/dichlorométhane 6/4)

Divers alcools ont été testés (méthanol, éthanol, isopropanol, éthylène-glycol). Tous donnent un complexe avec une bonne PRC. L'alcool a une influence sur le R_f du complexe synthétisé. De même, des composés similaires sont obtenus avec les dithiobenzoates substitués, donc le produit formé ne vient pas d'une dégradation du ligand $PhCS_2Na$. Les produits obtenus ont été caractérisés par HPLC (colonne ODS avec un gradient THF/H_2O).

Nous avons tenté la synthèse à l'échelle pondérale de ce complexe afin de pouvoir le caractériser par les méthodes usuelles (RMN, IR, masse, rayons X). Nous n'avons

malheureusement pas réussi à isoler le produit attendu, que ce soit avec le rhénium ou avec le technétium-99. A l'échelle pondérale, le complexe $[M(PhCS_3)_2(Et_2NCS_2)]$ (M = Re, ^{99}Tc) reste inchangé en présence d'alcool. Pour vérifier si, étant donné la température réactionnelle, il n'y avait pas dégradation de dithiocarbamate et formation du xanthate $ROCS_2^-$, nous avons effectué la réaction de l'éthylxanthate de potassium ($EtOCS_2K$) commercial sur le complexe, à l'échelle pondérale et sur le radiotraceur. Bien que le xanthate soit un meilleur donneur d'électrons que le dithiocarboxylate, la réaction du xanthate sur le complexe n'a pas donné lieu à un échange de ligands (cf. Fig. 22). Le xanthate est en effet un moins bon donneur d'électrons que le dithiocarbamate.[291, 316] De plus, les xanthates sont aisément dégradés en disulfure de carbone et l'alcool correspondant.[291]

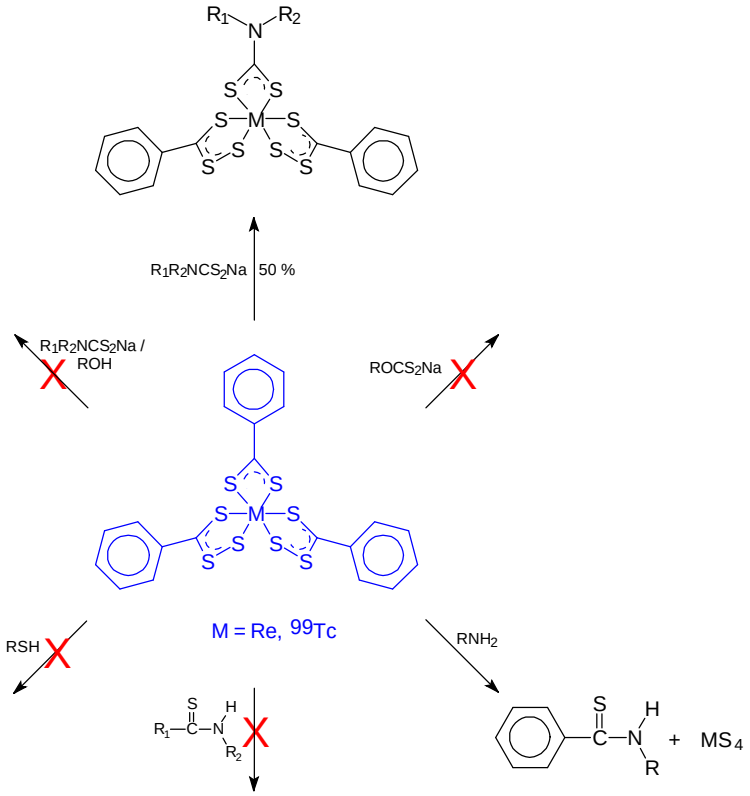


Figure 22 : Réactions d'échange.

2- Réactivité vis-à-vis des thiols

Le radiotraceur, une fois injecté *in vivo*, peut subir une dégradation métabolique au contact des différentes molécules endogènes, notamment dans le sang, où d'importantes concentrations en glutathione (γ-L-glutamyl-L-cystéinylglycine) et en cystéine peuvent être

trouvées.[325] Ainsi, les complexes, même s'ils sont stables *in vitro* dans le sérum physiologique ou dans le plasma, peuvent être sujets à des attaques nucléophiles par des thiols, au contact du sang total. Ce phénomène a été particulièrement étudié avec le système « 3+1 », proposé par Johannsen,[326] pour expliquer la conversion *in vivo* d'espèces lipophiles en espèces plus hydrophiles rapidement éliminées de l'organisme.[327] C'est également le mécanisme proposé pour expliquer la rétention du radiotraceur cérébral ^{99m}Tc-HMPAO (hexaméthyl propylène amine oxime).[328] Dans cet exemple, une fois passée la barrière hémato-encéphalique, le ^{99m}Tc-HMPAO, molécule lipophile, se retrouve dans le système nerveux central, milieu riche en glutathione, et est converti en une espèce plus hydrophile, lui empêchant de retraverser la barrière hémato-encéphalique. Cet exemple représente un cas pour lequel la réaction avec un thiol endogène (la glutathione) a une action bénéfique sur la biodistribution du radiotraceur, ce qui n'est en général pas le cas. La forte réactivité des radiotraceurs vis-à-vis des thiols endogènes est due au fait que le soufre est l'un des atomes donneurs préférés pour le rhénium et le technétium.[329, 330]

Il est donc nécessaire de vérifier la stabilité de notre complexe vis-à-vis de ces thiols endogènes. D'un autre côté, les thiols sont largement décrits dans la littérature comme ligands pour greffer des molécules biologiquement actives sur des complexes du rhénium et du technétium.[331-336] De plus, le radiomarquage d'anticorps monoclonaux ou de peptides au ^{99m}Tc ou au $^{186/188}$Re, selon la méthode dite directe, consiste en la chélation du métal par les thiols des chaînes peptidiques provenant de la réduction des ponts disulfures.[49, 198]

Pour vérifier la stabilité du radiotraceur [^{99m}Tc$(PhCS_3)_2(PhCS_2)$], des réactions de challenge avec divers réactifs de compétition en large excès (cystéine, glutathione, aminoéthanethiol) ont été réalisées,[19] dans du sérum physiologique, à 37°C. Ces réactions de compétition ont montré que le complexe est stable vis-à-vis des thiols endogènes (cf. Tableau 6). Ces résultats ont été vérifiés à l'échelle pondérale avec le rhénium. De plus, nous avons, à l'échelle du rhénium, testé la réactivité du complexe [$Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)$] vis-à-vis de 1, 2-dithiols, plus susceptibles de réagir avec le complexe, dans lequel le métal est coordonné par des ligands 1, 1-dithiolates (dithiocarboxylates et/ou dithiocarbamates). Peu d'exemples de complexes avec une sphère de coordination mixte contenant des ligands 1, 2-dithiolates sont décrits dans la littérature.[337-340]

Tableau 6 : Réactions de compétition

Réactif *	Témoin	cystéine	glutathione	2-aminoéthanethiol
PRC (%)	90	88	90	87

*10 mg/2 mL de sérum physiologique, 37°C

Le complexe [Re($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)], mis en présence d'un excès de 1, 2-dithiol (1, 2-éthanedithiol, 1, 2-benzenedithiol), dans le dichlorométhane, reste inerte. Par contre, l'ajout d'un excès de 1, 2-dithiolate sur le complexe – la réaction du thiol sur le métal étant favorisé par l'ajout d'une base[337] - donne lieu à une dégradation de ce dernier. Le produit final n'a pu être isolé. Une poudre insoluble dans les solvants testés (dichlorométhane, acétone, méthanol, eau, DMSO) est obtenue. Il est possible que le complexe ait polymérisé, avec des liaisons μ-SCH_2CH_2S. Ce type de liaisons a déjà été décrit pour le technétium.[338] Cependant, des études ultérieures, à la fois avec le rhénium et à l'échelle nanomolaire avec le ^{99m}Tc, ont montré que le complexe [M($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)] (M = Re, Tc) est instable en présence de base, notamment en présence d'alcoolates RO^- (milieu organique) ou à pH trop élevé (pH > 10 en milieu aqueux). Ainsi, la dégradation du complexe serait plutôt due à la présence de base, plus qu'à une réaction avec les dithiolates RS^-.

3- Réactivité vis-à-vis des amines

Les amines sont un des groupes donneurs les plus utilisés comme agents chélatants pour le technétium et le rhénium,[16, 48, 51, 341, 342] soit seules,[343-346] soit en conjonction avec d'autres atomes, notamment le phosphore[347] et le soufre.[348-351] Ainsi, par exemple, Katzenellenbogen et coll. ont synthétisé un complexe du rhénium chélaté par deux aminothiols mimant la structure d'hormones stéroïdes.[352] Dans ce contexte, nous avons envisagé la possibilité d'utiliser des amines pour greffer des biomolécules telles que des petits peptides à notre complexe. En effet, l'utilisation de petits peptides est une nouvelle voie dans le design d'agents pour le diagnostic et pour la thérapie qui semble prometteuse, du fait d'une meilleure sélectivité pour la cible.[49, 181, 335, 353] Fackler et coll.[354] ont montré, pour des complexes du nickel, du palladium et du platine, une réactivité des ligands dithiocarbamates et xanthates vis-à-vis des amines, avec, dans le cas des dithiocarbamates, une transamination. Cette réaction n'a pas été décrite avec les dithiocarboxylates.

a) Réactivité à l'échelle pondérale

Dans un premier temps, nous avons choisi de prendre la *n*-butylamine comme modèle. La réaction d'un excès d'amine sur le complexe [M($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)] (M = Re, ^{99}Tc), suivie par chromatographie sur couche mince, conduit à la disparition du complexe initial et apparition d'un autre spot. Le produit correspondant, après purification sur colonne de gel de silice, à l'échelle pondérale, s'est révélé être le thioamide correspondant au couplage entre le ligand dithiobenzoate et l'amine. La synthèse de ce thioamide par réaction de la butylamine et du dithioester $PhCS_2Me$ et la comparaison des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C ont

montré qu'il s'agissait du même produit. De plus, le spectre de masse du produit de réaction de l'amine sur le complexe indique qu'il n'y a pas de métal coordonné et le pic moléculaire $[M+H]^+$ correspond au thioamide ($[M+H]^+$ = 226).

La formation du thioamide est bien le mécanisme de dégradation du complexe, comme des expériences supplémentaires avec des amines secondaires et tertiaires l'ont montré. En effet, le complexe $[Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ reste stable en présence de triéthylamine, avec laquelle la synthèse d'un thioamide est impossible puisque l'amine ne possède pas de proton susceptible d'être éliminé. Par contre, il réagit en présence de diéthylamine Et_2NH.

Afin de déterminer la cinétique de réaction avec l'amine, ainsi que le devenir du métal, la réaction de $[Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ (courbe bleue) avec la *n*-butylamine a été suivie par spectrophotométrie d'absorption UV-visible (cf. Fig. 23).

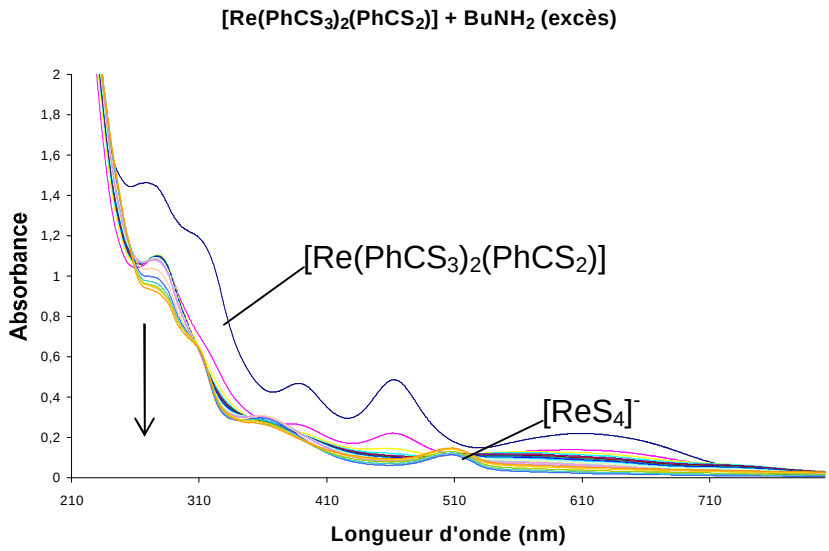


Figure 23 : Spectres UV-Visible de $[Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ dans l'acétonitrile avant et après addition de $BuNH_2$.

D'après le spectre UV-Visible obtenu, il semble que le métal se retrouve sous la forme thiooxydée $[MS_4]^-$, (M = Re, Tc). En effet, une bande d'absorption apparaît à 508 nm, caractéristique de l'espèce ReS_4^-.[355] Il n'est pas étonnant que le métal se retrouve sous cette forme. En effet, à la fois pour le rhénium et pour le technétium, le degré d'oxydation le plus stable est le degré +VII, sous la forme permétallate. Cependant, dans le cas présent, le milieu est saturé en soufre (épaulement à 300 nm visible sur le spectre UV-visible), provenant vraisemblablement de la réduction des ligands trithioperoxybenzoates en dithiobenzoates. La forme correspondante est donc la forme perthiométallate. Cette forme

perthiométallate, en l'absence d'un apport en soufre, est instable et évolue vers la forme $[MO_4]^-$.[60]

b) Réactivité du radiotraceur

A l'échelle du radiotraceur [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)], la réaction de la *n*-butylamine sur le complexe a été suivie par HPLC. Le spectre HPLC (détecteur γ) révèle la présence de plusieurs espèces radioactives issues de la dégradation du radiopharmaceutique [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] (cf. Fig. 24). De plus, même après cinq heures, la réaction n'est pas totale. Le complexe du ^{99m}Tc semble donc plus stable vis-à-vis des amines que son homologue pondéral (Re ou ^{99}Tc).

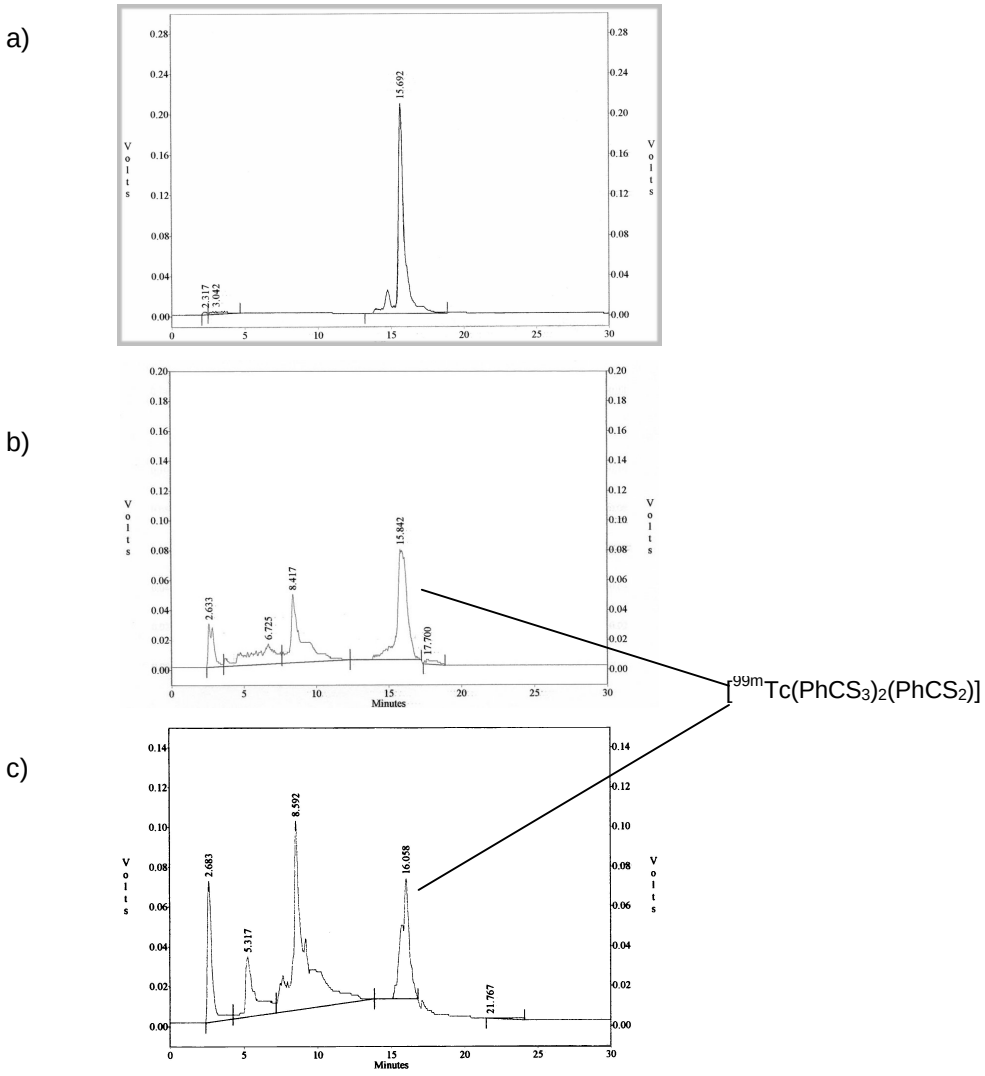


Figure 24 : Spectres HPLC de [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] avant (a) et après addition de $BuNH_2$, 30 min à 80°C (b), + 5 h à TA (c).

Les amines ne sont donc pas des ligands adaptés dans le cadre de notre système SSS puisqu'elles conduisent à la dégradation du complexe pour former des thioamides avec les ligands chélatant le métal. Par contre, les thioamides, possédant un atome d'azote et un soufre, sont des ligands de type (S, N) potentiels. A notre connaissance, des radiopharmaceutiques du ^{99m}Tc coordonnés par des ligands thioamides n'ont été décrits qu'une fois dans la littérature.[356] Nous avons donc testé la réaction d'échange par des thioamides. En présence de ce type de ligands, le complexe $[Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ reste inerte.

4- Conclusion

En résumé, nous avons testé la réactivité du complexe $[M(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ (M = Re, ^{99}Tc, ^{99m}Tc) envers divers types de ligands monodentates et bidentates. Le complexe est inerte vis-à-vis de la plupart de ces molécules (thiols, dithiols, thioamides, xanthates), donne des complexes dont les propriétés potentielles sont intéressantes pour le greffage de molécules biologiquement actives (phosphines, dithiocarbamates) et se dégrade en présence d'amines primaires et secondaires et de bases fortes (alcoolates et thiolates).

D- Etude de l'acidité de Lewis relative des ligands dans les complexes par spectroscopie d'absorption UV-Visible

La stabilité relative des complexes du rhénium et du technétium-99 avec des sphères de coordination mixtes perthiobenzoate/dithiobenzoate et perthiobenzoate/dithiocarbamate a été étudiée par spectroscopie d'absorption UV-Visible. La spectroscopie d'absorption UV-Visible permet de préciser l'acidité de Lewis des ligands dans le complexe par étude de leur spectre d'absorption en solution et, dans notre cas, d'étudier l'influence des divers groupements (donneur, attracteur, longueur de la chaîne, position) substituant le noyau aromatique sur l'acidité de Lewis. En effet, à chaque bande d'absorption du complexe en solution, correspond une transition électronique qui peut être due à un transfert de charge entre le ligand et le noyau métallique (MLCT ou LMCT), à une transition entre l'HOMO et la LUMO des ligands (transition π-π*) ou à une transition d-d du métal. L'énergie de ces transitions est donnée par la loi suivante :

$$E = hc/\lambda$$

où E est exprimée en Joules, λ est la longueur d'onde de la bande d'absorption correspondante (en m), h la constante de Planck ($6{,}626.10^{-34}$ J*s) et c la vitesse de la lumière (3.10^{9} $m.s^{-1}$). La comparaison des énergies des bandes spectrales de même assignation des différents complexes permet de les classer selon l'acidité de Lewis de leurs ligands. Plus les énergies sont élevées, plus les acidités de Lewis des ligands dans les complexes sont basses. L'établissement d'un classement pour les complexes devrait donner une indication sur la labilité des ligands et donc sur leur facilité à être échangés par le dithiocarbamate.

Chaque échantillon a été étudié à des concentrations différentes (entre deux et quatre), entre 10^{-4} et 10^{-6} $mol.L^{-1}$ dans le dichlorométhane, puis une moyenne sur les longueurs d'onde a été effectuée. Il est à noter que la loi de Beer-Lambert est vérifiée, comme le montre l'exemple ci-dessous (cf. Fig. 25). Tous les spectres sont présentés en annexe 7.

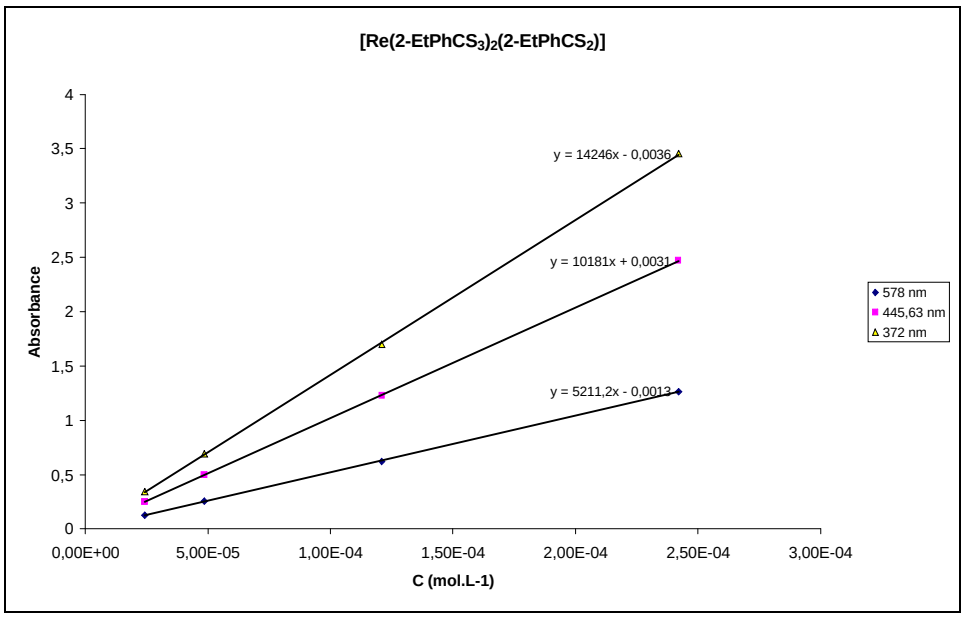


Figure 25 : Loi de Beer-Lambert pour le complexe $[Re(2\text{-}EtPhCS_3)_2(2\text{-}EtPhCS_2)]$.

1- Les complexes du rhénium

a) $[Re(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$

La série de complexes **C1**-**C10**, donnant des solutions vertes, a été étudiée. Les spectres typiques, entre 780 et 190 nm, présentent quatre bandes d'absorption (cf. Fig. 26), correspondant à trois types de transition.

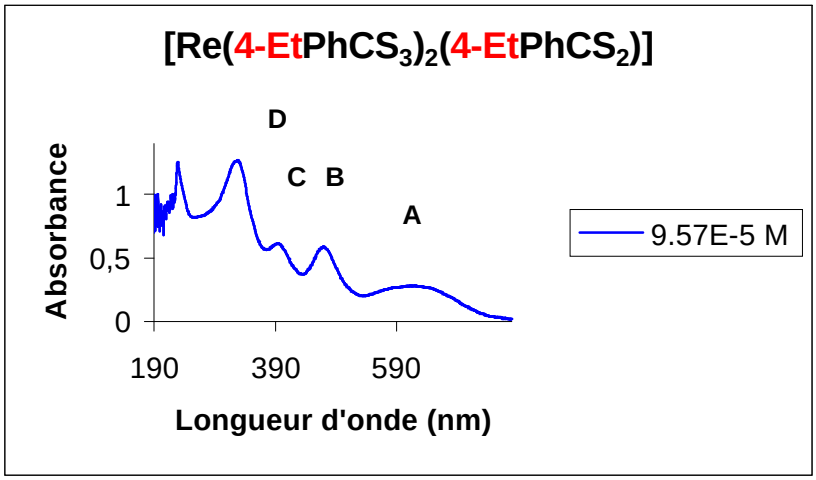


Figure 26 : Spectre UV-Visible de $[Re(4\text{-}EtPhCS_3)_2(4\text{-}EtPhCS_2)]$ en solution dans CH_2Cl_2.

Les attributions des différentes transitions ont été effectuées sur la base de la valeur des coefficients d'absorption (a) et de la forme des bandes d'absorption. Les coefficients d'absorption avec des valeurs de l'ordre de 10^4 $L.cm^{-1}.mol^{-1}$ sont typiques de transferts de charge ligand-métal (LMCT) ou métal-ligand (MLCT).[357] Dans notre cas, ces transitions seraient plutôt des transferts de charge ligand-métal (LMCT), car les ligands, riches en électrons, sont de forts π-donneurs. Ainsi, la première transition (A), avec un maximum vers 620 nm et un coefficient d'absorption d'environ 10^3 $L.cm^{-1}.mol^{-1}$ est attribuée à une transition d-d du métal, probablement la transition $^3T_1 \rightarrow {}^3T_2$, et est à l'origine de la couleur verte des complexes du rhénium. Ensuite, deux bandes de plus haute énergie (B et C), respectivement vers 470 nm et 390 nm, de même largeur (environ 80 nm), et avec un coefficient d'absorption bien supérieur à 10^3 $L.cm^{-1}.mol^{-1}$, sont attribuées à des transferts de charge ligand-métal. Un troisième type de bande (D), en dessous de 350 nm, dans la région de l'ultra-violet, est attribué à une transition π-π^* entre les orbitales HOMO et LUMO du ligand, ce qui est confirmé par la comparaison avec les spectres des ligands en solution aqueuse, présentant une bande d'absorption avec un maximum autour de 29000 cm^{-1} (cf. Fig. 27). Normalement, des transitions d-d devraient apparaître dans cette région. Cependant, les bandes correspondantes sont couvertes par les transitions π-π^* et LMCT et ne peuvent donc être observées.

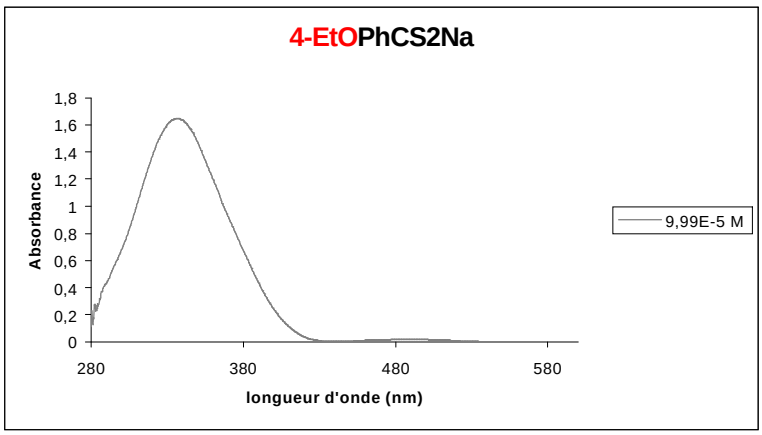


Figure 27 : Spectre de 4-EtOPhCS$_2$Na en solution dans l'eau.

Les complexes étudiés étant de bas spin, il est possible, en appliquant l'approximation octaédrique de leurs structures, d'utiliser le diagramme de Tanabe-Sugano pour les complexes d^4, afin de comparer les forces des champs de ligands et le déplacement des énergies des bandes d'absorption en fonction du groupement sur le noyau aromatique des ligands. Les comparaisons s'effectuent sur les énergies des deux bandes situées entre 350 et 550 nm (B et C), attribuées aux LMCT. L'augmentation de la force du champ de ligand est inversement corrélée à l'augmentation de l'acidité de Lewis. Ainsi, le classement obtenu est le suivant :

Energie (cm^{-1})

4-EtO ≥ **4-MeO** ≥ **4-Bu** ≥ **4-Et** ≥ **4-Me** ≥ **3-MeO** ≥ **4-F** ≥ **H** ≥ **2-MeO** ≥ **2-Et**

Acidité de Lewis

Le comportement du complexe substitué par le groupement fluoro est proche de celui avec le noyau phényl non substitué. Ceci s'explique par la faible gêne stérique de l'atome de fluor, ainsi que par les caractères proches du fluor et de l'hydrogène.[358] Les caractéristiques notables de ce classement sont la plus grande acidité de Lewis pour les complexes où le rhénium est coordonné par des ligands substitués en position *para*, comparativement aux substitutions *ortho* et *méta*. Le substituant le plus basique de Lewis est le substituant 2-Et. Il semble que la gêne stérique joue un rôle important dans le classement obtenu. En effet, selon la position du substituant, la géométrie du complexe peut varier, et passer d'une géométrie plane, comme c'est souvent le cas pour les complexes possédant des substituants en *para*, à une géométrie plus déformée. Cette différence structurale peut être à

l'origine de la différence énergétique entre des substituants en *para* et les mêmes substituants, mais en *ortho* ou en *méta*. De plus, la longueur de la chaîne aliphatique semble avoir également une importance puisque l'acidité de Lewis est plus importante pour une chaîne longue (EtO > MeO ; Bu > Et > Me > H).

Il aurait été intéressant d'avoir des complexes possédant des groupements électroattracteurs, afin de comparer l'influence des effets électroniques, et voir par exemple si ce type de substituants stabilisait la position *méta* plutôt que la position *para*, comme c'est le cas avec les groupements électrodonneurs. Malheureusement, nous n'avons pu en synthétiser (*vide supra*, Synthèse des ligands dithiocarboxylates).

b) [Re(RPhCS$_3$)$_2$(Et$_2$NCS$_2$)]

Afin de voir l'influence du remplacement du fragment dithiobenzoate par un dithiocarbamate, nous avons également étudié les complexes **C22**-**C25**, **C28**-**C30** et **C32**, pour lesquels le dithiocarbamate est le *N*, *N*-diéthyldithiocarbamate. Ces complexes, en solution dans le dichlorométhane, donnent des solutions vert-olive. Leurs spectres d'absorption UV-visible, dans la gamme 780-190 nm, présentent également quatre bandes d'absorption, avec cependant un déplacement bathochrome pour les complexes mixtes perthiobenzoate/dithiocarbamate (cf. Fig. 28).

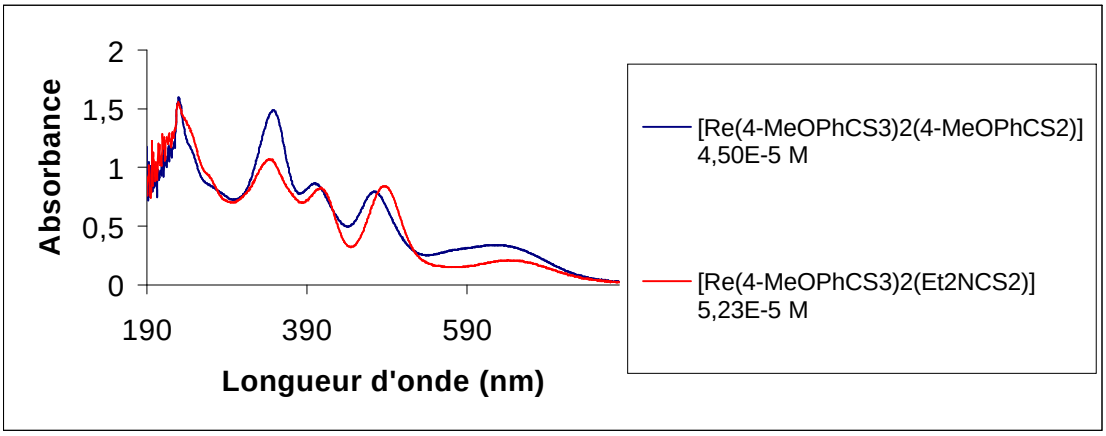


Figure 28 : Influence de la substitution dithiocarbamate/dithiobenzoate.

Les quatre bandes d'absorption observées correspondent également à trois types de transition, comme dans le cas des complexes [Re(RPhCS$_3$)$_2$(RPhCS$_2$)] **C1**-**C10**. En effet, les profils des spectres d'absorption sont similaires pour les deux séries. Ainsi, la bande d'absorption A, vers 640 nm, avec un coefficient d'absorption a de l'ordre de 10^3 L.cm^{-1}.mol^{-1}, est attribuée à une transition d-d du rhénium, d'où la couleur verte des complexes en solution. La légère différence de couleur par rapport aux complexes de la série précédente

est due au déplacement d'environ 20 nm de cette transition. Les deux bandes suivantes de même type (B et C), avec des maxima vers 480 nm et 400 nm respectivement, et avec un coefficient d'absorption a de 10^4 $L.cm^{-1}.mol^{-1}$, sont attribuées à des transferts de charge ligand-métal. Les dithiocarbamates étant de meilleurs donneurs d'électrons que les dithiocarboxylates,[297] les transferts de charge observés sont du type LMCT plutôt que MLCT. Enfin, la bande d'absorption D, située dans l'ultraviolet (λ < 350nm), est attribuée à une transition π-π* du ligand. Comparativement aux complexes analogues de la série précédente, cette bande D est décalée vers les longueurs d'onde plus petites, contrairement aux autres bandes. Ceci peut probablement s'expliquer par l'influence du dithiocarbamate. En effet, si l'on compare les spectres d'absorption du diéthyldithiocarbamate de sodium et du dithiobenzoate de sodium (cf. Fig. 29), on remarque que les deux maxima du dithiocarbamate sont situés à des longueurs d'onde plus faibles, comparativement au maximum d'absorption du dithiobenzoate (respectivement 298,5 nm et 262 nm pour Et_2NCS_2Na et 367 nm pour $PhCS_2Na$).

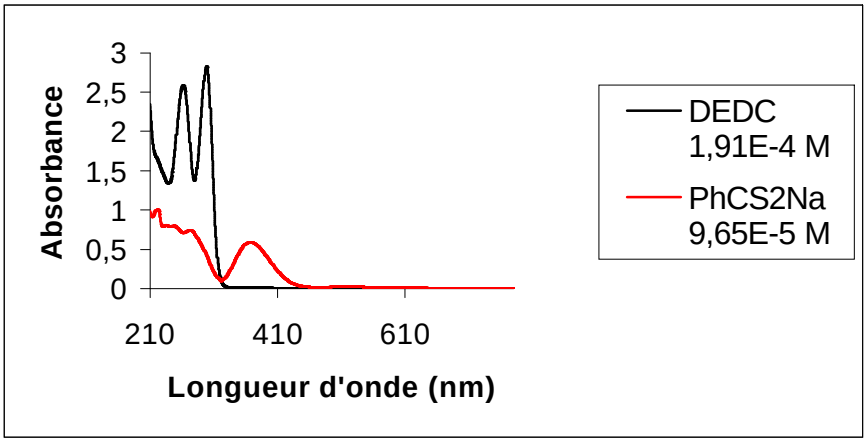


Figure 29 : Comparaison du diéthyldithiocarbamate de sodium (DEDC) et du dithiobenzoate de sodium en solution dans l'acétonitrile.

Pour la série étudiée, le classement des complexes selon leur acidité de Lewis relative donne les résultats suivants :

Energie (cm^{-1})

4-MeO ≥ **4-Et** ≥ **4-Me** ≥ **3-F** ≥ **3-MeO** ≥ **H** ≥ **2-MeO** ≥ **2-Et**

Acidité de Lewis

Comme pour la série de complexes **C1**-**C10**, la plus grande acidité de Lewis est obtenue pour les complexes dont les ligands perthiobenzoates possèdent un groupement en *para* sur le cycle aromatique, tandis que les positions *méta* et *ortho* induisent une baisse de cette acidité de Lewis. On retrouve toujours aux deux extrémités du classement les groupements 4-MeO et 2-Et. Néanmoins, dans cette série, les substituants 3-MeO et 3-F semblent avoir une plus grande acidité de Lewis que pour le complexe non substitué, comparativement à la série précédente, où le dithiocarbamate est remplacé par un dithiobenzoate portant les mêmes groupements que les ligands perthiobenzoates.

2- Les complexes du technétium-99

a) [^{99}Tc(RPhCS$_3$)$_2$(RPhCS$_2$)]

La série de complexes **C13**-**C21**, analogue technétiée de la série **C1**-**C10**, a été étudiée par spectroscopie. Pour les complexes du technétium, les solutions dans le dichlorométhane sont rose sombre à rouge. Les spectres d'absorption dans la gamme 780-190 nm (cf. Fig. 30) présentent trois bandes spectrales plus un épaulement vers 580-600 nm. Cet épaulement est attribué à une transition d-d du technétium, et le déplacement du maximum d'absorption vers le bleu (580-600 nm) comparativement aux complexes du rhénium (maximum vers 620 nm) explique la couleur différente des complexes.

Les trois bandes, sont attribuées à des LMCT (vers 520 et 410 nm) et à une transition π-π^* du ligand (vers 310 nm), d'après les résultats du rhénium. Comparativement au rhénium, et exception faite de la bande correspondant à la transition d-d, les complexes du technétium présentent un déplacement bathochrome, ce qui correspond aux résultats attendus[337] (cf. Fig. 30).

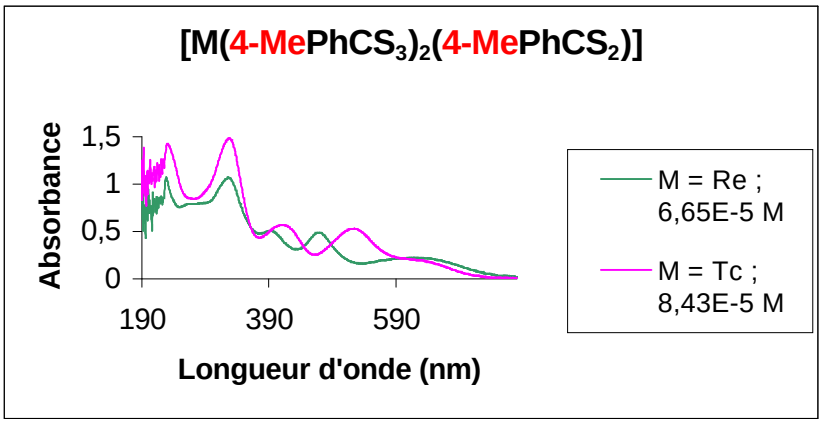


Figure 30 : Spectres de [M(4-MePhCS$_3$)$_2$(4-MePhCS$_2$)] ; M = Re, ^{99}Tc.

La comparaison des complexes technétiés entre eux (**C13**-**C21**) permet d'obtenir le classement suivant :

Energie (cm^{-1})

4-MeO ≥ **4-Me** ≈ **4-Et** ≥ **3-MeO** ≥ **3-F** ≥ **4-F** ≥ **H** ≥ **2-MeO** ≥ **2-Et**

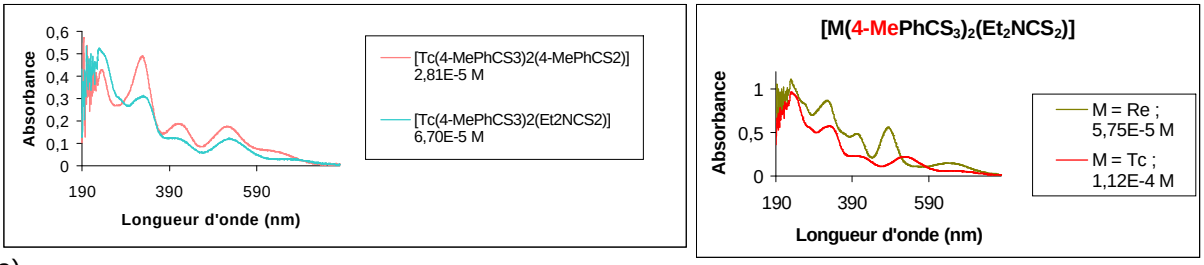
Acidité de Lewis

Le classement obtenu est relativement similaire pour les séries du rhénium et du technétium, avec une plus grande acidité de Lewis pour les complexes dont les ligands sont des dithiobenzoates et perthiobenzoates substitués en position *para*. Cependant, dans cette série, le groupement 3-MeO semble avoir gagné en acidité de Lewis par rapport aux autres substituants. L'inversion 4-Me/4-Et par rapport à la série du rhénium n'est pas significative car les différences d'énergies entre ces deux complexes entrent dans l'erreur expérimentale (± 2 nm, soit $\pm 5.10^7$ cm^{-1}). De même, selon les bandes d'absorption, les complexes avec les groupements 3-F et 4-F tournent autour du complexe non substitué, ce qui correspond aux résultats précédemment obtenus avec le rhénium, pour le même type de ligands (série **C1**-**C10**).

b) [$^{99}Tc(RPhCS_3)_2(Et_2NCS_2)$]

La série de complexes [$^{99}Tc(RPhCS_3)_2(Et_2NCS_2)$] **C33**-**C39** a été étudiée. Les solutions obtenues sont roses. Les spectres d'absorption ont le même profil que pour la série précédente **C13**-**C21** et, comme pour les séries analogues du rhénium, les spectres sont décalés vers les longueurs d'onde plus importantes quand le métal est coordonné par un ligand diéthyldithiocarbamate par rapport à un ligand dithiobenzoate (cf. Fig. 31). De même, la comparaison entre le rhénium et le technétium montre le déplacement bathochrome du technétium, déjà décrit pour les complexes à sphère de coordination perthiobenzoate/dithiobenzoate (*vide supra*).

Ainsi, comme pour les séries précédentes, la bande d'absorption (sous forme d'épaulement) vers 650 nm est attribuée à une transition d-d du métal ; les deux bandes d'absorption à 525 et 400 nm sont dues à des transferts de charge LMCT et la bande d'absorption située dans l'ultraviolet correspond à une transition π-π* du ligand, avec le même phénomène observé précédemment pour le rhénium, à savoir un déplacement hypsochrome dû à l'influence du fragment dithiocarbamate.



a) b)

Figure 31 : Influence a) de la substitution dithiocarbamate/dithiobenzoate, b) du métal.

Si l'on compare les complexes **C33**-**C39** entre eux, le classement obtenu, pour cette série, est le suivant :

Energie (cm^{-1})

4-MeO ≥ **4-F** ≥ **3-F** ≥ **4-Et** ≥ **4-Me** ≥ **H** ≥ **3-MeO**

Acidité de Lewis

Comme pour les séries précédentes, la substitution en position *para* entraîne un gain en acidité de Lewis, par rapport aux substitutions en *méta* et *ortho*. Cependant, dans le cas présent, on note que le groupement fluoro se situe cette fois parmi les complexes à forte acidité de Lewis.

E- Etude des complexes du rhénium par thermogravimétrie (ATG)

1- Intérêt de la technique

La plupart des phénomènes physiques, chimiques ou physico-chimiques se caractérisent par des variations de masse des échantillons réactifs lorsque ces échantillons sont soumis à des conditions d'environnement diverses, telles que, par exemple, une variation de la température. L'analyse thermogravimétrique, ou ATG, est une technique analytique qui consiste à suivre la masse d'un échantillon lorsqu'on le chauffe à vitesse contrôlée ou qu'on le maintient à une température constante élevée. Généralement, une perte de masse et la formation de produits gazeux sont observées. Néanmoins, dans le cas

de la formation d'un oxyde, une augmentation de masse est observée, due à l'addition d'oxygène.

La thermobalance (cf. Fig. 32) permet de porter un solide à des températures déterminées, en enregistrant les variations de masse en fonction du temps. On dispose de trois variables : la masse m, le temps t, et la température (T). Habituellement, on trace des courbes soit à température constante, soit en faisant varier la température linéairement en fonction du temps. Dans le cas le plus simple, on étudie les transformations d'un composé donné en fonction de la température.

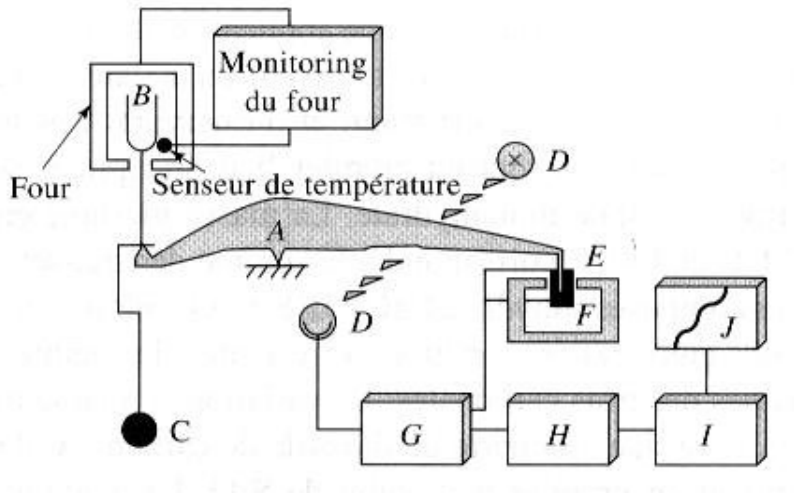


Figure 32 : Composantes d'une thermobalance : *A*, fléau ; *B*, coupelle portant l'échantillon ; *C*, contrepoids ; *D*, lampe et photodiodes ; *E*, bobine ; *F*, aimant ; *G*, amplificateur de contrôle ; *H*, système de contrôle de la tare ; *I*, amplificateur ; *J*, enregistreur. (*Document de Mettler Instrument Corp., Highstown, USA)*

Si on fait varier linéairement la température avec le temps, on obtient alors des courbes m = f (T). La courbe de résultats, appelée thermogramme, fait apparaître plusieurs points particuliers. Le premier point à noter est la température à laquelle on observe le début de perte de masse, qui correspond à un palier. Il est important de noter que la longueur, la position, et l'existence même de ce palier dépend de la vitesse à laquelle la température varie.

L'objectif avec nos complexes était d'obtenir des informations sur la stabilité des différentes liaisons ligand-métal à partir des pertes de masses observées (pertes de fragments).

2- Résultats

Les complexes rhéniés à sphères de coordination perthiobenzoate/dithiobenzoate et perthiobenzoate/dithiocarbamate **C1**, **C2**, **C3**, **C4**, **C6**, **C7**, **C8**, **C10**, **C22**, **C23**, **C24**, **C25**, **C28**, **C29**, **C30** et **C32** ont été étudiés par analyse thermogravimétrique (rampe de température : 20°C/min, sous azote). Le thermogramme obtenu pour $[Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ est donné à titre d'exemple en figure 33. La première constatation est que les complexes étudiés se dégradent à haute température. Pour tous les complexes, une perte de masse vers 200°C est observée. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à obtenir d'informations supplémentaires à partir des thermogrammes, car on n'observe pas de corrélations entre les groupements sur le noyau aromatique (par exemple, 2- 3- ou 4-MeO), ni de perte caractéristique, par exemple le dithiocarbamate ou le dithiobenzoate.

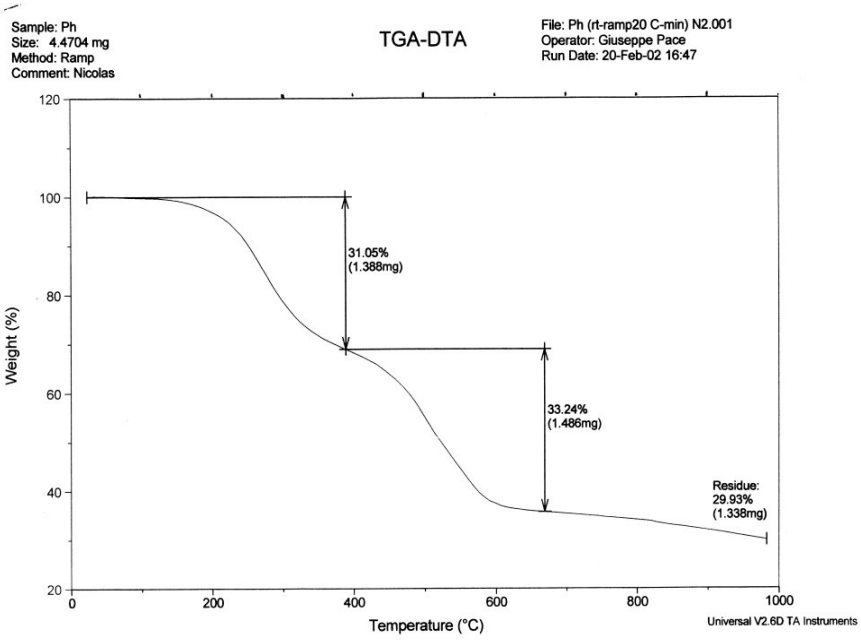


Figure 33 : Thermogramme de $[Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$.

F- Conclusion

Les complexes hexacoordonnés par des ligands tri- et dithiobenzoates du Re (III) et du Tc (III), de formules générales $[Re(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$ et $[^{99}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$, ont été synthétisés, à l'échelle pondérale et à l'échelle du radiotraceur ^{99m}Tc. La mise au point de la synthèse de l'analogue au ^{188}Re fait l'objet de la seconde partie de ce mémoire. Ces

complexes ont également fait l'objet d'études quant à leur stabilité/réactivité vis-à-vis d'autres ligands potentiels. Ces études nous ont montré que les complexes sont stables vis-à-vis des thiols endogènes. De même, il est possible d'échanger sélectivement le fragment dithiobenzoate par un ligand dithiocarbamate, ouvrant la voie au greffage de biomolécules sur le cœur Tc (III) ou Re (III), afin de synthétiser des biocomplexes plus spécifiques de tel organe ou de telle fonction. Cette méthode pourrait venir en complément des systèmes chélatants déjà existants, tels que le MAG_3, le DOTA ou bien encore le super-nitrido. Cependant, il reste encore à optimiser le rendement de la réaction d'échange au niveau du radiotraceur, afin d'obtenir rapidement et quantitativement le biocomplexe.

De plus, les complexes synthétisés ont été étudiés par spectrophotométrie d'absorption UV-visible et thermogravimétrie, afin d'avoir une indication sur le meilleur substituant sur le noyau aromatique pour former des complexes stables et pour déterminer l'influence de ce substituant et de sa position sur la labilité du fragment dithiobenzoate donc sur sa facilité à être échangé par un ligand dithiocarbamate. Ces études ont montré que les substitutions en position *para* entraînent une plus grande acidité de Lewis, comparativement aux positions *méta* et *ortho*. Des études complémentaires sont nécessaires pour corréler le gain en acidité de Lewis des ligands dans les complexes et la stabilité des complexes.

PARTIE EXPERIMENTALE

APPAREILLAGE ET TECHNIQUES ANALYTIQUES

Les spectres RMN ^{1}H, ^{13}C et sont enregistrés au moyen d'un spectromètre Bruker ARX 400 (à 400,13 et 100,62 MHz respectivement) pour les ligands et les complexes du rhénium et Bruker AC 300 (à 300,13 et 75,48 MHz) pour le technétium. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au solvant deutéré utilisé comme référence interne. Les abréviations suivantes indiquent la multiplicité des signaux : s : singulet ; se : singulet élargi ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; p : quintuplet ; m : multiplet ou massif complexe ; dd : doublet de doublet ; dt : doublet de triplet ; tt : triplet de triplet : ft : faut triplet.

Les spectres de masse sont réalisés sur un spectromètre Finnigan Mat-Incos 500 EX en impact électronique (ligands) et sur un spectromètre Zabspect TOF en FAB+ (matrice MNBA).

Les spectres Infra-Rouge sont obtenus sur un Nicolet 205 à l'aide de pastilles de KBr. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} suivant leur intensité (f : faible ; m : moyenne ; F : forte).

Les analyses élémentaires ont été effectuées sur un appareil Carlo Erba modèle 1106.

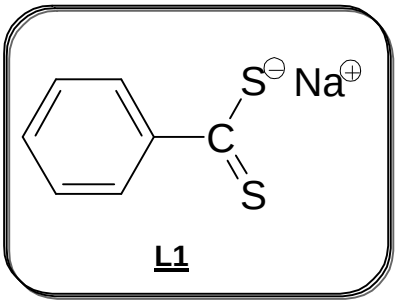
Les manipulations sous atmosphère inerte sont réalisées à l'aide de la technique conventionnelle utilisant les tubes de Schlenk (rampe vide/azote). Le THF est distillé sous atmosphère d'azote sur Na/benzophénone et l'éther de pétrole, l'éther et le dichlorométhane sont distillés sur $CaCl_2$.

Les données de réflexion ont été mesurées à 293 K avec un diffractomètre à 4 cycles Nicolet R3m/v θ-2θ en mode scan.

Les spectres UV-Visible ont été obtenus sur un spectrophotomètre Spectronic Unicam UV500 équipé d'un logiciel Vision 32 Software (ICIS-CNR, Padoue, Italie). Les spectres ont été enregistrés dans la gamme 190-780 nm, avec une précision de $\pm$ 2 nm. Le dichlorométhane et l'eau distillée servent de solvant et pour la correction de la ligne de base respectivement pour les complexes et les ligands. Le changement de source lumineuse s'effectue à 350 nm. Les gammes de concentration varient entre 10^{-6} et 10^{-4} M. Les coefficients d'absorption ont un ordre de magnitude compris entre 10^{3} et 10^{5} $cm^{-1}.M^{-1}$.

SYNTHESE DES LIGANDS DITHIOCARBOXYLATES

DITHIOBENZOATE DE SODIUM L1



L1

M = 176,22 $g.mol^{-1}$

Poudre rouge (F°C = 92-94)

R_f = 0,81 (Acétone)

Dans un tube de Schlenk placé sous azote, 1,02 g (42 mmol) de copeaux de magnésium sont recouverts avec 4 mL de THF fraîchement distillés. 5,02 g (32 mmol) de bromobenzène sont alors ajoutés et le milieu réactionnel est chauffé légèrement pour démarrer la réaction. Quand la réaction exothermique débute, 20 mL de THF supplémentaires sont additionnés et le reflux est maintenu pendant une heure. Le milieu réactionnel est refroidi à -15°C. A ce mélange maintenu à -15°C, 2,44 g (32 mmol) de disulfure de carbone sont lentement additionnés. Après deux heures d'agitation à température ambiante, 20 mL d'acide

chlorhydrique aqueux froid 1M sont ajouté goutte-à-goutte à la solution placée à 0°C. Après dix minutes d'agitation à température ambiante, le dithioacide formé est extrait par 50 mL d'éther diéthylique. La solution rose sombre obtenue est lavée à l'eau glacée (3 X 20 mL) puis traitée par une solution d'hydroxyde de sodium 1,25M. La phase aqueuse récupérée est une nouvelle fois traitée par 20 mL d'acide chlorhydrique 1M. L'extraction basique et la libération de l'acide sont répétées trois fois. La phase éthérée obtenue au final est traitée par 20 mL d'une solution de Na_2CO_3 0,25M. La phase aqueuse récupérée est évaporée sous vide puis 60 mL d'éthanol à 95 % bouillant sont ajoutés au sel de sodium brut. Après quelques minutes, l'insoluble Na_2CO_3 est filtré, le filtrat concentré de moitié à chaud et un volume équivalent de toluène est additionné. La réduction du volume et l'addition de toluène sont poursuivies jusqu'à l'apparition de cristaux. Après une nuit d'agitation à température ambiante, les cristaux rouges sont filtrés, lavés plusieurs fois au toluène puis séchés sous vide.
m = 2,31 g (Rdt = 41 %)

RMN ^{1}H (D_2O) : 7,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, H_m), 7,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H_p), 7,89 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, H_o).
RMN ^{13}C (D_2O) : 126,3 127,9 et 130,6 ($CH_{aromatique}$), 153,9 ($C_{aromatique}$), 258,6 (CS_2).

Analyse élémentaire :
Formule brute : $C_7H_5NaS_2$

Expérimentale :	%C = 47,73,	%H = 2,92,	%S = 36,38
Calculée :	%C = 47,70,	%H = 2,90,	%S = 36,40

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1609 (m), 1444 (m), 1304 (f), 1216 (F), 1173 (m), 1077 (m), 1008 (F, ν_{C-S}), 980 (F), 967 (m), 904 (F), 757 (F), 683 (F), 653 (m).

Tous les sels de sodium sont synthétisés selon la même procédure.

4-METHYLDITHIOBENZOATE DE SODIUM L2

Caractéristiques :

- M = 190,25 g.mol^{-1}
- Cristaux rouges (F°C = 218)
- R_f = 0,92 (Acétone)

m = 2,92 g (Rdt = 48 %)

RMN ^{1}H (D_2O) : 2,23 (s, 3H, CH_3), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, $H_{aromatique}$), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, $H_{aromatique}$).
RMN ^{13}C (D_2O) : 20,7 (CH_3), 126,7 et 128,4 ($CH_{aromatique}$), 142,0 et 150,1 ($C_{aromatique}$), 257,4 (CS_2).

Analyse élémentaire :
Formule brute : $C_8H_7NaS_2$

Expérimentale :	%C = 50,53,	%H = 3,72,	%S = 33,74
Calculée :	%C = 50,50,	%H = 3,70,	%S = 33,70

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1638 (f), 1599 (F), 1443 (f), 1303 (f), 1223 (F), 1210 (F), 1174 (F), 1015 (F ν_{C-S}), 904 (F), 820 (F), 784 (f), 640 (f), 588 (f).

4-ETHYLDITHIOBENZOATE DE SODIUM L3

Caractéristiques :

- M = 204,28 g.mol^{-1}
- Cristaux rouges (F°C = 222)
- R_f = 0,93 (Acétone)

m = 4,77 g (Rdt = 73%)

RMN ^{1}H (D_2O) : 1,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H, CH_3), 2,54 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH_2), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H_{aro}), 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H_{aro}).
RMN ^{13}C (D_2O) : 15,1 (CH_3), 28,4 (CH_2), 126,8 et 127,2 (CH_{aro}), 148,3 et 150,8 (C_{aro}), 257,2 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_9H_9NaS_2$

Expérimentale :	%C = 52,88,	%H = 4,41,	%S = 31,38
Calculée :	%C = 52,90,	%H = 4,40,	%S = 31,40

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1635 (f), 1600 (F), 1529 (f), 1451 (m), 1411 (m), 1295 (f), 1218 (F), 1175 (F), 1120 (f), 1056 (m), 1002 (F ν_{C-S}), 964 (m), 906 (F), 833 (F), 767 (f), 639 (m), 603 (m).

2-ETHYLDITHIOBENZOATE DE SODIUM L4

Caractéristiques :

- M = 204,28 g.mol^{-1}
- Cristaux oranges (F°C = 67)
- R_f = 0,93 (Acétone)

m = 5,29 g (Rdt = 81%)

RMN ^{1}H (D_2O) : 1,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH_3), 2,66 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH_2), 7,03-7,13 (m, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C (D_2O) : 15,6 (CH_3), 25,6 (CH_2), 124,1 125,8 127,1 et 129,1 (CH_{aro}), 136,0 et 157,2 (C_{aro}), 256,9 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_9H_9NaS_2$

Expérimentale :	%C = 52,94,	%H = 4,43,	%S = 31,47
Calculée :	%C = 52,90,	%H = 4,40,	%S = 31,40

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1610 (F), 1556 (f), 1475 (f), 1456 (m), 1444 (f), 1427 (f), 1374 (f), 1222 (m), 1059 (f), 1015 (F ν_{C-S}), 944 (f), 908 (F); 794 (f), 751 (F), 650 (m), 454 (m).

4-*n*-BUTYLDITHIOBENZOATE DE SODIUM L5

Caractéristiques :

- M = 232,23 g.mol^{-1}
- Cristaux oranges (F°C = 212)
- R_f = 0,97 (Acétone)

m = 4,38 g (Rdt = 59%)

RMN ^{1}H (D_2O) : 0,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH_3), 1,22 (m, 2H, CH_2), 1,49 (m, 2H, CH_2), 2,54 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH_2), 7,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H_{aro}), 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H_{aro}).
RMN ^{13}C (D_2O) : 13,6 (CH_3), 22,1 33,2 et 35,0 (CH_2), 126,9 et 127,8 (CH_{aro}), 147,0 et 150,5 (C_{aro}), 256,9 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{11}H_{13}NaS_2$

Expérimentale :	%C = 56,95,	%H = 5,61,	%S = 27,58
Calculée :	%C = 56,90,	%H = 5,60,	%S = 27,60

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1600 (F), 1529 (f), 1451 (f), 1411 (m), 1218 (F), 1175 (F), 1056 (m), 1002 (F, ν_{C-S}), 906 (F), 833 (F), 639 (f).

4-METHOXYDITHIOBENZOATE DE SODIUM L6

Caractéristiques :

- M = 206,25 g.mol^{-1}
- Cristaux rouges (F°C = 234)
- R_f = 0,93 (Acétone)

m = 3,56 g (Rdt = 54 %)

RMN ^{1}H (D_2O) : 3,74 (s, 3H, OCH_3), 6,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{aro}), 8,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{aro}).
RMN ^{13}C (D_2O) : 55,8 (OCH_3), 112,8 et 129,0 (CH_{aro}), 145,7 et 162,0 (C_{aro}), 254,9 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_8H_7ONaS_2$

Expérimentale :	%C = 46,63,	%H = 3,43,	%S = 31,05
Calculée :	%C = 46,60,	%H = 3,40,	%S = 31,10

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1634 (f), 1593 (F), 1496 (m), 1434 (f), 1307 (F), 1260 (F), 1221 (F), 1210 (F), 1162 (F), 114 (f), 1023 (F), 997 (F ν_{C-S}), 905 (F), 836 (F), 635 (m), 596 (m), 546 (f), 496 (f), 450 (f).

3-METHOXYDITHIOBENZOATE DE SODIUM L7

Caractéristiques :

- M = 206,25 g.mol^{-1}
- Cristaux rouges (F°C = 94)
- R_f = 0,96 (Acétone)

m = 4,62 g (Rdt = 70 %)

RMN ^{1}H (D_2O) : 3,76 (s, 3H, OCH_3), 6,75 (ddd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 2,6 Hz et *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{aro}), 6,98 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, H_{aro}), 7,26-7,28 (m, 2H, H_{aro}).
RMN ^{13}C (D_2O) : 55,7 (OCH_3), 111,6 115,5 119,3 et 129,1 (CH_{aro}), 155,4 et 158,1 (C_{aro}), 257,6 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_8H_7ONaS_2$

Expérimentale :	%C = 46,64,	%H = 3,41,	%S = 31,14
Calculée :	%C = 46,60,	%H = 3,40,	%S = 31,10

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1676 (m), 1609 (f), 1575 (F), 1475 (F), 1445 (f), 1323 (f), 1279 (F), 1244 (F), 1191 (m), 1147 (m), 1088 (f), 1056 (m), 1008 (F ν_{C-S}), 951 (F), 892 (f), 868 (m), 796 (f), 774 (F), 682 (m).

2-METHOXYDITHIOBENZOATE DE SODIUM L8

Caractéristiques :

- M = 206,25 g.mol^{-1}
- Cristaux oranges (F°C = 224)
- R_f = 0,75 (Acétone)

m = 3,43 g (Rdt = 52%)

RMN ^{1}H (D_2O) : 3,73 (s, 3H, OCH_3), 6,86 (td, *J* = 7,4 Hz et *J* = 1,0 Hz, 1H, H_{aro}), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{aro}), 7,09 (dd, *J* = 7,4 Hz et *J* = 1,5 Hz, 1H, H_{aro}), 7,17 (td, *J* = 7,6 Hz et *J* = 1,8 Hz, 1H, H_{aro}).
RMN ^{13}C (D_2O) : 56,2 (OCH_3), 112,7 121,1 125,6 et 128,5 (CH_{aro}), 147,0 et 151,6 (C_{aro}), 259,4 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_8H_7ONaS_2$

Expérimentale :	%C = 46,58,	%H = 3,43,	%S = 31,15
Calculée :	%C = 46,60,	%H = 3,40,	%S = 31,10

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1624 (F), 1591 (m), 1576 (f), 1481 (F), 1461 (m), 1298 (f), 1275 (f), 1241 (F), 1206 (m), 1178 (F), 1114 (F), 1026 (F ν_{C-S}), 912 (m), 767 (f), 749 (m), 646 (f), 574 (f).

4-ETHOXYDITHIOBENZOATE DE SODIUM L9

Caractéristiques :

- M = 220,27 g.mol^{-1}
- Cristaux rouges (F°C = 244)
- R_f = 0,83 (Acétone)

m = 3,59 g (Rdt = 51 %)

RMN ^{1}H (D_2O) : 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3), 4,00 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, OCH_2), 6,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{aro}), 8,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{aro}).
RMN ^{13}C (D_2O) : 14,3 (CH_3), 64,8 (OCH_2), 113,3 et 129,1 (CH_{aro}), 145,5 et 161,3 (C_{aro}), 254,5 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_9H_9ONaS_2$

Expérimentale :	%C = 49,16,	%H = 4,13,	%S = 29,17
Calculée :	%C = 49,10,	%H = 4,10,	%S = 29,10

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1594 (F), 1496 (f), 1468 (f), 1390 (f), 1305 (m), 1261 (m), 1225 (m), 1155 (F), 1109 (f), 1041 (m), 997 (F ν_{C-S}), 905 (m), 827 (m), 638 (f), 622 (f), 499 (f).

4-FLUORODITHIOBENZOATE DE SODIUM L10

Caractéristiques :

- M = 194,21 g.mol^{-1}
- Cristaux rouges (F°C = 216)
- R_f = 0,79 (Acétone)

m = 1,49 g (Rdt = 24%)

RMN ^{1}H (D_2O) : 6,95 (dd, *J* = 8,9 Hz et *J* = 10,2 Hz, 2H, H_{aro}), 7,97 (dd, *J* = 8,9 Hz et *J* = 7,3 Hz, 2H, H_{aro}).
RMN ^{13}C (D_2O) : 114,4 (d, *J* = 21,2 Hz, CH_{aro}), 128,8 (d, *J* = 9,1 Hz, CH_{aro}), 149,7 (d, *J* = 2,0 Hz, C_{aro}), 164,6 (d, *J* = 247 Hz, C_{aro}), 260,0 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_7H_4FNaS_2$

Expérimentale :	%C = 43,33,	%H = 2,11,	%S = 33,04
Calculée :	%C = 43,30,	%H = 2,10,	%S = 33,00

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1612 (m), 1589 (F), 1536 (f), 1496 (F), 1407 (f), 1292 (f), 1228 (F), 1155 (f), 1102 (f), 1007 (F ν_{C-S}), 963 (m), 907 (m), 839 (F), 807 (f), 635 (f), 590 (F).

3-FLUORODITHIOBENZOATE DE SODIUM L11

Caractéristiques :

- M = 194,21 g.mol^{-1}
- Cristaux orange (F°C = 92)
- R_f = 0,91 (Acétone)

m = 1,37 g (Rdt = 22%)

RMN ^{1}H (D_2O) : 7,04 (td, *J* = 8,4 Hz et *J* = 2,0 Hz, 1H, H_{aro}), 7,19 (qd, *J* = 6,1 Hz et *J* = 2,0 Hz, 1H, H_{aro}), 7,54 (dt, *J* = 10,4 Hz et *J* = 1,8 Hz, 1H, H_{aro}), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H_{aro}).
RMN ^{13}C (D_2O) : 112,8 (d, *J* = 22,7 Hz, CH_{aro}), 116,4 ((d, *J* = 22,7 Hz, CH_{aro}), 121,9 (d, *J* = 26,7 Hz, CH_{aro}), 129,2 (d, *J* = 7,6 Hz, CH_{aro}), 155,3 et 163,2 (C_{aro}), 255,8 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_7H_4FNaS_2$

Expérimentale :	%C = 43,34,	%H = 2,13,	%S = 33,05
Calculée :	%C = 43,30,	%H = 2,10,	%S = 33,00

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1631 (f), 1610 (F), 1577 (F), 1474 (F), 1426 (F), 1258 (F), 1167 (m), 1145 (F), 1084 (m), 1015 (F ν_{C-S}), 981 (F), 885 (F), 807 (F), 792 (F), 684 (m), 649 (m), 540 (f), 519 (f), 486 (f).

2,4,5-TRIMETHYLDITHIOBENZOATE DE SODIUM L12

Caractéristiques :

- M = 218,30 g.mol^{-1}
- Cristaux oranges (F°C >260)
- R_f = 0,78 (Acétone)

m = 4,95 g (Rdt = 59 %)

RMN ^{1}H (D_2O) : 2,12 (s, 3H, CH_3), 2,13 (s, 3H, CH_3), 2,21 (s, 3H, CH_3), 6,89 (s, 2H, H_{aro}).
RMN ^{13}C (D_2O) : 18,1 18,6 et 18,7 (CH_3), 125,2 126,9 131,5 134,2 135,6 et 155,7 (C_{aro}), 264,2 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{10}H_{11}NaS_2$

Expérimentale :	%C = 55,05,	%H = 5,12,	%S = 29,46
Calculée :	%C = 55,00,	%H = 5,10,	%S = 29,40

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1619 (m), 1543 (f), 1495 (f), 1445 (m), 1257 (f), 1089 (f), 1007 (F ν_{C-S}), 866 (m), 752 (f), 713 (f), 630 (f), 467 (m).

n-DITHIOVALERATE DE SODIUM L13

Caractéristiques :

- M = 156,23 g.mol^{-1}
- Solide orange (F°C = 79)
- R_f = 0,93 (Acétone)

m = 1,15 g (Rdt = 23 %)

RMN ^{1}H (D_2O) : 0,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH_3), 1,19 (s, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH_2), 1,42 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH_2), 2,07 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH_2).
RMN ^{13}C (D_2O) : 13,5 (CH_3), 22,3 28,4 et 37,7 (CH_2), 291,4 (CS_2).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1656 (m), 1619 (f), 1563 (F), 1446 (m), 1424 (m), 1314 (f), 1234 (f), 1168 (F), 1122 (F), 1059 (f), 1001 (F ν_{C-S}), 927 (f), 871 (f), 767 (f), 667 (F), 541 (F), 465 (f).

n-DITHIOTRIDECANOATE DE SODIUM L14

Caractéristiques :

- M = 268,45 g.mol^{-1}
- Cristaux jaunes (F°C = 76-78)
- R_f = 0,92 (Acétone)

m = 3,52 g (Rdt = 41 %)

RMN ^{1}H (D_2O) : 0,79 (t, *J* = 6,1 Hz, 3H, CH_3), 1,20 (s, 18H, CH_2), 1,72 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH_2), 3,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH_2).
RMN ^{13}C (D_2O) : 14,3 (CH_3), 23,0 25,5 29,5 29,9 30,1 30,2 30,2 30,3 32,3 et 33,1 (CH_2), 62,2 (CH_2), 271,1 (CS_2).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1620 (m), 1468 (F), 1418 (f), 1258 (f), 1230 (f), 1203 (f), 1150 (F), 1039 (f), 1093 (f), 1005 (m $\nu_{C\text{-}S}$), 956 (F), 924 (F), 878 (m), 831 (f), 786 (f), 719 (m), 588 (f), 469 (f).

SYNTHESE DES COMPLEXES DITHIOCARBOXYLATES

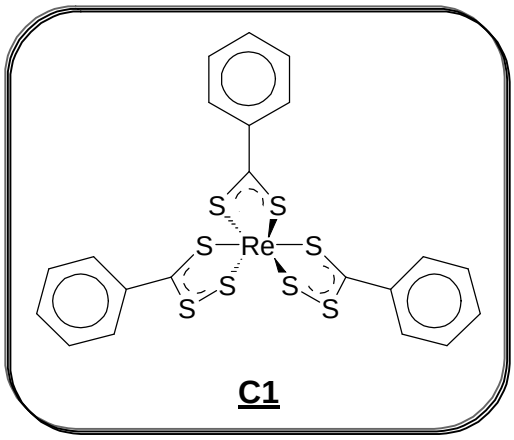
Les précurseurs rhénié $[NBu_4][ReOCl_4]$ et technétié $[NBu_4][^{99g}TcOCl_4]$ sont préparés à partir des procédures décrites dans la littérature.

Le ^{99g}Tc est un émetteur β^- faible pur (Emax = 290 keV ; $t_{1/2}$ = 2,12 10^5 années) sans rayonnement γ. Toutes les manipulations doivent être réalisées dans un laboratoire accrédité pour les bas niveaux de radioactivité, utilisant des hottes sous contrôle et des boîtes à gants. Lorsqu'il est manipulé à l'échelle d'une trentaine de milligrammes, le technétium-99g ne présente pas de sérieux dangers pour la santé tant que la verrerie du laboratoire constitue une protection adéquate. Les rayonnements X de freinage (bremsstrahlung) sont produits par interaction des particules β^- avec la matière mais ne constituent pas de problèmes du au faible niveau d'énergie des particules β^-. Néanmoins, les procédures normales de sécurité concernant la radioactivité doivent être respectées tout le temps, et spécialement avec les échantillons solides afin de prévenir la contamination et l'inhalation.

Le technétium-99g sous la forme de pertechnétate $[NH_4][^{99g}TcO_4]$ est obtenu par l'intermédiaire du laboratoire national d'Oak Ridge (E.U.). Les échantillons de pertechnétate sont dissous dans l'eau et traités avec un excès d'ammonium en solution aqueuse et par H_2O_2 (30 %, v/v dans l'eau) à 80°C afin d'éliminer le TcO_2 résiduel. Les échantillons solides de $[NH_4][^{99g}TcO_4]$ sont obtenus par évaporation lente du solvant (chauffage à 40°C).

LES COMPLEXES DU RHENIUM

BIS-(TRITHIOPEROXYBENZOATE)(DITHIOBENZOATE)RHENIUM(III) C1



C1

M = 709,90 g.mol^{-1}

Cristaux verts (F°C = 205-207)

R_f = 0,50 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 80/20)

0,180 g (1,02 mmol) de sel phényldithiocarboxylate de sodium solubilisés dans le minimum de méthanol (5 mL) sont additionnés goutte à goutte à une solution contenant 0,100 g (0,17 mmol) de $[ReOCl_4][NBu_4]$ dans le méthanol (5 mL). Après deux heures d'agitation à température ambiante, le précipité est filtré, lavé plusieurs fois au méthanol, repris par du dichlorométhane, et chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant éther de pétrole/dichlorométhane 80/20) puis recristallisé dans un mélange éther de pétrole/dichlorométhane.
m = 0,060 g (Rdt = 50 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,29 (m, 5H, H_{aro}), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H, H_{aro}), 7,63 (dd, *J* = 8,0 et 2,5 Hz, 2H, H_{aro}), 7,96 (dd, *J* = 8,5 et 1,5 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 123,7 126,4 127,2 130,8 132,1 et 132,3 (CH_{aro}), 133,9 (C-CS_3), 141,7 (C-CS_2), 232,8 (CS_3), 237,6 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{21}H_{15}ReS_8$

Expérimentale :	%C = 35,34,	%H = 2,13,	%S = 35,99
Calculée :	%C = 35,35,	%H = 2,13,	%S = 36,03

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1482 (m), 1442 (F), 1332 (m), 1311 (f), 1263 (F), 1234 (f), 1179 (f), 1156 (f), 1096 (m), 1028 (m), 997 (F, $\nu_{C\text{-}S}$), 947 (f), 908 (f), 802 (m), 755 (F), 681 (f), 652 (f), 544 (F, $\nu_{S\text{-}S}$), 454 (m), 399 (m, $\nu_{Re\text{-}S}$).

Les complexes suivants sont synthétisés suivant le même mode opératoire

BIS-(4-METHYLTRITHIOPEROXYBENZOATE) (4-METHYLDITHIOBENZOATE)RHENIUM(III) [$Re(4\text{-}MePhCS_3)_2(4\text{-}MePhCS_2)$] C2

Caractéristiques :

M = 752,11 $g.mol^{-1}$

Cristaux verts (F°C = 168)

R_f = 0,60 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,068 g (Rdt = 53 %)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : 2,42 (s, 3H, CH_3), 2,59 (s, 6H, CH_3), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{aro}), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H, H_{aro}), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H_{aro}), 7,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 21,6 et 30,10 (OCH_3), 125,2 128,6 129,3 et 132,3 (CH_{aro}), 133,0 et 141,2 ($\underline{C}$-CH_3), 144,5 ($\underline{C}$-CS_3), 144,9 ($\underline{C}$-CS_2), 234,2 (CS_3), 238,6 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{24}H_{21}ReS_8$

Expérimentale :	%C = 38,83,	%H = 2,76,	%S = 34,05
Calculée :	%C = 38,33,	%H = 2,81,	%S = 34,10

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1598 (F), 1501 (f), 1408 (f), 1309 (m), 1262 (F), 1220 (f), 1179 (F), 1096 (F), 1015 (F, $\nu_{C\text{-}S}$), 950 (m), 910 (f), 879 (f), 812 (F), 706 (f), 544 (m, $\nu_{S\text{-}S}$), 447 (m), 399 (m, $\nu_{Re\text{-}S}$).

BIS-(2,4,5-TRIMETHYLTRITHIOPEROXYBENZOATE) (2,4,5-TRIMETHYLDITHIOBENZOATE)RHENIUM(III) [$Re(2,4,5\text{-}Me_3PhCS_3)_2(2,4,5\text{-}Me_3PhCS_2)$] C12

Caractéristiques :

M = 836,27 $g.mol^{-1}$

Cristaux verts (F°C = 160)

R_f = 0,83 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,184 g (Rdt = 61 %)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : 2,13 (s, 3H, CH_3), 2,21 (s, 12H, CH_3), 2,35 (s, 6H, CH_3), 2,36 (s, 6H, CH_3), 6,87 (s, 1H, H_{aro}), 7,12 (s, 2H, H_{aro}), 7,21 (s, 2H, H_{aro}), 7,41 (s, 1H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 19,2 19,3 19,5 19,6 20,1 et 22,1(CH_3), 129,0 132,0 132,1 132,9 133,0 133,5 133,9 134,0 134,7 139,8 141,5 et 141,7 (C_{aro}), 235,5 (CS_3), 241,2 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{30}H_{33}ReS_8$

Expérimentale :	%C = 43,32,	%H = 4,04,	%S = 30,86
Calculée :	%C = 43,10,	%H = 4,00,	%S = 30,70

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1608 (f), 1549 (f), 1499 (m), 1442 (F), 1383 (m), 1256 (F), 1216 (f), 1194 (f), 1125 (f), 1077 (f), 1034 (m), 1004 (F, $\nu_{C\text{-}S}$), 997 (m), 981 (m), 902 (f), 871 (F), 835 (m), 715 (f), 544 (F, $\nu_{S\text{-}S}$), 454 (m), 399 (m, $\nu_{Re\text{-}S}$).

BIS-(4-ETHYLTRITHIOPEROXYBENZOATE)(4-ETHYLDITHIOBENZOATE)RHENIUM(III) [$Re(4\text{-}EtPhCS_3)_2(4\text{-}EtPhCS_2)$] C3

Caractéristiques :

M = 794,19 $g.mol^{-1}$

Cristaux verts (F°C = 164)

R_f = 0,76 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,095 g (Rdt = 70 %)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H, CH_3), 1,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H, CH_3), 2,70 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH_2), 2,84 (q, *J* = 7,6 Hz, 4H, CH_2), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{aro}), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H, H_{aro}), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{aro}), 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 14.2 et 16,1 (CH_3), 28,9 et 29,2 (CH_2),125,3 127,4 128,1 et 132,4 (CH_{aro}), 133,2 141,4 150,7 et 151,0 (C_{aro}), 234,2 (CS_3), 238,5 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{27}H_{27}ReS_8$

Expérimentale :	%C = 40,83,	%H = 3,43,	%S = 32,05
Calculée :	%C = 40,84,	%H = 3,43,	%S = 32,30

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1595 (F), 1449 (f), 1413 (f), 1273 (m), 1240 (F), 1179 (F), 1054 (m), 1008 (F, $\nu_{C\text{-}S}$), 964 (F), 905 (F), 832 (F), 768 (f), 593 (f), 561 (m, $\nu_{S\text{-}S}$), 465 (f), 438 (f), 408 (f), 385 (m, $\nu_{Re\text{-}S}$).

BIS-(2-ETHYLTRITHIOPEROXYBENZOATE)(2-ETHYLDITHIOBENZOATE)RHENIUM(III) [$Re(2\text{-}EtPhCS_3)_2(2\text{-}EtPhCS_2)$] C4

Caractéristiques :

M = 794,19 $g.mol^{-1}$

Cristaux verts (F°C = 170)

R_f = 0,70 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,084 g (Rdt = 62 %)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : 1,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH_3), 1,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H, CH_3), 2,77 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH_2), 3,00 (q, *J* = 7,5 Hz, 4H, CH_2), 7,19 (m, 2H, H_{aro}), 7,25 (m, 2H, H_{aro}), 7,36 (m, 4H, H_{aro}), 7,44 (m, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 16,2 (CH_3), 26,8 (CH_2), 125,4 128,4 129,7 131,4 125,7 129,1 130,9 et 131,8 (CH_{aro}), 134,0 141,7 143,9 et 145,5 (C_{aro}), 235,4 (CS_3), 243,9 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{27}H_{27}ReS_8$

Expérimentale :	%C = 40,81,	%H = 3,43,	%S = 31,95

Calculée : %C = 40,84, %H = 3,43, %S = 32,30

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1476 (m), 1458 (m), 1441 (F), 1371 (f), 1259 (f), 1190 (f), 1160 (f), 1119 (f), 1057 (f), 1000 (F, ν_{C-S}), 943 (m), 913 (f), 751 (F), 544 (F, ν_{S-S}), 454 (m), 399 (m, ν_{Re-S}).

BIS-(4-*n*-BUTYLTRITHIOPEROXYBENZOATE) (4-*n*-BUTYLDITHIOBENZOATE)RHENIUM(III) [Re(4-*n*-BuPhCS$_3$)$_2$(4-*n*-BuPhCS$_2$)] C5

Caractéristiques :

M = 878,35 g.mol^{-1}
Cristaux verts (F°C = 162)
R_f = 0,65 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,120 g (Rdt = 80 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH_3), 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H, CH_3), 1,24 (m, 4H, CH_2), 1,33 (m, 4H, CH_2), 1,50 (m, 2H, CH_2), 1,58 (m, 4H, CH_2), 2,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH_2), 2,73 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H, CH_2), 7,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H_{aro}), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H, H_{aro}), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{aro}), 7,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 14,0 (CH_3), 22,3 22,4 23,5 23,8 25,2 et 25,6 (CH_2), 124,9 127,6 128,3 et 132,0 (CH_{aro}), 132,8 141,0 149,1 et 149,4 (C_{aro}), 233,8 (CS_3), 238,2 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{33}H_{39}ReS_8$
Expérimentale : %C = 45,15, %H = 4,51, %S = 29,41
Calculée : %C = 45,10, %H = 4,50, %S = 30,20

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1596 (F), 1567 (f), 1502 (F), 1473 (f), 1418 (f), 1390 (f), 1306 (m), 1259 (F), 1169 (F), 1108 (f), 1041 (m), 996 (m, ν_{C-S}), 921 (f), 911 (f), 832 (m), 901 (m), 544 (F, ν_{S-S}), 454 (m), 399 (m, ν_{Re-S}).

BIS-(4-ETHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE) (4-ETHOXYDITHIOBENZOATE)RHENIUM(III) [Re(4-EtOPhCS$_3$)$_2$(4-EtOPhCS$_2$)] C6

Caractéristiques :

M = 842,19 g.mol^{-1}
Cristaux verts (F°C = 138-140)
R_f = 0,34 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,073 g (Rdt = 42 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH_3), 1,47 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H, CH_3), 4,05 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H, OCH_2), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H, OCH_2), 6,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{aro}), 6,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H, H_{aro}), 7,65 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, H_{aro}), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 14,7 et 14,8 (CH_3), 63,9 et 64,0 (OCH_2), 113,3 127,1 114,0 et 133,9 (CH_{aro}), 128,4 et 137,1 (C_{aro}), 163,6 et 164,1 (C-O), 233,0 (CS_3), 236,6 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{27}H_{27}O_3ReS_8$

Expérimentale :	%C = 38,57,	%H = 3,24,	%S = 30,41
Calculée :	%C = 38,50,	%H = 3,20,	%S = 30,50

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1596 (F), 1567 (f), 1502 (F), 1473 (f), 1418 (f), 1390 (f), 1306 (m), 1259 (F), 1169 (F), 1108 (f), 1041 (m), 996 (m, $\nu_{C\text{-}S}$), 921 (f), 911 (f), 832 (m), 901 (m), 544 (F, $\nu_{S\text{-}S}$), 454 (m), 399 (m, $\nu_{Re\text{-}S}$).

BIS-(4-METHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE) (4-METHOXYDITHIOBENZOATE)RHENIUM(III) [Re(4-MeOPhCS$_3$)$_2$(4-MeOPhCS$_2$)] C7

Caractéristiques :

M = 800,11 g.mol^{-1}
Cristaux verts (F°C = 170)
R_f = 0,25 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,074 g (Rdt = 54 %)

RMN ^{1}H (CDCl$_3$) : 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,92 (s, 6H, OCH_3), 6,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{aro}), 6,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 4H, H_{aro}), 7,67 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H_{aro}), 8,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C (CDCl$_3$) : 55,9 et 56,0 (OCH_3), 113,2 113,9 127,4 128,9 (CH_{aro}), 134,2 (C-CS_3), 137,6 (C-CS_2), 164,5 et 165,0 (C-OCH_3), 233,4 (CS_3), 237,1 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{24}H_{21}O_3ReS_8$

Expérimentale :	%C = 36,03,	%H = 2,64,	%S = 31,96
Calculée :	%C = 36,03,	%H = 2,65,	%S = 32,06

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1592 (F), 1564 (f), 1501 (m), 1452 (f), 1305 (m), 1259 (F), 1169 (F), 1116 (f), 1027 (F, $\nu_{C\text{-}S}$), 992 (f), 948 (f), 912 (f), 883 (f), 827 (F), 805 (f), 733 (f), 631 (f), 593 (m, $\nu_{S\text{-}S}$), 545 (f), 398 (m, $\nu_{Re\text{-}S}$).

BIS-(3-METHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE) (3-METHOXYDITHIOBENZOATE)RHENIUM(III) [Re(3-MeOPhCS$_3$)$_2$(3-MeOPhCS$_2$)] C8

Caractéristiques :

M = 800,11 g.mol^{-1}
Cristaux verts (F°C = 178)
R_f = 0,19 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,089 g (Rdt = 65 %)

RMN ^{1}H (CDCl$_3$) : 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,91 (s, 6H, OCH_3), 6,91 (m, 3H, H_{aro}), 7,20 (m, 1H, H_{aro}), 7,29 (m, 3H, H_{aro}), 7,41 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H_{aro}), 7,58 (m, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C (CDCl$_3$) : 55,8 et 56,0 (OCH_3), 116,8 119,9 125,2 129,5 (CH_{aro}), 136,4 (C-CS_3), 144,4 (C-CS_2), 159,0 et 159,4 (C-OCH_3), 234,0 (CS_3), 238,6 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{24}H_{21}O_3ReS_8$

Expérimentale :	%C = 36,11,	%H = 2,63,	%S = 31,71
Calculée :	%C = 36,03,	%H = 2,65,	%S = 32,06

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1593 (f), 1570 (F), 1476 (m), 1425 (m), 1321 (f), 1286 (m), 1261 (F), 1200 (f), 1162 (f), 1098 (F), 1050 (F), 1017 (F, ν_{C-S}), 978 (f), 948 (f), 866 (m), 803 (F), 678 (F), 564 (m, ν_{S-S}), 395 (m, ν_{Re-S}).

BIS-(2-METHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE) (2-METHOXYDITHIOBENZOATE)RHENIUM(III) [Re(2-MeOPhCS$_3$)$_2$(2-MeOPhCS$_2$)] C9

Caractéristiques :

M = 800,11 g.mol^{-1}
Cristaux verts (F°C = 180)
R_f = 0,22 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,080 g (Rdt = 59 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,84 (s, 3H, OCH_3), 3,93 (s, 6H, OCH_3), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H_{aro}), 6,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H_{aro}), 7,11 (m, 4H, H_{aro}), 7,22 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H_{aro}), 7,35 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{aro}), 7,79 (dd, *J* = 8,1 Hz et *J* = 1,8 Hz, 1H, H_{aro}), 7,91 (dd, *J* = 7,6 Hz et *J* = 1,5 Hz, 2H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 55,8 et 56,4 (OCH_3), 111,2 111,9 119,7 120,9 126,1 128,6 (CH_{aro}), 133,8 (C-CS_3), 134,5 (C-CS_2), 157,1 et 158,4 (C-OCH_3), 229,4 (CS_3), 234,6 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{24}H_{21}O_3ReS_8$

Expérimentale :	%C = 36,10,	%H = 2,59,	%S = 32,00
Calculée :	%C = 36,03,	%H = 2,65,	%S = 32,06

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1589 (m), 1568 (f), 1480 (F), 1458 (F), 1429 (m), 1284 (m), 1250 (F), 1164 (m), 1097 (F), 1047 (f), 1012 (F, ν_{C-S}), 944 (f), 913 (f), 878 (f), 801 (F), 752 (F), 648 (f), 568 (f, ν_{S-S}), 383 (f, ν_{Re-S}).

BIS-(4-FLUOROTRITHIOPEROXYBENZOATE) (4-FLUORODITHIOBENZOATE)RHENIUM(III) [Re(4-FPhCS$_3$)$_2$(4-FPhCS$_2$)] C10

Caractéristiques :

M = 764,00 g.mol^{-1}
Cristaux verts (F°C = 120)
R_f = 0,67 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,100 g (Rdt = 77 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,00 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{aro}), 7,15 (t, *J* = 8,5 Hz, 4H, H_{aro}), 7,64 (dd, *J* = 5,3 et 8,9 Hz, 2H, H_{aro}), 8,00 (dd, *J* = 5,3 et 8,9 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 114,9 (d, *J* = 22,2 Hz, CH_{aro}), 115,5 (d, *J* = 21,2 Hz, CH_{aro}), 127,3 (d, *J* = 9,1 Hz, CH_{aro}), 131,3 (C-CS_3), 131,4 (C-CS_2), 134,0 (d, *J* = 8,1 Hz, CH_{aro}), 139,7, 142,0 142,2 et 142,5 (C-F), 232,6 (CS_3), 244,4 (CS_2).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{21}H_{12}F_3ReS_8$

Expérimentale :	%C = 33,12,	%H = 1,63,	%S = 30,70
Calculée :	%C = 33,00,	%H = 1,60,	%S = 33,60

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1591 (m), 1499 (F), 1407 (f), 1304 (f), 1280 (f), 1265 (f), 1237 (F), 1156 (m), 1008 (F, ν_{C-S}), 1001 (F, ν_{C-S}), 834 (m), 807 (f), 578 (f), 547 (f), 547 (F, ν_{S-S}), 454 (m), 399 (m, ν_{Re-S}).

BIS-(3-FLUOROTRITHIOPEROXYBENZOATE) (3-FLUORODITHIOBENZOATE)RHENIUM(III) [$Re(3\text{-}FPhCS_3)_2(3\text{-}FPhCS_2)$] C11

Caractéristiques :

M = 764,00 $g.mol^{-1}$
Cristaux verts (F°C = 125)
R_f = 0,70 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,063 g (Rdt = 48 %)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : 7,07 (td, *J* = 8,1 et 2,6 Hz, 3H, H_{aro}), 7,36 (m, 2H, H_{aro}), 7,49 (m, 3H, H_{aro}), 7,80 (m, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 115,3 122,0 et 124,4 (CH_{aro}), 131,2 et 137,3 (C-CS_2), 161,9 et 164,4 (C-F), 229,3 (CS_3), 242,3 (CS_2).

Analyse élémentaire :

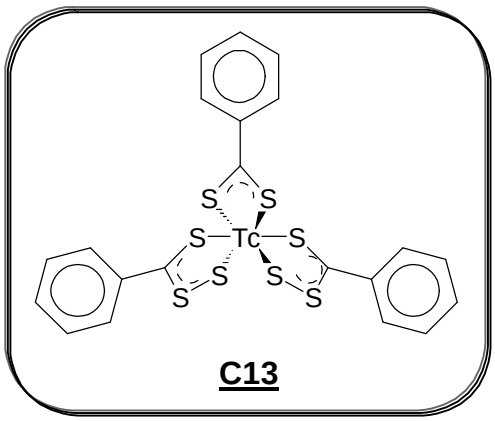
Formule brute : $C_{21}H_{12}F_3ReS_8$

Expérimentale :	%C = 33,01,	%H = 1,58,	%S = 33,57
Calculée :	%C = 33,00,	%H = 1,60,	%S = 33,60

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1581 (f), 1479 (m), 1433 (m), 1249 (F), 1158 (f), 1136 (f), 1026 (m, ν_{C-S}), 1001 (f), 963 (F), 869 (m), 824 (f), 809 (m), 786 (F), 690 (m), 672 (F), 563 (f, ν_{S-S}), 521 (f), 372 (f, ν_{Re-S}).

LES COMPLEXES DU TECHNETIUM-99

BIS-(TRITHIOPEROXYBENZOATE)(DITHIOBENZOATE)TECHNETIUM(III) C13



C13

M = 622,90 g.mol^{-1}

Cristaux rouges

R_f = 0,62 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

0,100 g (0,17 mmol) de $[TcOCl_4][NBu_4]$ dans le méthanol (5 mL) sont additionnés à une solution contenant 0,180 g (1,02 mmol) de sel phényldithiocarboxylate de sodium solubilisé dans le minimum de méthanol (5 mL). Après cinq heures d'agitation à température ambiante, le précipité est filtré, lavé plusieurs fois au méthanol, repris par du dichlorométhane, et chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant éther de pétrole/dichlorométhane 80/20) puis recristallisé dans un mélange éther de pétrole/dichlorométhane.
m = 0,077 g (Rdt = 60 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,29 (m, 3H, H_{aro}), 7,44 (m, 6H, H_{aro}), 7,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H_{aro}), 8,04 (dd, *J* = 7,5 et 2,0 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 124,3 128,1 128,7 129,4 131,6 et 132,6 (CH_{aro}), 137,8 et 141,9 (C_{aro}), 226,7 (CS_3), 226,1 (CS_2).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1733 (f), 1716 (f), 1699 (f), 1587 (m), 1335 (f), 1311 (f), 1262 (m), 1233 (f), 1117 (m), 1109 (f), 1077 (f), 998 (m, ν_{C-S}), 942 (m, ν_{S-S}), 906 (f), 838 (f), 759 (F), 723 (f), 682 (F), 663 (f), 651 (f), 615 (f), 566 (f), 447 (m, ν_{Tc-S}).

Les complexes suivants sont synthétisés suivant le même mode opératoire

BIS-(4-METHYLTRITHIOPEROXYBENZOATE) (4-METHYLDITHIOBENZOATE)TECHNETIUM(III) [Tc(4-MePhCS$_3$)$_2$(4-MePhCS$_2$)] C14

Caractéristiques :

M = 663,91 g.mol^{-1}
Cristaux rouges
R_f = 0,79 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,100 g (Rdt = 92 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 22,33 (s, 3H, CH_3), 2,45 (s, 6H, CH_3), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{aro}), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H, H_{aro}), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{aro}), 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 22,0 (CH_3), 124,9 129,3 129,8 et 136,1 (CH_{aro}), 140,1 et 144,0 (C_{aro}), 227,1 (CS_3), 236,0 (CS_2).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1600 (F), 1563 (m), 1544 (m), 1450 (F), 1377 (F), 1309 (f), 1279 (f), 1264 (m), 1205 (f), 1176 (F), 1018 (m, ν_{C-S}), 948 (f), 889 (m), 815 (F), 768 (m), 758 (f), 637 (f), 620 (f), 549 (f, ν_{S-S}), 503 (f), 464 (m, ν_{Tc-S}).

BIS-(4-ETHYLTRITHIOPEROXYBENZOATE) (4-ETHYLDITHIOBENZOATE)TECHNETIUM(III) [Tc(4-EtPhCS$_3$)$_2$(4-EtPhCS$_2$)] C15

Caractéristiques :

M = 705,99 g.mol^{-1}
Cristaux rouges
R_f = 0,76 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,132 g (Rdt = 92 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H, CH_3), 1,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H, CH_3), 2,63 (q, *J* = 7,9 Hz, 2H, CH_2), 2,73 (q, *J* = 7,6, 4H, CH_2), 7,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{aro}), 7,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H, H_{aro}), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{aro}), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 15,7 et 15,8 (CH_3), 29,3 et 29,4 (CH_2), 125,0 128,1 128,7 et 129,9 (CH_{aro}), 136,3 et 150,2 (C_{aro}), 227,2 (CS_3), 236,0 (CS_2).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1599 (F), 1461 (F), 1414 (f), 1376 (F), 1267 (F), 1232 (f), 1179 (F), 1130 (m), 1050 (f), 999 (F, ν_{C-S}), 964 (f), 950 (f), 910 (f), 832 (F), 769 (f), 669 (m), 593 (f), 569 (f), 553 (f, ν_{S-S}), 461 (m, ν_{Tc-S}), 440 (f).

BIS-(2-ETHYLTRITHIOPEROXYBENZOATE) (2-ETHYLDITHIOBENZOATE)TECHNETIUM(III) [Tc(2-EtPhCS$_3$)$_2$(2-EtPhCS$_2$)] C16

Caractéristiques :

M = 705,99 g.mol^{-1}
Cristaux rouges
R_f = 0,70 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,055 g (Rdt = 59%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,18 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H, CH_3), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H, CH_3), 2,71 (q, *J* = 7,5 Hz, 4H, CH_2), 2,93 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH_2), 7,16 (m, 2H, H_{aro}), 7,31 (m, 3H, H_{aro}), 7,41 (m, 7H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 16,1 et 19,2 (CH_3), 26,5 et 29,7 (CH_2), 125,6 127,6 128,9 129,3 129,6 129,7 130,7 et 130,8 (CH_{aro}), 131,0 136,6 140,8 et 142,1 (C_{aro}), 229,1 (CS_3), 242,6 (CS_2).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1459 (F), 1376 (F), 1258 (m), 1224 (f), 1188 (f), 1160 (f), 1120 (m), 1073 (m), 999 (F, ν_{C-S}), 945 (m), 910 (f), 881 (f), 864 (f), 754 (F), 670 (m), 648 (m), 577 (f), 551 (f, ν_{S-S}), 491 (f), 465 (m, ν_{Tc-S}).

BIS-(4-METHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE)
(4-METHOXYDITHIOBENZOATE)TECHNETIUM(III)
[$Tc(4\text{-}MeOPhCS_3)_2(4\text{-}MeOPhCS_2)$] C17

Caractéristiques :

M = 711,90 $g.mol^{-1}$
Cristaux rouges
R_f = 0,25 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,140 g (Rdt = 92 %)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : 3,82 (s, 3H, CH_3), 3,89 (s, 6H, CH_3), 6,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, H_{aro}), 6,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 4H, H_{aro}), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H_{aro}), 8,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 56,1 (OCH_3), 113,8 114,4 127,1 131,8 (CH_{aro}), 132,1 (C-CS_3), 137,0 (C-CS_2), 163,9 et 164,4 (C-OCH_3), 226,2 (CS_3), 234,2 (CS_2).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1595 (F), 1560 (f), 1542 (f), 1506 (m), 1469 (F), 1377 (F), 1305 (m), 1264 (F), 1237 (f), 1168 (F), 1074 (m), 1029 (F, ν_{C-S}), 949 (f), 829 (m), 739 (f), 668 (F), 594 (f, ν_{S-S}), 549 (f), 456 (m, ν_{Tc-S}).

BIS-(3-METHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE)
(3-METHOXYDITHIOBENZOATE)TECHNETIUM(III)
[$Tc(3\text{-}MeOPhCS_3)_2(3\text{-}MeOPhCS_2)$] C18

Caractéristiques :

M = 711,90 $g.mol^{-1}$
Cristaux rouges
R_f = 0,19 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,060 g (Rdt = 59 %)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : 3,80 (s, 3H, CH_3), 3,90 (s, 6H, CH_3), 7,01 (m, 3H, H_{aro}), 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H_{aro}), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, H_{aro}), 7,40 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, H_{aro}), 7,49 (dq, *J* = 7,6 et 0,7 Hz, 1H, H_{aro}), 7,59-7,64 (m, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 30,2 et 56,1 (OCH_3), 114,4 119,4 122,7 et 130,1 (CH_{aro}), 141,5 et 159,9 (C_{aro}), 227,1 (CS_3), 236,1 (CS_2).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1596 (F), 1572 (F), 1488 (m), 1478 (m), 1427 (m), 1377 (m), 1323 (m), 1286 (F), 1263 (F), 1195 (f), 1163 (f), 1053 (m), 1020 (m), 1003 (m, ν_{C-S}), 978 (m), 947 (f), 870 (F), 806 (f), 786 (F), 681 (F), 568 (m), 465 (m, ν_{Tc-S}).

BIS-(2-METHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE)
(2-METHOXYDITHIOBENZOATE)TECHNETIUM(III)
[$Tc(2\text{-}MeOPhCS_3)_2(2\text{-}MeOPhCS_2)$] C19

Caractéristiques :

M = 711,90 $g.mol^{-1}$
Cristaux rouges
R_f = 0,22 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,066 g (Rdt = 94 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,84 (s, 3H, CH_3), 3,92 (s, 6H, CH_3), 6,89 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H, H_{aro}), 6,95 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, H_{aro}), 7,03 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H_{aro}), 7,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H_{aro}), 7,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, H_{aro}), 7,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H_{aro}), 7,97 (dd, *J* = 7,7 et 1,5 Hz, 1H, H_{aro}), 8,01 (dd, *J* = 5,3 et 1,8 Hz, 2H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 55,9 et 56,5 (OCH_3), 111,9 112,6 120,4 121,4 129,4 et 131,4 (CH_{aro}), 133,4 (C-CS_3), 135,6 (C-CS_2), 155,6 et 168,2 (C-OCH_3), 222,3 (CS_3), 232,5 (CS_2).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1592 (m), 1569 (f), 1460 (F), 1376 (F), 1285 (m), 1246 (F), 1162 (m), 1110 (F), 1020 (F, $\nu_{C\text{-}S}$), 975 (f), 944 (f), 785 (f), 753 (F), 668 (m), 649 (f), 571 (f, $\nu_{S\text{-}S}$), 467 (F, $\nu_{Tc\text{-}S}$).

BIS-(4-FLUOROTRITHIOPEROXYBENZOATE) (4-FLUORODITHIOBENZOATE)TECHNETIUM(III) [$Tc(4\text{-}FPhCS_3)_2(4\text{-}FPhCS_2)$] C20

Caractéristiques :

M = 675,80 g.mol^{-1}
Cristaux rouges
R_f = 0,67 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,080 g (Rdt = 86 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,02 (dd, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{aro}), 7,16 (dd, *J* = 6,5 Hz, 4H, H_{aro}), 7,88 (dd, *J* = 8,9 et 5,3 Hz, 2H, H_{aro}), 8,09 (dd, *J* = 6,9 et 5,2 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 115,3 115,9 126,7 et 131,4 (CH_{aro}), 134,3 et 138,8 (C-CS_2), 165,6 et 166,2 (C-F), 225,3 (CS_3), 234,2 (CS_2).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1592 (F), 1499 (F), 1458 (F), 1407 (f), 1376 (m), 1261 (m), 1239 (F), 1156 (F), 1003 (F, $\nu_{C\text{-}S}$), 948 (f, $\nu_{as\ C\text{-}S}$), 908 (F), 835 (F), 807 (f), 588 (m), 546 (m, $\nu_{S\text{-}S}$), 472 (m, $\nu_{Tc\text{-}S}$).

BIS-(3-FLUOROTRITHIOPEROXYBENZOATE) (3-FLUORODITHIOBENZOATE)TECHNETIUM(III) [$Tc(3\text{-}FPhCS_3)_2(3\text{-}FPhCS_2)$] C21

Caractéristiques :

M = 675,80 g.mol^{-1}
Cristaux rouges
R_f = 0,70(éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

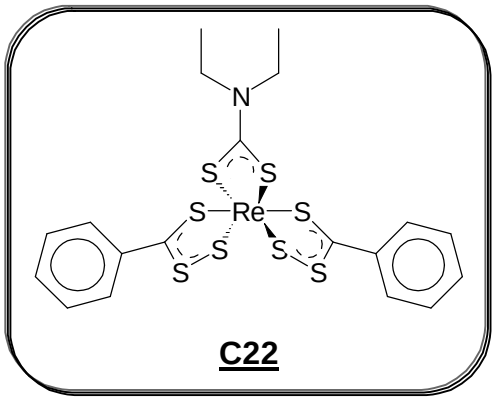
m = 0,035 g (Rdt = 57 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,11-7,22 (m, 3H, H_{aro}), 7,32 (qd, *J* = 8,2 et 2,5 Hz, 1H, H_{aro}), 7,44 (qd, *J* = 8,2 et 2,4 Hz, 2H, H_{aro}), 7,55 (dt, *J* = 9,6 et 2,3 Hz, 1H, H_{aro}), 7,65 (d, *J* = 8,3, 1H, H_{aro}), 7,81 (m, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 111,6 116,7 119,7 et 125,7 (CH_{aro}), 130,2 et 130,8 (C-CS_2), 161,2 et 164,4 (C-F), 225,4, (CS_3), 234,8 (CS_2).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1578 (F), 1559 (f), 1544 (m), 1508 (m), 1465 (F), 1376 (F), 1340 (f), 1284 (f), 1148 (f), 1097 (F), 984 (m, $\nu_{C\text{-}S}$), 949 (m), 879 (F), 829 (m), 806 (m), 787 (m), 675 (F), 524 (f, $\nu_{S\text{-}S}$), 471 (F, $\nu_{Tc\text{-}S}$), 461 (F).

LES COMPLEXES MIXTES DITHIOBENZOATE/DITHIOCARBAMATE

BIS-(TRITHIOPEROXYBENZOATE)(DIETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) C22



C22

M = 705,11 g.mol^{-1}

Cristaux vert olive (F°C = 165)

R_f = 0,50 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

0,150 g (0,87 mmol) de sel phényldithiocarboxylate de sodium et 0.192 g (0,87 mmol) de sel de dithiocarbamate de sodium, solubilisés dans le minimum de méthanol (5 mL) sont additionnés goutte-à-goutte à une solution contenant 0,100 g (0,17 mmol) de $[ReOCl_4][NBu_4]$ dans le méthanol (5 mL). Après six heures d'agitation à température ambiante, le précipité est filtré, lavé plusieurs fois au méthanol, repris par du dichlorométhane, et chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant éther de pétrole/dichlorométhane 80/20) puis recristallisé dans un mélange éther de pétrole/dichlorométhane.
m = 0,090 g (Rdt = 75 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH_3), 3,60 (m, 4H, CH_2), 7,31 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H, H_{aro}), 7,53 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H, H_{aro}), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 12,8 (CH_3), 44,4 (CH_2), 128,1 132,4 et 132,8 (CH_{aro}), 134,9 (C-CS_3), 204,5 (NCS_2), 233,4 (CS_3).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{19}H_{20}NS_8Re$

Expérimentale :	%C = 32,44,	%H = 2,87,	%S = 36,41
Calculée :	%C = 32,35,	%H = 2,86,	%S = 36,36

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1504 (F), 1482 (m), 1454 (m), 1440 (F), 1377 (f), 1354 (f), 1300 (f), 1275 (m), 1241 (m), 1208 (m), 1179 (f), 1078 (f), 1028 (f), 1001 (F), 990 (F, ν_{C-S}), 908 (m), 755 (F), 687 (F), 544(F, ν_{S-S}), 454 (m), 399 (m, ν_{Re-S}).

Les complexes suivants sont synthétisés suivant le même mode opératoire

BIS-(4-METHYLTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) [Re(4-MePhCS$_3$)$_2$(Et$_2$NPhCS$_2$)] C23

Caractéristiques :

M = 733,11 g.mol^{-1}
Cristaux vert olive (F°C = 178)
R_f = 0,43 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,070 g (Rdt = 56 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH_3), 2,62 (s, 6H, CH_3), 3,59 (m, 4H), 7,32 (dd, *J* = 8,6 Hz et *J* = 0,6 Hz, 4H, H_{aro}), 7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,2 (CH_3), 21,5 (OCH_3), 44,7 (CH_2), 129,0 et 132,7 (CH_{aro}), 133,0 (C-CH_3), 144,1 (C-CS_3), 206,9 (NCS_2), 233,9 (CS_3).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{21}H_{24}NReS_8,C_2H_5OH$

Expérimentale :	%C = 35,66,	%H = 3,86,	%S = 31,66
Calculée :	%C = 35,45,	%H = 3,88,	%S = 32,92

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1599 (f), 1506 (m), 1435 (f), 1353 (f), 1261 (F), 1209 (f), 1181 (f), 1096 (F), 1019 (F, ν_{C-S}), 912 (f), 867 (f), 802 (s), 703 (f), 662 (f), 544 (f, ν_{S-S}), 475 (f), 475 (f), 399 (m, ν_{Re-S}).

BIS-(4-ETHYLTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) [$Re(4\text{-}EtPhCS_3)_2(Et_2NPhCS_2)$] C24

Caractéristiques :

M = 761,16 g.mol^{-1}
Cristaux vert olive (F°C = 152)
R_f = 0,43 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,070 g (Rdt = 54 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH_3), 1,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H, CH_3), 2,87 (q, *J* = 7,8 Hz, 4H, CH_2), 2,59 (qd, *J* = 7,1 Hz and *J* = 2,7 Hz, 4H, CH_2), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H, H_{aro}), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,2 et 16,3 (CH_3), 28,8 and 44,7 (CH_2), 127,9 et 132,8 (CH_{aro}), 133,1 et 150,3 (C_{aro}), 204,9 (NCS_2), 233,9 (CS_3).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1601 (m), 1557 (m), 1506 (f), 1456 (m), 1412 (f), 1381 (f), 1353 (f), 1262 (F), 1209 (m), 1171 (m), 1096 (F), 1022 (F, ν_{C-S}), 929 (f), 882 (F), 802 (F), 764 (m), 702 (f), 646 (f), 616 (f), 555 (f, ν_{S-S}), 473 (f), 406 (m, ν_{Re-S}).

BIS-(2-ETHYLTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) [$Re(2\text{-}EtPhCS_3)_2(Et_2NPhCS_2)$] C25

Caractéristiques :

M = 761,16 g.mol^{-1}
Cristaux vert olive (F°C = 209)
R_f = 0,70 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,048 g (Rdt = 54 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH_3), 1,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H, CH_3), 2,81 (q, *J* = 7,5 Hz, 4H, CH_2), 3,50-3,66 (m, 4H, CH_2), 7,29-7,40 (m, 4H, H_{aro}), 7,43-7,50 (m, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,1 (CH_3), 16,6 (CH_3), 26,9 (CH_2), 44,8 (CH_2), 125,9 129,7 130,9 et 132,8 (CH_{aro}), 134,7 et 144,5 (C_{aro}), 204,7 (NCS_2), 235,6 (CS_3).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1505 (F), 1478 (m), 1435 (F), 1354 (m), 1272 (F), 1209 (f), 1188 (f), 1148 (m), 1118 (f), 1077 (m), 1012 (F, ν_{C-S}), 944 (f), 913 (f), 852 (f), 785 (f), 752 (F), 648 (f), 578 (m, ν_{S-S}), 560 (f), 466 (f), 399 (m, ν_{Re-S}).

BIS-(4-*n*-BUTYLTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) [$Re(4\text{-}n\text{-}BuPhCS_3)_2(Et_2NPhCS_2)$] C26

Caractéristiques :

M = 817,27 g.mol^{-1}
Cristaux vert olive (F°C = 178)
R_f = 0,49 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,018 g (Rdt = 13 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H, CH_3), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH_3), 1,40 (q, *J* = 7,6 Hz, 4H, CH_2), 1,65 (m, 4H, CH_2), 2,82 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H, CH_2), 3,59 (m, 4H, CH_2), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H, H_{aro}), 8,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,2 et 14,4 (CH_3), 22,7 34,3 et 35,6 (CH_2), 44,7 (NCH_2), 128,4 et 133,0 (CH_{aro}), 132,7 et 149,0 (C_{aro}), 204,9 (NCS_2), 233,9 (CS_3).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1599 (F), 1558 (f), 1504 (F), 1455 (m), 1436 (m), 1412 (f), 1376 (f), 1355 (f), 1300 (m), 1273 (F), 1262 (F), 1226 (f), 1210 (m), 1180 (F), 1148 (m), 1095 (F), 1076 (F), 1017 (F, ν_{C-S}), 972 (f), 911 (f), 882 (m), 803 (F), 667 (f), 575 (f), 553 (m, ν_{S-S}), 471 (f), 402 (m, ν_{Re-S}).

BIS-(4-ETHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) [$Re(4\text{-}EtOPhCS_3)_2(Et_2NPhCS_2)$] C27

Caractéristiques :

M = 793,16 g.mol^{-1}
Cristaux vert olive (F°C = 170)
R_f = 0,19 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,050 g (Rdt = 37 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH_3), 1,47 (t, *J* = 6,9 Hz, 6H, CH_3), 3,60 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H, NCH_2), 4,16 (q, *J* = 6,8 Hz, 4H, OCH_2), 6,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H, H_{aro}), 8,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,2 et 15,1 (CH_3), 44,6 (NCH_2), 64,2 (OCH_2), 114,1 et 134,6 (CH_{aro}), 128,6 et 163,7 (C_{aro}), 204,9 (NCS_2), 233,3 (CS_3).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1596 (F), 1558 (f), 1504 (F), 1472 (m), 1354 (f), 1302 (m), 1259 (F), 1240 (m), 1210 (f), 1172 (F), 1111 (f), 1039 (F, ν_{C-S}), 1001 (f), 910 (f), 835 (f), 825 (f), 728 (f), 667 (f), 575 (f, ν_{S-S}), 549 (f), 470 (f), 409 (m, ν_{Re-S}).

BIS-(4-METHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) [Re(4-MeOPhCS$_3$)$_2$(Et$_2$NPhCS$_2$)] C28

Caractéristiques :

M = 765,11 g.mol^{-1}
Cristaux vert olive (F°C = 181)
R_f = 0,17 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,072 g (Rdt = 55 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, CH_3), 3,60 (q, *J* = 7,3 Hz, 4H, CH_2), 3,93 (s, 6H, OCH_3), 7,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H), 8,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,3 (CH_3), 44,7 (CH_2), 56,1 (OCH_3), 113,8 et 128,9 (CH_{aro}), 134,7 (C-CS_3), 164,4 (C-OCH_3), 205,1 (NCS_2), 233,4 (CS_3).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{21}H_{24}NO_2ReS_8,C_2H_5OH$

Expérimentale :	%C = 33,81,	%H = 3,61,	%S = 31,41
Calculée :	%C = 34,05,	%H = 3,73,	%S = 31,62

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1594 (F), 1567 (f), 1504 (F), 1455 (m), 1434 (m), 1354 (f), 1300 (m), 1259 (F), 1173 (F), 1095 (m), 1025 (F, ν_{C-S}), 991 (f), 911 (f), 830 (m), 803 (m), 632 (f), 592 (m, ν_{S-S}), 545 (f), 480 (f), 399 (m, ν_{Re-S}).

BIS-(3-METHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) [Re(3-MeOPhCS$_3$)$_2$(Et$_2$NPhCS$_2$)] C29

Caractéristiques :

M = 765,11 g.mol^{-1}
Cristaux vert olive (F°C = 92)
R_f = 0,13 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,086 g (Rdt = 66 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH_3), 3,60 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H, CH_2), 3,93 (s, 6H, OCH_3), 6,87 (td, *J* = 8,2 Hz et *J* = 2,5 Hz, 2H, H_{aro}), 7,43 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{aro}), 7,63 (m,4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,2 (CH_3), 44,7 (CH_2), 56,0 (OCH_3), 117,5 119,4 125,7 129,3 (CH_{aro}), 136,3 (C-CS_3), 159,3 (C-OCH_3), 205,6 (NCS_2), 233,6 (CS_3).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{21}H_{24}NO_2ReS_8,C_2H_5OH$

Expérimentale :	%C = 34,21,	%H = 3,97,	%S = 30,19
Calculée :	%C = 34,05,	%H = 3,73,	%S = 31,62

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1591 (m), 1573 (m), 1504 (m), 1456 (m), 1424 (m), 1377 (f), 1353 (f), 1319 (f), 1285 (m), 1261 (F), 1197 (f), 1161 (f), 1149 (f), 1095 (m), 1047 (F), 1019 (F, ν_{C-S}), 979 (f), 950 (f), 925 (f), 866 (f), 848 (f), 790 (f), 774 (m), 680 (F), 560 (m, ν_{S-S}).

BIS-(2-METHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) [$Re(2\text{-}MeOPhCS_3)_2(Et_2NPhCS_2)$] C30

Caractéristiques :

M = 765,11 $g.mol^{-1}$
Cristaux vert olive (F°C = 190)
R_f = 0,20 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,048 g (Rdt = 37 %)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH_3), 3,59 (qd, *J* = 6,9 Hz, 4H, CH_2), 3,94 (s, 6H, OCH_3), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{aro}), 7,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H_{aro}), 7,32 (m, 2H, H_{aro}), 7,93 (dd, *J* = 7,8 Hz et *J* = 1,8 Hz, 2H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,2 (CH_3), 44,7 (CH_2), 56,4 (OCH_3), 111,1 120,8 125,8 et 133,5 (CH_{aro}), 134,4 ($\underline{C}$-CS_3), 157,6 ($\underline{C}$-OCH_3), 205,5 ($N\underline{C}S_2$), 230,3 (CS_3).

Analyse élémentaire :

Formule brute : $C_{21}H_{24}NO_2ReS_8$

Expérimentale :	%C = 33,01,	%H = 3,20,	%S = 33,40
Calculée :	%C = 32,96,	%H = 3,16,	%S = 33,52

Infra-Rouge (pastille de KBr) : (f), 1505 (f), 1481 (f), 1456 (f), 1434 (f), 1261 (F), 1096 (F), 1077 (m), 1047 (m), 1019 (F, $\nu_{C\text{-}S}$), 912 (f), 880 (f), 802 (F), 749 (m), 668 (f), 566 (f, $\nu_{S\text{-}S}$), 460 (m), 409 (f, $\nu_{Re\text{-}S}$).

BIS-(4-FLUOROTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) [$Re(4\text{-}FPhCS_3)_2(Et_2NPhCS_2)$] C31

Caractéristiques :

M = 741,04 $g.mol^{-1}$
Cristaux vert olive (F°C = 163)
R_f = 0,45 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,015 g (Rdt = 12 %)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH_3), 3,60 (qd, *J* = 7,1 Hz et *J* = 2,0 Hz, 4H, CH_2), 7,22 (t, *J* = 8,4 Hz, 4H, H_{aro}), 8,08 (dd, *J* = 8,6Hz et *J* = 5,3 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,2 (CH_3), 44,7 (CH_2), 115,5 et 134,6 (CH_{aro}), 131,6 ($\underline{C}$-CS_3), 166,7 ($\underline{C}$-F), 204,6 ($N\underline{C}S_2$), 232,24 (CS_3).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1592 (F), 1576 (f), 1558 (f), 1539 (f), 1499 (F), 1455 (f), 1435 (m), 1377 (f), 1353 (m), 1297 (f), 1264 (F), 1234 (F), 1211 (f), 1156 (F), 1098 (m), 1077 (m), 1045 (f), 1011 (F, $\nu_{C\text{-}S}$), 954 (f), 913 (f), 888 (f), 829 (F), 805 (F), 632 (f), 587 (m), 542 (m), 428 (f, $\nu_{Re\text{-}S}$).

BIS-(3-FLUOROTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) [$Re(3\text{-}FPhCS_3)_2(Et_2NPhCS_2)$] C32

Caractéristiques :

M = 741,04 $g.mol^{-1}$

Cristaux vert olive (F°C = 207)
R_f = 0,47 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,048 g (Rdt = 38 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH_3), 3,60 (qd, *J* = 7,1 Hz et *J* = 2,0 Hz, 4H, CH_2), 7,22 (t, *J* = 8,4 Hz, 4H, H_{aro}), 8,08 (dd, *J* = 8,6Hz et *J* = 5,3 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,2 (CH_3), 44,7 (CH_2), 115,5 et 134,6 (CH_{aro}), 131,6 (C-CS_3), 166,7 (C-F), 204,6 (NCS_2), 232,24 (CS_3).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1592 (F), 1576 (f), 1558 (f), 1539 (f), 1499 (F), 1455 (f), 1435 (m), 1377 (f), 1353 (m), 1297 (f), 1264 (F), 1234 (F), 1211 (f), 1156 (F), 1098 (m), 1077 (m), 1045 (f), 1011 (F, ν_{C-S}), 954 (f), 913 (f), 888 (f), 829 (F), 805 (F), 632 (f), 587 (m), 542 (m), 428 (f, ν_{Re-S}).

BIS-(TRITHIOPEROXYBENZOATE) (4-TOLYL-*N*-ETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) [$Re(PhCS_3)_2(4\text{-}MePhN(Et)CS_2)$] C40

Caractéristiques :
M = 767,13 g.mol^{-1}
Cristaux vert olive (F°C = 160)
R_f = 0,35 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,022 g (Rdt = 17 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH_3), 2,32 (s, 3H, CH_3), 3,97 (m, 2H, CH_2), 7,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{aro}), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{aro}), 7,33 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H, H_{aro}), 7,54 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H, H_{aro}), 8,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H_{aro}), 8,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,3 et 21,6 (CH_3), 48,8 (CH_2), 127,9 et 130,8 ($CH_{aro\ dtc}$), 128,4 132,7 et 133,1 (CH_{aro}), 135,3 (C_{aro}), 137,6 et 139,3 ($C_{aro\ dtc}$), 207,7 (NCS_2), 233,7 (CS_3).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1557 (f), 1539 (f), 1505 (m), 1464 (m), 1443 (m), 1427 (m), 1373 (f), 1347 (m), 1280 (f), 1262 (F), 1201 (f), 1174 (f), 1158 (f), 1122 (f), 1100 (F), 1068 (F), 1029 (F), 1018 (F, ν_{C-S}), 998 (f), 906 (f), 876 (f), 806 (F), 795 (F), 731 (f), 681 (F), 649 (f), 592 (m), 575 (f), 544 (m), 475 (f), 440 (f), 408 (f, ν_{Re-S}).

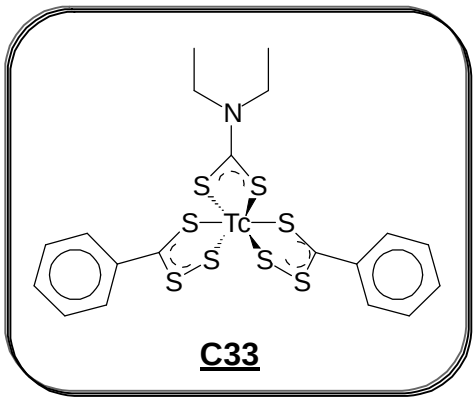
BIS-(TRITHIOPEROXYBENZOATE)(*N*-2-METHOXYPHENYLPIPERAZINE-*N'*-ETHYL-*N*-ETHYLDITHIOCARBAMATE)RHENIUM(III) [$Re(PhCS_3)_2(1\text{-}(2\text{-}MeOPh)(N(CH_2)_2)_2(CH_2)_2N(Et)CS_2)$] C41

Caractéristiques :
M = 898,33 g.mol^{-1}
Cristaux vert olive
R_f = 0,13 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 50/50)

m = 0,004 g (Rdt = 20 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH_3), 2,65 (m, 6H, CH_2), 3,14 (m, 4H, CH_2), 3,66 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 3,71 (q, *J* = 6,9 Hz, CH_2), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 7,31 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H, H_{aro}), 7,53 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H, H_{aro}), 8,07 (d, *J* = 8,6Hz, 4H, H_{aro}).

BIS-(TRITHIOPEROXYBENZOATE)(DIETHYLDITHIOCARBAMATE)TECHNETIUM(III)
C33



C33

M = 616,85 g.mol^{-1}

Cristaux roses

R_f = 0,50 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

0,098 g (0,41 mmol) de diéthyldithiocarbamate de sodium (DEDC) dans le méthanol (5 mL) sont additionnés à une solution contenant 0,051 g (0.082 mmol) de [Tc($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)] solubilisés dans le dichlorométhane (5 mL) est. Après une heure d'agitation à température ambiante, le précipité est filtré, lavé plusieurs fois au méthanol, repris par du dichlorométhane, et chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant éther de pétrole/dichlorométhane 70/30) puis recristallisé dans un mélange éther de pétrole/dichlorométhane.
m = 0,033 g (Rdt = 66 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H, CH_3), 3,66 (m, 4H, CH_2), 7,46 (m, 6H, H_{aro}), 8,10 (m, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 12,6 (CH_3), 44,5 (CH_2), 128,6 129,5 et 132,2 (CH_{aro}), 138,2 (C_{aro}), 200,0 (N<u>C</u>S_2), 225,7 (CS_3).

<u>Infra-Rouge</u> <u>(pastille de KBr)</u> : 1504 (F), 1499 (m), 1458 (m), 1440 (m), 1376 (f), 1274 (m), 1207 (m), 1180 (f), 1148 (m), 1074 (f), 1001 (m), 999 (F, ν_{C-S}), 904 (F), 756 (F), 731 (m), 683 (F).

Les complexes suivants sont synthétisés suivant le même mode opératoire

BIS-(4-METHYLTRITHIOPEROXYBENZOATE)
(DIETHYLDITHIOCARBAMATE)TECHNETIUM(III)
[Tc(4-Me$PhCS_3$)$_2$(Et_2NPhCS_2)] C34

Caractéristiques :

M = 644,90 g.mol^{-1}
Cristaux roses
R_f = 0,43 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,012 g (Rdt = 55 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H, CH_3), 2,46 (s, 6H, CH_3), 3,65 (q, *J* = 7,3 Hz, 4H, CH_2), 7,26 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H, H_{aro}), 8,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,1 et 21,9 (CH_3), 44,9 (CH_2), 129,9 et 131,4 (CH_{aro}), 143,3 et 148,2 (C_{aro}), 195,9 (N<u>C</u>S_2), 224,7 (CS_3).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1597 (m), 1560 (f), 1509 (F), 1458 (F), 1376 (F), 1354 (f), 1277 (F), 1231 (f), 1210 (m), 1180 (F), 1148 (m), 1076 (f), 1016 (F, $\nu_{C\text{-}S}$), 949 (f), 907 (m), 812 (F), 735 (m), 669 (f), 637 (f), 585 (f), 546 (m, $\nu_{S\text{-}S}$), 483 (f), 444 (m, $\nu_{Tc\text{-}S}$).

BIS-(4-ETHYLTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)TECHNETIUM(III) [Tc(4-EtPhCS$_3$)$_2$(Et$_2$NPhCS$_2$)] C35

Caractéristiques :

M = 672,96 g.mol^{-1}
Cristaux roses
R_f = 0,43 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,025 g (Rdt = 66 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H, CH_3), 1,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H, CH_3), 2,75 (q, *J* = 7,5 Hz, 4H, CH_2), 3,65 (qd, *J* = 7,2 Hz et *J* = 2,7 Hz, 4H, CH_2), 7,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H, H_{aro}), 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,1 et 15,9 (CH_3), 29,2 et 44,9 (CH_2), 128,5 et 130,0 (CH_{aro}), 136,4 et 149,5 (C_{aro}), 200,4 (N$\underline{C}S_2$), 226,2 (CS_3),

Infra-Rouge (pastille de KBr) : (F), 1376 (m), 1271 (m), 1179 (f), 1119 (F), 978 (m, $\nu_{C\text{-}S}$), 899 (F), 826 (f), 668 (m), 592 (f), 544 (f, $\nu_{S\text{-}S}$), 461 (m, $\nu_{Tc\text{-}S}$).

BIS-(4-METHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)TECHNETIUM(III) [Tc(4-MeOPhCS$_3$)$_2$(Et$_2$NPhCS$_2$)] C36

Caractéristiques :

M = 676,90 g.mol^{-1}
Cristaux roses
R_f = 0,17 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,028 g (Rdt = 73 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H, CH_3), 3,62-3,90 (m, 4H, CH_2), 3,99 (s, 6H, CH_3), 6,96 (dd, J = 8,4 Hz, 4H, H_{aro}), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,0 (CH_3), 44,8 (CH_2), 56,1 (OCH_3), 114,3 et 131,8 (CH_{aro}), 129,3 ($\underline{C}$-CS_3), 163,6 ($\underline{C}$-OCH_3), 195,2 (N$\underline{C}S_2$), 225,4 (CS_3).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1595 (F), 1560 (f), 1542 (f), 1506 (m), 1469 (F), 1377 (F), 1305 (m), 1264 (F), 1237 (f), 1168 (F), 1074 (m), 1029 (F, $\nu_{C\text{-}S}$), 949 (f), 829 (m), 739 (f), 668 (F), 594 (f, $\nu_{S\text{-}S}$), 549 (f), 456 (m, $\nu_{Tc\text{-}S}$).

BIS-(3-METHOXYTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)TECHNETIUM(III) [Tc(3-MeOPhCS$_3$)$_2$(Et$_2$NPhCS$_2$)] C37

Caractéristiques :

M = 676,90 g.mol^{-1}
Cristaux roses

R_f = 0,13 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,006 g (Rdt = 23 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H, CH_3), 3,66 (m, 4H, CH_2), 3,92 (s, 6H, CH_3), 7,00 (m, 2H, H_{aro}), 7,36 (m, 2H, H_{aro}), 7,51-7,55 (m, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,1 (CH_3), 44,9 (CH_2), 56,1 (OCH_3), 114,7 118,7 122,8 et 129,9 (CH_{aro}), 139,6 et 159,9 (C_{aro}), 200,4 ($N\underline{C}S_2$), 225,9 (CS_3).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1593 (f), 1576 (f), 1489 (m), 1458 (F), 1376 (F), 1285 (F), 1269 (F), 1120 (F), 1075 (F), 1020 (m), 967 (F, $\nu_{C\text{-}S}$), 911 (m), 787 (m), 741 (f), 668 (f), 542 (m), 470 (F, $\nu_{Tc\text{-}S}$).

BIS-(4-FLUOROTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)TECHNETIUM(III) [Tc(4-FPhCS$_3$)$_2$(Et$_2$NPhCS$_2$)] C38

Caractéristiques :

M = 652,83 g.mol^{-1}
Cristaux roses
R_f = 0,45 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,025 g (Rdt = 89 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH_3), 3,66 (m, 4H, CH_2), 7,16 (dd, *J* = 8,5 Hz, 4H, H_{aro}), 8,12 (dd, *J* = 8,6 et 5,3 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,1 (CH_3), 44,9 (CH_2), 116,2 et 131,84 (CH_{aro}), 129,1 ($\underline{C}\text{-}CS_3$), 165,9 ($\underline{C}$-F), 200,3 ($N\underline{C}S_2$), 224,5 ($CS_3$).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1592 (F), 1560 (f), 1499 (F), 1458 (F), 1406 (f), 1376 (F), 1297 (f), 1273 (m), 1237 (F), 1157 (F), 1077 (f), 1011 (m, $\nu_{C\text{-}S}$), 913 (f), 830 (F), 806 (m), 608 (f), 588 (m), 544 (m, $\nu_{S\text{-}S}$), 472 (m, $\nu_{Tc\text{-}S}$).

BIS-(3-FLUOROTRITHIOPEROXYBENZOATE) (DIETHYLDITHIOCARBAMATE)TECHNETIUM(III) [Tc(3-FPhCS$_3$)$_2$(Et$_2$NPhCS$_2$)] C39

Caractéristiques :

M = 652,83 g.mol^{-1}
Cristaux fuschia
R_f = 0,47 (éther de pétrole/CH_2Cl_2 70/30)

m = 0,006 g (Rdt = 50 %)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H, CH_3), 3,65 (m, 4H, CH_2), 7,16 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{aro}), 7,44 (q, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{aro}), 7,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H, H_{aro}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 13,1 (CH_3), 45,0 (CH_2), 116,7 119,1 125,9 et 130,5 (CH_{aro}), 140,0 ($\underline{C}\text{-}CS_2$), 164,4 ($\underline{C}$-F), 200,2 ($N\underline{C}S_2$), 223,9 ($CS_3$).

Infra-Rouge (pastille de KBr) : 1579 (m), 1559 (f), 1542 (f), 1522 (f), 1498 (m), 1458 (F), 1436 (f), 1376 (m), 1266 (m), 1209 (f), 1146 (f), 1099 (F), 985 (m, $\nu_{C\text{-}S}$), 948 (f), 916 (f), 869 (f), 808 (f), 769 (m), 679 (m), 669 (m), 471 (m, $\nu_{Tc\text{-}S}$).

SYNTHESE DES COMPLEXES DU TECHNETIUM-99m

Le pertechnétate [$^{99m}TcO_4$]$^-$, sous forme de sel de sodium en solution physiologique, est élué de générateurs $^{99}Mo/^{99m}Tc$ ELU III (CIS-bio international/Schering, France) disponibles au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis à Rennes.

La pureté radiochimique (PRC) est calculée comme étant le ratio de la radioactivité migrante sur la radioactivité totale présente sur le profil chromatographique. Les complexes migrent sous forme de spots radioactifs suivant leur nature chimique. La PRC des produits est évaluée par chromatographie sur couche mince (CCM). Les profils de radioactivité sont obtenus sur plaque de silice Merck 60 F_{254} éluées par un mélange EtOH/Toluène/Chloroforme/Acétate d'ammonium 0,5M dans l'eau 6/3/3/1 pour différencier le pertechnétate (R_f = 0,5) et le complexe intermédiaire gluconate (R_f = 0) et par un mélange Ether de pétrole/Dichlorométhane 6/4 pour les complexes. Les PRC ainsi que les R_f sont déterminés à l'aide d'un phosphoimageur Fujix BAS 1000 en appliquant la méthode suivante : les plaques de silice après élution sont séchées à l'air puis recouvertes d'un film adhésif afin d'éviter toute contamination ; les CCM sont ensuite placées en contact avec une plaque photo Fuji Imaging BAS IIIS dans l'obscurité pendant 5 minutes. La pureté radiochimique ainsi que la localisation des spots radioactifs sont ensuite réalisées à l'aide du logiciel Fujix BAS 1000.

Analyse HPLC

Les complexes [$^{99m}Tc(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)$] sont caractérisés sur un système HPLC (système Beckman Gold) équipé avec une pompe ternaire Spectra-Physics SP 8800. Les injections sont effectuées automatiquement grâce à un passeur d'échantillons Spectra-Physics équipé d'une vanne rhéodine de 20 µL. Les élutions sont réalisées sur une colonne ODS-Beckman (250 x 4,6 mm, d = 5 µm) équipée avec une précolonne ODS (45 x 4,6 mm, d = 5 µm) en utilisant un gradient THF/H_2O dégazé à l'He (0-3 min 70 % H_2O ; 3,1-17 min 100 % THF ; 17,1-30 min 70 % H_2O). Le débit est de 1 mL/min et le volume d'injection varie entre 10 et 15 µL en fonction de l'activité de l'échantillon. Le mode de détection consiste en un détecteur UV-visible Beckman Detector Module 166 couplé à une boucle de 10 µL traversant un détecteur gamma Beckman 170 Radioisotope Detector. Les signaux de sortie sont analysés par un intégrateur double-canal Spectra-Physics SP 4290 et les résultats sont exploités à l'aide du logiciel Beckman Gold Nouveau.

Les rendements d'élution des différentes espèces radioactives sont satisfaisants (> 95 %), ce qui indique que ces composés ne sont pas retenus dans la colonne ou dans le système HPLC.

SYNTHESE DES BIS-PERTHIOBENZOATE-DITHIOBENZOATE-TECHNETIUM (III) [^{99m}Tc(RPhCS$_3$)$_2$(RPhCS$_2$)]

Les radiopharmaceutiques [^{99m}Tc(RPhCS$_3$)$_2$(RPhCS$_2$)] sont synthétisés par réaction des ligands dithiocarboxylate RPhCS$_2$Na sur un intermédiaire [^{99m}TcO(gluc)$_2$]$^-$ préparé à l'aide d'un kit gluconate/SnCl$_2$ décrit dans la littérature.[307, 359]

Le [^{99m}Tc]-pertechnétate (2-5 mCi) est additionné à 1 mL d'une solution issue d'un kit contenant 75,0 mg de gluconate de sodium et 0,75 mg de SnCl$_2$, 2H$_2$O dissous dans 10 mL de sérum physiologique. Le mélange est agité 10 min à température ambiante. Puis 2 mg de ligand dithiobenzoate, dissous dans 1 mL de sérum physiologique, sont additionnés et la solution est chauffée à 100°C pendant 30 min.

REACTION D'ECHANGE AVEC UN DITHIOCARBAMATE

10 mg de diéthyldithiocarbamate de sodium (DEDC), dissous dans 1 mL de sérum physiologique, sont additionnés à la solution contenant le complexe [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)], et la solution est chauffée à 80°C pendant 30 min supplémentaires.

REACTION AVEC LES AMINES

L'amine en excès, en solution dans 1 mL de sérum physiologique, est additionnée à la solution contenant le complexe [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)], et la solution est chauffée à 80°C pendant 30 min supplémentaires.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

(1) M. Comet, M. Vidal, *Radiopharmaceutiques, chimie des radiotraceurs et applications biologiques*, Presses Universitaires de Grenoble, 1998.

(2) S. Carlsson, *Acta Oncologica*, 1995, **34**, 1095.

(3) A.H. Soloway, M.A. Davis, *J. Pharm. Sci.*, 1974, **63**, 647.

(4) J. Fromigué, A. Bachelot, E. Baudin, M. Schlumberger, *Pathol. Biol.*, 2002, **50**, 157.

(5) O.K. Hjelstuen, *Analyst*, 1995, **120**, 863.

(6) S.S. Jurisson, D. Berning, W. Jia, D. Ma, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 1137.

(7) K.E. Britton, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1990, **16**, 373.

(8) C.J. Anderson, M.J. Welch, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2219 ; S. Banerjee, M.R. Pillai, N. Ramamoorthy, *Sem. Nucl. Med.*, 2001, **31**, 260 ; T.J. Ruth, in *Technetium, Rhenium and other metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGEditoriali Padova, 2002, **6**, 297.

(9) P. Richards, W.D. Tucker, S.C. Srivastana, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1982, **33**, 793 ; K. Schwochau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, **33**, 2258 ; W.C. Eckelman, J. Steigman, *Diagnostic Nuclear Medicine*, 3rd Eds William & Wilkins, Baltimore, 1996, 199 ; C.M. Archer, B. Edwards, N.A. Powell, *Current Directions in Radiopharmaceutical Research and Development*, S.J. Mather, Eds Kluwer Academic Publishers : Netherland, 1996, 81 ; S.C. Srivastava, *Sem. Nucl. Med.*, 1996, **24**, 119 ; Y. Arano, *Annals of Nuclear Medicine*, 2002, **16**, 79.

(10) D.P. Nowotnik, in *Textbook of Radiopharmacy, Theory and Practice*, C.B. Sampson, Eds Gordon and Breach Science Publishers, 1990, 53.

(11) K. Schwochau, *Technetium : Chemistry and Radiopharmaceuticals applications*, Eds Wiley-VCH, Germany, 2000.

(12) a) E. Deutsch, K. Libson, S.S. Jurisson, L.F. Lindoy, *Prog. Inorg. Chem.*, 1983, **30**, 75 ; b) F. Tisato, F. Refosco, G. Bandoli, *Coord. Chem. Rev.*, 1994, **135/136**, 325 ; c) J.R. Dilworth, S.J. Parott, in *Current Directions in Radiopharmaceutical Research and Development*, S.J. Mather, Eds Kluwer Academic Publishers : Netherland, 1996, 1 ; d) C.E. Housecroft, *Coord. Chem. Rev.*, 1998, **169**, 187 ; e) G. Bandoli, A. Dolmella, M. Porchia, F. Refosco, F. Tisato, *Coord. Chem. Rev.*, 2001, **214**, 43.

(13) P.J. Blower, S. Prakash, *Perspectives and Bioorganic Chemistry*, 1999, **4**, 91 ; S. Liu, D.S. Edwards, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2235 ; A. Pèlegrin, F. Xavier, J. Barbet, J. Bartholeyns, D. Baty, F. Buchegger, J.F. Chatal, F. Dubief, D. Guerreau, A. Gruaz-Guyon, D. Lamotte, L. Leserman, J.P. Mach, B. Robert, J.C. Saccavini, J.L. Teillaud, I. Teulon, *Bull. Cancer*, 2000, **87**, 777.

(14) M.Kohlickova, V. Jedinakova-Krizova, F., Melichar, *Chem. Listy*, 2000, **94**, 151 ; J.R. Dilworth, S.J. Parrott, *Chem. Soc. Rev.*, 1998, **27**, 43 ; J. Hnatowich, *Nucl. Med. Biol.*, 1990,

17, 49 ; D.M. Goldenberg, *Sem. Nucl. Med.*, 1989, **19**, 332, D. Parker, *Chem. Soc. Rev.*, 1990, **19**, 271.

(15) M.J. Heeg, S.S. Jurisson, *Acc. Chem. Res.*, 1999, **32**, 1053 ; W.A. Volkert, T.J. Hoffman, *Coord. Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2269.

(16) J.C. Vites, M.M. Lynam, *Coord. Chem. Rev.*, 1998, **169**, 201 ; J.C. Vites, M.M. Lynam, *Coord. Chem. Rev.*, 1998, **172**, 357.

(17) S. Li, J. Liu, H. Zang, M. Tian, J. Wang, X. Zheng, *Clinical Nuclear Medicine*, 2001, **26**, 919 ; E. Dadachova, B. Bouzahzah, L.S. Zuckier, R.G. Pestell, *Nucl. Med. Biol.*, 2002, **29**, 13 ; Y.S. Lee, J.M. Jeong, Y.J. Kim, J.W. Chung, J.H. Park, Y.G. Suh, D.. Lee, J.K. Chung, M.C. Lee, *Nucl. Med. Com.*, 2002, **23**, 237 ; S. Rozeboom, U. Dorr, H. Bihl, *Nuklearmedizin*, 2001, **40**, 91.

(18) F. Demaimay, Thèse de doctorat, Université de Rennes I, ENSCR, France, 1997, n° 1911.

(19) F. Mévellec, Thèse de doctorat, Université de Rennes I, ENSCR, France, 2000, n° 2391.

(20) S. Ballot, Thèse de doctorat, Université de Rennes I, ENSCR, France, 2003, n° 2862

(21) L.E. Feinendegen, *Strahlenther. Onkol.*, 1991, **167**, 619.

(22) J.S. Fowler, A.P. Wolf, *Acc. Chem. Res.*, 1997, **30**, 181 ; S. Plein, M. Sivananthan, *Radiography*, 2001, **7**, 11.

(23) J. Foos, Manuel de radioactivité à l'usage des utilisateurs T. 2, Formascience Orsay, 1994.

(24) P. Bläuenstein, *New J. Chem.*, 1990, **14**, 405.

(25) C. Wernli, in *Radionuclides for therapy* (P.A. Schubiger and P. H. Hasler Eds.) Hoffman-LaRoche, Basel, 105.

(26) F.F. Knapp Jr., S. Mirzadeh, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1994, **21**, 1151.

(27) V.J. Molinski, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1982, **33**, 811.

(28) S.C. Srivastava, in *Technetium, Rhenium and other metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGEditoriali Padova, 1999, **5**, 381.

(29) J.G. Mac Afee, M.L. Thakur, *J. Nucl. Med.*, 1976, **17**, 480.

(30) P.A. Schubiger, R. Alberto, A. Smith, *Bioconjugate Chem.*, 1996, **7**, 165.

(31) T.E. Wheldon, *Nucl. Med. Com.*, 1993, **14**, 408.

(32) W.A. Volkert, W.F. Goeckeler, G.J. Ehrhardt, A.R. Ketring, *J. Nucl. Med.*, 1991, **32**, 174.

(33) J.H. Lawrence, *Radiology*, 1940, **35**, 51.

(34) D.J. Hnatowich, M. Chinol, D.A. Siebecker, M. Gionet, T. Griffin, P.W. Doherty, R. Hunter, K.R. Kase *Nucl. Med. Biol.*, 1988, **29**, 1428.

(35) E.B. Silberstein, *Oncology New-York*, 2001, **15**, 157.

(36) C.S. Cutter, C.J. Smith, G.J. Ehrhardt, T.T. Tyler, S.S. Jurisson, E. Deutsch, *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2000, **15**, 531.

(37) H.B. Breitz, P.L. Weiden, J.L. Vanderheyden, J.W. Appelbaum, M.J. Bjorn, M.F. Fer, S.B. Wolf, B.A. Ratliff, C.A. Seiler, D.C. Foisie, *J. Nucl. Med.*, 1992, **33**, 1099.

(38) S. Banerjee, G. Samuel, K. Kothari, P.R. Unni, H.D. Sarma, M.R.A. Pillai, *Nucl. Med. Biol.*, 2001, **28**, 205.

(39) E. Deutsch, K. Libson, J.L. Vanderheyden, A.R. Ketring, H.R. Maxon, *Nucl. Med. Biol.*, 1986, **13**, 465.

(40) C. Perrier, E. Segrè, *Nature (London)*, 1937, **140**, 193.

(41) C. Perrier, E. Segrè, *Nature (London)*, 1947, **159**, 24.

(42) G.T. Seaborg, E. Segrè, *Phys. Rev.*, 1939, **55**, 808.

(43) E. Segrè, C.S. Wu, *Phys. Rev.*, 1940, **57**, 552.

(44) P. Richards, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, Cortina International-Verona Raven Press-New York, 1990, **3**, 5.

(45) W.D. Tucker, M.W. Greene, A.J. Weiss, A. Murrenhoff, *Trans. Am. Nucl. Soc.*, 1958, **1**, 160.

(46) P. Richards, *VII Rassegna Internazionale Elettronica e Nucleare Roma*, 1960, 223.

(47) E. Deutsch *et al.*, in *Technetium Chemistry and Technetium Radiopharmaceuticals* in *Progress in Inorganic Chemistry*, S.J. Lippard Eds., J. Wiley & Sons Inc. New York, **30**, 75.

(48) J. Baldas, *Adv. Inorg. Chem.*, 1994, **41**, 1.

(49) S. Liu, D.S. Edwards, J.A. Barrett, *Bioconjugate Chem.*, 1997, **8**, 621.

(50) A. Davison, in *Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine*, E. Deutsch, Cortina International-Verona, 1983, **1**, 3.

(51) G. Bandoli, A. Dolmella, M. Porchia, F. Refosco, F. Tisato, *Coord. Chem. Rev.*, 2001, **214**, 43.

(52) T.J. McCarthy, D.W. McCarthy, R. Laforest, H.M. Bigott, F. Wust, D.E. Reichert, M.R. Lewis, M.J. Welch, *AIP Conference Proceedings*, 2001, **576**, 841 ; S.M. Qaim, *Nucl. Med. Biol.*, 2000, **27**, 323 ; L. Szajek, P. Plascjak, M.E. Daube-Witherspoon, M.F. Smith, P.R. Territo, S.L. Bacharach, W.C. Eckelman, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGEditoriali, Padova, Italy, 1999, **5**, 13.

(53) M. Lamson III, C.E. Hotte, R.D. Ice, *J. Nucl. Med. Technol.*, 1976, **4**, 21.

(54) W.C. Eckelman, P. Richards, *J. Nucl. Med.*, 1970, **11**, 761 ; W.C. Eckelman, P. Richards, *Nucl. Med.*, 1971, **10**, 251.

(55) R.J. Kowalsky, J.R. Perry, in *Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice*, S. Baum Ed., Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1987, 75.

(56) H.K. Yoshihara, *Radiochemistry*, 1997, **39**, 289.

(57) B.T. Kenna, P.K. Kuroda, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1961, **23**, 142.

(58) P.W. Merrill, *Science*, 1952, **115**, 484.

(59) W. Noddack, I. Tacke, O. Berg, *Naturwissenschaften*, 1925, **13**, 567.

(60) G. Rouschias, *Chem. Rev.*, 1974, **74**, 531.

(61) H.C. Lewis Jr., B.N. Storhoff, *J. Organomet. Chem.*, 1972, **43**, 1.

(62) G. Bandoli, F. Tisato, F. Refosco, T.I.A. Gerber, *Rev. Inorg. Chem.*, 1999, **19**, 187.

(63) P.J. Blower, S. Prakash, *Perspectives on Bioorganic Chemistry*, 1999, **4**, 91.

(64) R.L. Hayes, J.J. Rafter, *J. Nucl. Med.*, 1966, **7**, 797.

(65) F.A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 4th Ed., Wiley Interscience, New-York, 1980, 883.

(66) W.A. Volkert, E.A. Deutsch, *Adv. Metals Med.*, JAI Press Inc., Greenwich, CT, 1993, **1**, 115.

(67) C. Bolzati, M. Porchia, G. Bandoli, A. Boschi, E. Malago, L. Uccelli, *Inorg. Chim. Acta*, 2001, **315**, 205.

(68) E. Deutsch, K. Libson, J.L. Vanderheyden, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, Cortina International-Verona Raven Press-New York, 1990, **3**, 13.

(69) J. Wiskirchen, H. Dittmann, R. Kehlbach, J. Vogel-Claussen, R. Gebert, B.H. Dohmen, W. Schöber, R. Bares, H.P. Rodemann, C.D. Claussen, S.H. Duda, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2001, **49**, 809.

(70) F.F. (Russ) Knapp Jr., A.L. Beets, S. Guhlke, P.O. Zamora, H. Bender, H. Palmedo, H.-J. Biersack, *Anticancer Res.*, 1997, **17**, 1783.

(71) K. Schwochau, in *Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, Cortina International-Verona, 1986, **2**, 13.

(72) D.S. Edwards, E.H. Cheesman, E.H. Watson, L.J. Maheu, S.A. Nguyen, L. Dimitre, T. Nason, A.D. Watson, R. Walovitch, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, Cortina International-Verona Raven Press-New York, 1990, **3**, 434.

(73) F. Mévellec, N. Lepareur, A. Roucoux, N. Noiret, H. Patin, G. Bandoli, M. Porchia, F. Tisato, *Inorg. Chem.*, 2002, **41**, 1591.

(74) B. Johannsen, H. Spies, *Transition Met. Chem.*, 1997, **22**, 318.

(75) B. Johannsen, M. Scheunemann, H. Spies, P. Brust, J. Wober, R. Syhre, H.J. Pietzsch, *Nucl. Med. Biol.*, 1996, **23**, 429.

(76) J.J. Vajo, D.A. Aikens, L. Ashley, D.E. Poeltl, R.A. Bailey, H.M. Clark, S.C. Bunce, *Inorg. Chem.*, 1981, **20**, 3328.

(77) A. Al-Nahhas, A. Padhy, *Nucl. Med. Com.*, 2002, **23**, 827.

(78) C.A. Hoefnagel, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1991, **18**, 408.

(79) F.F. (Russ) Knapp Jr., *Cancer Biother. Radiopharm.*, 1998, **13**, 337.

(80) Z. Zhang, X. Wang, Y. Wu, Y. Liu, W. Zheng, K. Wang, *J. Label. Compnd. Radiopharm.*, 2000, **43**, 55.

(81) N. Shigeta, H. Matsuoka, A. Osa, M. Koizumi, K. Kobayashi, K. Hashimoto, T. Sekine, R.M. Lambrecht, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 1996, **205**, 85.

(82) X.D. Zhang, Q.N. Li, W.X. Li, R. Sheng, S. Shen, *Appl. Radiat. Isot.*, 2001, **54**, 89.

(83) X.D. Zhang, Q.N. Li, W.X. Li, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 2000, **246**, 437.

(84) R. Cahn, Ph.D. Thesis, Technical University of Munich, Germany, 1995.

(85) G.J. Ehrhardt, A.R. Ketring, T.A. Turpin, M.-S. Razavi, J.-L. Vanderheyden, F.M. Su, A.R. Fritzberg, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, Cortina International-Verona Raven Press-New York, 1990, **3**, 631.

(86) F.F. (Russ) Knapp Jr., S. Mirzadeh, A.L. Beets, M. O'Doherty, P.J. Blower, E.S. Verdera, J.S. Gaudiano, J. Kropp, J. Guhlke, H. Palmedo, H.-J. Biersack, *Appl. Radiat. Isot.*, 1998, **49**, 309 ; F.F. Knapp Jr., S. Mirzadeh, A.L. Beets, R. Sharkey, G. Griffiths, M. Juweid, D.M. Goldenberg, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGEditoriali, Padova, 1995, **4**, 319.

(87) R.E. Lewis, J.S. Eldridge, *J. Nucl. Med.*, 1966, **7**, 804 ; N.B. Mikheev, V.B. Popovich, I.A. Rumer, G.I. Savelev, N.C. Volkova, *Isotopenpraxis*, 1972, **8**, 248.

(88) A. Mushtaq, *Appl. Radiat. Isot.*, 2003, **58**, 309.

(89) S. Guhlke, A.L. Beets, K. Oetjen, J. Sartor, S. Mirzadeh, F.F. Knapp Jr., H.J. Biersack, *Proceedings of the XII International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Uppsala, Sweden*.

(90) S. Guhlke, A.L. Beets, K. Oetjen, S. Mirzadeh, H.J. Biersack,F.F. Knapp Jr., *J. Nucl. Med.*, 2000, **41**, 1271.

(91) E. Sailerova, M.V. Billinghurst, *Appl. Radiat. Isot.*, 2003, **58**, 353.

(92) B.T. Hsieh, A.P. Callahan, A.L. Beets, G. Ting, F.F. (Russ) Knapp Jr., *Appl. Radiat. Isot.*, 1996, **47**, 23.

(93) J.H. Lawrence, L.W. Tuttle, K.G. Scott, *J. Clin. Invest.*, 1940, **19**, 267.

(94) E.K.J. Pauwels, M.P.M. Stokkel, *Q. J. Nucl. Med.*, 2001, **45**, 18.

(95) F. Hosain, R.P. Spencer, *Semin. Nucl. Med.*, 1992, **22**, 11.

(96) L. Mathieu, P. Chevalier, G. Galy, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1979, **20**, 725.

(97) V.J. Lewington, *Nucl. Med. Com.*, 2002, **23**, 833.

(98) K. Kothari, M.R.A. Pillai, P.R. Unni, H.H. Shimpi, O.P.D. Noronha, A.M. Samuel, *Appl. Radiat. Isot.*, 1999, **51**, 51.

(99) S. Banerjee, G. Samuel, K. Kothari, P.R. Unni, H.D. Sarma, M.R.A. Pillai, *Nucl. Med. Biol.*, 2001, **28**, 205.

(100) J.M.H. de Klerk, B.A. Zonnenberg, G.B. Blijham, A.D. van het Schip, A. Hoekstra, S.H. Han, J.M.S.P, Quirijnen, A. van Dijk, P.P. van Rijk, *Anticancer Res.*, 1997, **17**, 1773.

(101) N.O. Kuçuk, E. Ibis, G. Aras, S. Baltaci, G. Özalp, Y. Bedük, N. Canakci, A. Soylu, *Ann. Nucl. Med.*, 2000, **14**, 239.

(102) S.H. Han, J.M.H. de Klerk, B.A. Zonnenberg, S. Tan, P.P. van Rijk, *Q. J. Nucl. Med.*, 2001, **45**, 84.

(103) A. Piffanelli, A. Dafermou, M. Giganti, P. Colamussi, C. Pizzocaro, M. Bestagno, *Q. J. Nucl. Med.*, 2001, **45**, 100.

(104) J.M.S.P. Quirijnen, S.H. Han, B.A. Zonnenberg, J.M.H. de Klerk, A.D. van het Schip, A. van Dijk, H.F.J. ten Kroode, G.H. Blijham, P.P. van Rijk, *J. Nucl. Med.*, 1996, **37**, 1511.

(105) A. Dafermou, P. Colamussi, M. Giganti, C. Cittandi, M. Bestagno, A. Piffanelli, *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001, **28**, 788.

(106) S.H. Han, J.M.H. de Klerk, S. Tan, A.D. van het Schip, B.H. Dersen, A. van Dijk, C.L.J.J. Kruitwagen, G.H. Blijham, P.P. van Rijk, B.A. Zonnenberg, *J. Nucl. Med.*, 2002, **43**, 1150.

(107) R. Sciuto, A. Festa, R. Pasqualoni, A. Semprebene, S. Rea, S. Bergomi, C.L. Maini, *Breast Cancer Res. Tr.*, 2001, **66**, 101.

(108) H. Palmedo, H. Bender, C. Dierke-Dzierzon, U.M. Carl, J. Risse, D. Krebs, H.J. Biersack, *Clin. Nucl. Med.*, 1999, **24**, 643.

(109) P. Berghammer, R. Obwegeser, H. Sinzinger, *The Breast*, 2001, **10**, 184.

(110) H. Palmedo, F. Grünwald, U. Wagner, S. Köhler, D. Krebs, H.J. Biersack, *Clin. Nucl. Med.*, 1998, **23**, 501.

(111) E.J. Sawyer, A.M. Cassoni, W. Waddington, J.B. Bomanji, T.W.R. Briggs, *Brit. J. Radiol.*, 1999, **72**, 1225.

(112) K. Liepe, J. Kropp, R. Hliscs, W.-G. Franke, *Clin. Nucl. Med.*, 2000, **25**, 901.

(113) R.P. Spencer, *Clin. Nucl. Med.*, 2000, **25**, 405.

(114) W. Brenner, W.U. Kampen, C. von Forstner, C. Brümmer, M. Zuhayra, C. Muhle, N. Czech, E. Henze, *J. Nucl. Med.*, 2001, **42**, 1545.

(115) J.M. O'Sullivan, V.R. McCready, G. Flux, A.R. Norman, F.M. Buffa, S. Chittenden, M. Guy, K. Pomeroy, G. Cook, J. Gadd, J. Treleaven, A. Al-Deen, A. Horwich, R.A. Huddart, D.P. Dearnaley, *Brit. J. Cancer*, 2002, **86**, 1715.

(116) W.Y. Lin, C.P. Lin, S.J. Yeh, B.T. Hsieh, Z.T. Tsai, G. Ting, T.C. Yen, S.J. Wang, F.F. Knapp Jr., M.G. Stabin, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1997, **24**, 590.

(117) H.R. Maxon III, L.E. Schroder, L.C. Washburn, S.R. Thomas, R.C. Samaratunga, D. Biniakiewicz, J.S. Moulton, D. Cummings, G.J. Ehrhardt, V. Morris, *J. Nucl. Med.*, 1998, **39**, 659.

(118) K. Hashimoto, *Appl. Radiat. Isot.*, 1998, **49**, 351.

(119) K. Liepe, J. Kropp, R. Runge, J. Kotzerke, *Br. J. Cancer*, 2003, **89**, 625.

(120) S. Li, J. Liu, H. Zhang, M. Tian, J. Wang, X. Zheng, *Clin. Nucl. Med.*, 2001, **26**, 919.

(121) H. Palmedo, S. Guhlke, H. Bender, J. Sartor, G. Schoeneich, J. Risse, F. Grünwald, F.F. (Russ) Knapp Jr., H.-J. Biersack, *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000, **27**, 123.

(122) K. Liepe, W.G. Franke, J. Kropp, R. Koch, R. Runge, R. Hliscs, *Nuklearmedizin*, 2000, **39**, 146.

(123) W.Y. Lin, J.F. Hsieh, C.P. Lin, B.T. Hsieh, G. Ting, S.J. Wang, F.F. Knapp Jr., *Nucl. Med. Biol.*, 1999, **26**, 455.

(124) E.S. Verdera, J. Gaudiano, A. Leon, G. Marinez, A. Robles, E. Savio, E. Leon, D.W. McPherson, F.F. (Russ) Knapp Jr., *Radiochim. Acta*, 1997, **79**, 113.

(125) R.C. Elder, J. Yuan, B. Helmer, D. Pipes, K. Deutsch, E. Deutsch, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 3055.

(126) M. Koudelkova, V. Jedinakova-Krizova, *J. Chromatogr. A*, 2003, **990**, 317.

(127) B.T. Hsieh, J.F. Hsieh, S.C. Tsai, W.Y. Lin, S.J. Wang, G. Ting, *Nucl. Med. Biol.*, 1999, **26**, 973.

(128) K. Hashimoto, S. Bagiawati, M. Izumo, K. Kobayashi, *Appl. Radiat. Isot.*, 1996, **47**, 195.

(129) S.J. Oh, K.S. Won, D.H. Moon, J.H. Cheon, H.6J. Ha, J.M. Jeong, H.K. Lee, *Nucl. Med. Com.*, 2002, **23**, 75.

(130) K. Hashimoto, *Appl. Radiat. Isot.*, 1999, **51**, 307.

(131) K. Kothari, G. Samuel, S. Banerjee, P.R. Unni, H.D. Sarma, P.R. Chaudhari, T.P. Unnikrishnan, M.R.A. Pillai, *Nucl. Med. Biol.*, 2001, **28**, 701.

(132) E.C. Lisic, M. Phillips, D. Ensor, K.L. Nash, A. Beets, F.F. Knapp Jr., *Nucl. Med. Biol.*, 2001, **28**, 419.

(133) C. Arteaga de Murphy, G. Ferro-Flores, M. Pedraza-Lopez, L. Melendez-Alafort, B. Y. Croft, F. de Mari Ramirez, J. Padilla, *Appl. Radiat. Isot.*, 2001, **54**, 435.

(134) I. Pirmettis, G.S. Limouris, P. Bouziotis, M. Papadopoulos, F.F. Knapp Jr., E. Chiotellis, *Radiochim. Acta*, 2001, **89**, 115.

(135) P.J. Blower, A.S.K. Lam, M.J. O'Doherty, A.G. Kettle, A.J. Coakley, F.F. Knapp Jr., *Eur. J. Nucl. Med.*, 1998, **25**, 613.

(136) P.J. Blower, A.G. Kettle, M.J. O'Doherty, A.J. Coakley, F.F. Knapp Jr., *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000, **27**, 1405.

(137) J. Singh, A.K. Powell, S.E.M. Clarke, P.J. Blower, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 1115.)

(138) M.A. Cleaves, *Med. Rec.*, 1903, **64**, 601.

(139) T.E. Wheldon, *Int. J. Radiat. Biol.*, 1994, **65**, 109.

(140) E. Dadachova, B. Bouzahzah, L.S. Zuckier, R.G. Pestell, *Nucl. Med. Biol.*, 2002, **29**, 13.

(141) C. Bolzati, A. Boschi, L. Uccelli, A. Duatti, R. Franceschini, A. Piffanelli, *Nucl. Med. Biol.*, 2000, **27**, 309.

(142) M.M. Bisunadan, P.J. Blower, S.E.M. Clarke, J.Singh, M.J. Went, *Appl. Radiat. Isot.*, 1991, **42**, 167.

(143) P.J. Blower, J. Singh, S.E.M. Clarke, M.M. Bisunadan, M.J. Went, *J. Nucl. Med.*, 1990, **31**, 768.

(144) E. Dadachova, J. Chapman, *Nucl. Med. Com.*, 1998, **19**, 173.

(145) K. Kothari, D. Satpati, A. Mukherjee, H.D. Sarma, M. Venkatesh, M.R.A. Pillai, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, 2002, **45**, 675.

(146) F.H.J. Figge, G.S. Weiland, L.O.J. Manganiello, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, **68**, 640.

(147) S. Banerjee, T. Das, G. Samuel, H.D. Sarma, M. Venkatesh, M.R.A. Pillai, *Nucl. Med. Com.*, 2001, **22**, 1101.

(148) S. Askienazy, B. Turak, M.L. Piketty, C. Munari, M.O. Habert, R. Lebtahi, A. Dilouya, J.P. Chodkievicz, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1990, **16**, S143.

(149) J.R. Moringlane, C. Alexander, C.-M. Kirsch, *Minim. Invas. Neurosurg.*, 2001, **44**, 218.

(150) F.D. Chen, B.T. Hsieh, H.E. Wang, Y.H. Ou, W.K. Wang, J. Whang-Peng, R.S. Liu, F.F. Knapp Jr., S.H. Yen, *Nucl. Med. Biol.*, 2001, **28**, 835.

(151) J.M. Jeong, Y.J. Lee, E.H. Kim, Y.S. Chang, Y.J. Kim, M. Son, D.S. Lee, J.K. Chung, M.C. Lee, *Appl. Radiat. Isot.*, 2003, **58**, 551.

(152) M.A. Davis, M. Chinol, *J. Nucl. Med.*, 1989, **30**, 1047.

(153) M.T. Ercan, in *Microsphres, Microcapsules and Liposomes*, Archady R. Ed., Citus Books, London, 1999, 283 ; M.T. Ercan, in *Microsphres, Microcapsules and Liposomes*, Archady R. Ed., Citus Books, London, 1999, 313.

(154) U.O. Häfeli, W.K. Roberts, G.J. Pauer, S.K. Kraeft, R.M. Macklis, *Appl. Radiat. Isot.*, 2001, **54**, 869.

(155) G. Wunderlich, J. Pinkert, W.-G. Franke, in *Technetium, Rhenium and other metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGEditoriali Padova, 2002, **5**, 709.

(156) U.O. Häfeli, S. Casillas, D.W. Dietz, G.J. Pauer, L.A. Rybicki, S.D. Conzone, D.E. Day, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, **44**, 189.

(157) S.J. Wang, W.Y. Lin, M.N. Chen, B.T. Hsieh, L.H. Shen, Z.T. Tsai, G. Ting, F.F. (Russ) Knapp Jr., *Int. J. Radiat. Isot.*, 1996, **47**, 267.

(158) U. Häfeli, G. Pauer, S. Failing, G. Tapolsky, *J. Magn. Magn. Mater.*, 2001, **225**, 73.

(159) U. Häfeli, L.X. Tiefenauer, P.A. Schubiger, H.G. Weder, *Nucl. Med. Biol.*, 1991, **18**, 449.

(160) U. Häfeli, L. Tiefenauer, P.A. Schubiger, H.G. Weder, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, Cortina International-Verona Raven Press-New York, 1990, **3**, 643.

(161) A. Bao, W. Phillips, G. Negrete, R. Klipper, B. Goins, in *Technetium, Rhenium and other metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGEditoriali Padova, 2002, **6**, 381.

(162) D.Y. Chi, J.P. O'Neil, C.A. Anderson, M.J. Welch, J.A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 928.

(163) J.P. O'Neil, S.R. Wilson, J.A. Katzenellenbogen, *Inorg. Chem.*, 1994, **33**, 319.

(164) S. Top, A. Vessières, G. Jaouen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 453.

(165) S. Top, M. Elhafa, A. Vessières, J. Quivy, J. Vaissermann, D.W. Hughes, M.J. McGlinchey, J.P. Mornon, E. Thoreau, G. Jaouen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 8372.

(166) P. Morel, S. Top, A. Vessières, E. Stephan, I. Laïos, G. Leclercq, G. Jaouen, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 2001, **4**, 201.

(167) T. Uehara, M. Koike, H. Nakata, S. Miyamoto, S. Motoishi, K. Hashimoto, N. Oku, M. Nakayama, Y. Arano, *Nucl. Med. Biol.*, 2003, **30**, 327.

(168) J.P. DiZio, R. Fiaschi, A. Davison, A.G. Jones, J.A. Katzenellenbogen, *Bioconjugate Chem.*, 1992, **2**, 353.

(169) J.P. O'Neil, K.E. Carlson, C.J. Anderson, M.J. Welch, J.A. Katzenellenbogen, *Bioconjugate Chem.*, 1994, **5**, 182.

(170) S. Guhlke, A. Schaffland, P.O. Zamora, J. Sartor, D. Dieckmann, H. Bender, F.F. Knapp Jr., H.-J. Biersack, *Nucl. Med. Biol.*, 1998, **25**, 621.

(171) J. Fichna, A. Janecka, *Bioconjugate Chem.*, 2003, **14**, 3.

(172) J. Bartis, S. Liu, M.C. Ziegler, D.S. Edwards, in *Technetium, Rhenium and other metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGEditoriali Padova, 2002, **5**, 409.

(173) Y.M. Zhang, N. Liu, Z.H. Zhu, M. Rusckowski, D.J. Hnatowich, *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000, **27**, 1700.

(174) P.A. Schubiger, E. Garcia Garayoa, I. Novak-Hofer, in *Technetium, Rhenium and other metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGEditoriali Padova, 2002, **6**, 285.

(175) H. Gali, T.J. Hoffman, G.L. Sieckman, N.K. Owen, K.V. Katti, W.A. Volkert, *Bioconjugate Chem.*, 2001, **12**, 354.

(176) K.K. Kothari, H. Gali, K.R. Prabhu, N. Pillarsetty, N.K. Owen, K.V. Katti, T.J. Hoffman, W.A. Volkert, *Nucl. Med. Biol.*, 2002, **29**, 83.

(177) H.-J. Pietzsch, S. Seifert, R. Syhre, F. Tisato, F. Refosco, P. Leibnitz, H. Spies, *Bioconjugate Chem.*, 2003, **14**, 136.

(178) J.B. Arterburn, K.A. Hall, I.M. Fogarty, D.M. Goreham, J.C. Bryan, K.C. Ott, *Radiochim. Acta*, 1997, **79**, 119.

(179) J.B. Arterburn, I.M. Fogarty, K.A. Hall, K.C. Ott, J.C. Bryan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 2877.

(180) H. Bender, P.O. Zamora, B.A. Rhodes, S. Guhlke, H.-J. Biersack, *Anticancer Res.*, 1997, **17**, 1705.

(181) D.A. Podoloff, *Current Pharmaceutical Design*, 2002, **8**, 1809.

(182) L. Melendez-Alfort, G. Ferro-Flores, C. Arteaga-Murphy, M. Pedraza-Lopez, M.A. Gonzalez-Zavala, J.I. Tendilla, L. Garcia-Salinas ; *Int. J. Pharm.*, 1999, **182**, 165.

(183) A. Mushtaq, S. Pervez, I. Haider, *Radiochim. Acta*, 2000, **88**, 495.

(184) C. Arteaga de Murphy, M. Pedraza-Lopez, G. Ferro-Flores, E. Murphy-Stack, L. Chavez-Mercado, J.A. Ascencio, L. Garcia-Salinas, S. Hernandez-Guttierrez, *Nucl. Med. Biol.*, 2001, **28**, 319.

(185) P.O. Zamora, S. Guhlke, H. Bender, D. Diekmann, B.A. Rhodes, H.J. Biersack, F.F. Knapp Jr., *Int. J. Cancer*, 1996, **65**, 214.

(186) H.R. Maecke, A. Heppeler, B. Nock, in *Technetium, Rhenium and other metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGEditoriali Padova, 2002, **5**, 77.

(187) A.J. Fischman, J.W. Babich, H.W. Strauss, *J. Nucl. Med.*, 1993, **34**, 2253.

(188) A. Sfavy, M.B. Khazaeli, H. Qin, D.J. Buchsbaum, *Cancer*, 1997, **80**, 2354.

(189) C.B. Liu, G.Z. Liu, N. Liu, Y.M. Zhang, J. He, M. Rusckowski, D.J. Hnatowich, *Nucl. Med. Biol.*, 2003, **30**, 207.

(190) J.F. Chatal, P. Peltier, M. Bardies, A. Chetanneau, I. Resche, M. Mahe, B. Charbonnel, *Med. Nucl. I. Fonct. Met.*, 1993, **17**, 81.

(191) R.M. Macklis, B.M. Kinsey, A.I. Kassis, J.L. Ferrara, R.W. Atcher, J.J. Hines, C.N. Coleman, S.J. Adelstein, S.J. Burakoff, *Science*, 1988, **240**, 1024.

(192) G. Köhler, C. Milstein, *Nature*, 1975, **256**, 495.

(193) N. Iznaga-Escobar, *Appl. Radiat. Isot.*, 2001, **54**, 399.

(194) D.M. Goldenberg, *J. Nucl. Med.*, 2002, **43**, 693.

(195) A.R. Fritzberg, R.W. Berninger, S.W. Hadley, D.W. Wester, *Pharmaceutical. Res.*, 1988, **5**, 325.

(196) C.F. Mears, in Feeney R.E. and Whitaker J.R. (Eds.), *Protein Tailoring for Food and Medical Uses*, Marcel Dekker, New York, 1986.

(197) G.T. Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego USA, 1996.

(198) G.L. Griffiths, D.M. Goldenberg, A.L. Jones, H.J. Hansen, *Bioconjugate Chem.*, 1992, **3**, 91.

(199) A. Pèlegrin, F. Xavier, J. Barbet, J. Bartholeyns, D. Baty, F. Buchegger, J.F. Chatal, F. Dubief, D. Guerreau, A. Gruaz-Guyon, D. Lamotte, L. Leserman, J.P. Mach, B. Robert, J.C. Saccavini, J.L. Teillaud, I. Teulon, *Bull. Cancer*, 2000, **87**, 777.

(200) S. Ram, D.J. Buchsbaum, *Cancer*, 1994, **73**, 769.

(201) B.A. Rhodes, C.R. Lambert, M.J. Marek, F.F. Knapp Jr., E.B. Harvey, *Appl. Radiat. Isot.*, 1996, **47**, 7.

(202) A. Boschi, L. Uccelli, C. Bolzati, M. Marinelli, A. Duatti, in *Technetium, Rhenium and other metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGEditoriali Padova, 2002, **6**, 575.

(203) A.R. Fritzberg, J.L. Vanderheyden, A.C. Morgan, R.W. Schroff, P.G. Abrams, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, Cortina International-Verona Raven Press-New York, 1990, **3**, 615.

(204) J.L. Crudo, M.M. Edreira, E.R. Obenaus, M. Chinol, G. Paganelli, S.G. de Castiglia, *Int. J. Pharm.*, 2002, **248**, 173.

(205) R.W. Schroff, P.L. Weiden, J. Appelbaum, M.F. Fer, H. Breitz, J.-L. Vanderheyden, B.A. Ratliff, D. Fischer, D. Foisie, L.G. Hanelin, A.C. Morgan Jr., A.R. Fritzberg, P.G. Abrams, *Antibody Immunoconjugate Radiopharm.*, 1990, **3**, 99.

(206) C. Alexander, M. Holländer, W. Schmidt, C.-M. Kirsch, *Nuklearmedizin*, 2001, **40**, 207.

(207) E. Kievit, F.B. van Gog, H.M.M. Schlüper, G.A.M.S. van Dongen, H.M. Pinedo, E. Boven, *Nucl. Med. Biol.*, 1998, **25**, 37.

(208) R. Wang, C. Zhang, L. Yu, Y. Guo, Y. Bai, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, 2001, **44**, 437.

(209) A. Murray, M.S. Simms, D.P. Scholfield, R.M. Vincent, G. Denton, M.C. Bishop, M.R. Price, A.C. Perkins, *J. Nucl. Med.*, 2001, **42**, 726.

(210) S. Kinuya, K. Yokoyama, H. Tega, T. Hiramatsu, S. Konishi, W. Yamamoto, N. Shuke, T. Aburano, N. Watanabe, T. Takayama, T. Michigishi, N. Tonami, *Jpn. J. Cancer Res.*, 1998, **89**, 870.

(211) M. Gerretsen, G.W.M. Visser, M. Van Walsum, C.J.L.M. Meijer, G.B. Snow, G.A.M.S. van Dongen, *Cancer Res.*, 1993, **53**, 3524.

(212) F.B. van Gog, G.W.M. Visser, J.W.G. Stroomer, J.C. Roos, G.B. Snow, G.A.M.S. van Dongen, *Cancer*, 1997, **80**, 2360.

(213) C. Lou, Z.N. Chen, H.-J. Bian, J. Li, S.-B. Zhou, *World J. Gastroenterol.*, 2002, **8**, 69.

(214) N. Iznaga-Escobar, *Nucl. Med. Biol.*, 1998, **25**, 441.

(215) U. Seitz, B. Neumaier, G. Glatting, J. Kotzerke, D. Bunjes, S.N. Reske, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1999, **26**, 1265.

(216) S.N. Reske, D. Bunjes, I. Buchmann, U. Seitz, G. Glatting, B. Neumaier, J. Kotzerke, A. Buck, H. Martin, H. Döhner, L. Bergmann, *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001, **28**, 807.

(217) F.B. van Gog, R.H. Brakenhoff, M. Stigter-van Walsum, G.B. Snow, G.A.M.S. van Dongen, *Int. J. Cancer*, 1998, **77**, 13.

(218) E. Dadachova, A. Nakouzi, R.A. Bryan, A. Casadevall, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, *sous presse*.

(219) J.F. Chatal, P. Peltier, M. Bardies, A. Chetanneau, P. Thedrez, A. Faivre-Chauvet, J.F. Gestin, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1992, **19**, 205.

(220) G.J. Ehrhardt, D.E. Day, *Int. J. Radiat.Appl. Instrum., Part B Nucl. Med. Biol.*, 1987, **14**, 233.

(221) T.M. Behr, S. Memtsoudis, R.M. Sharkey, R.D. Blumenthal, R.M. Dunn, S. Gratz, *Int. J. Cancer*, 1998, **77**, 787.

(222) O.C. Boerman, F.G. van Schaijk, W.J.G. Oyen, F.H.M. Corstens, *J. Nucl. Med.*, 2003, **44**, 400.

(223) C.-H. Chang, R.M. Sharkey, E.A. Rossi, H. Karacay, W. McBride, H.J. Hansen, J.-F. Chatal, J. Barbet, D.M. Goldenberg, *Mol. Cancer Ther.*, 2002, **1**, 553.

(224) D.A. Goodwin, C.F. Meares, *Cancer*, 1997, **80**, 2675.

(225) G. Ferro-Flores, G. Pimentel-Gonzalez, M.A. Gonzalez-Zavala, C. Arteaga de Murphy, L. Melendez-Alafort, J.I. Tendilla, B.Y. Croft, *Nucl. Med. Biol.*, 1999, **26**, 57.

(226) W.H.A. Kuijpers, E.S. Bos, F.M. Kaspersen, G.H. Veeneman, C.A.A. van Boeckel, *Bioconjugate Chem.*, 1993, **4**, 94.

(227) G.A. Hawkins, R.P. McCabe, C. Kim, R. Subramanian, R. Bredehorst, G.A. Mc Cullers, C. Vogel, M.G. Hanna, N. Pomato, *Cancer Res.*, 1993, **53**, 2368.

(228) J.M. Le Doussal, A. Gruaz-Guyon, M. Martin, E. Gautherot, M. Delaage, J. Barbet, *Cancer Res.*, 1990, **50**, 3445.

(229) G. Paganelli, P. Magnani, F. Zito, E. Villa, F. Sudati, L. Lopalco, C. Rossetti, M. Malcovati, F. Chiolerio, E. Seccamani, G. Sicardi, F. Fazio, *Cancer Res.*, 1991, **51**, 5960.

(230) A. Gruaz-Guyon, J. Barbet, *Recent Res. Dev. Bioconj. Chem.*, 2002, **1**, 67.

(231) L. Morandeau, Thèse de doctorat, Université de Nantes, 2001.

(232) J.F. Gestin, A. Loussouarn, M. Bardies, E. Gautherot, A. Gruaz-Guyon, C. Saï-Maurel, J. Barbet, C. Curtet, J.F. Chatal, A. Faivre-Chauvet, *J. Nucl. Med.*, 2001, **42**, 146.

(233) H. Karacay, W.J. McBride, G.L. Griffiths, R.M. Sharkey, J. Barbet, H.J. Hansen, D.M. Goldenberg, *Bioconjugate Chem.*, 2000, **11**, 842.

(234) A. Gruaz-Guyon, J.M. Le Doussal, M. Delage, J. Barbet, European Patent Application n° 595743.

(235) E. Deutsch, J.W. Brodack, K.F. Deutsch, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1993, **20**, 1113.

(236) M.E. Siegel, H.J. Siegel, J.V. Luck Jr., *Semin. Nucl. Med.*, 1997, **27**, 364.

(237) C.A. Hoefnagel, S.E.M. Clarke, M. Fischer, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1999, **26**, 277.

(238) S. Gratz, D. Gobel, T.M. Behr, A. Herrmann, W. Becker, *J. Rheumatol.*, 1999, **26**, 1242.

(239) Z.N. Jahangier, J.D. Moolenburgh, J.W.G. Jacobs, H. Serdijn, J.W.J. Bijlsma, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2001, **19**, 417.

(240) L. Manil, P. Voisin, B. Aubert, D. Guerreau, P. Verrier, L. Lebègue, J.P. Wargies, M. Di Paola, Y. Barbier, F. Chossat, C.J. Menkes, J. Tebib, J.Y. Devaux, A. Kahan, *Nucl. Med. Com.*, 2001, **22**, 405.

(241) P. Venkatesan, S. Shortkroff, M.R. Zalutsky, C.B. Sledge, *Nucl. Med. Biol.*, 1990, **4**, 357.

(242) L. Rosenthall, in *Spencer RP ed., Therapy in nuclear medicine*, Grune & Stratton, New York, 1978, 147.

(243) M. Fischer, G. Mödder, *Nucl. Med. Com.*, 2002, **23**, 829.

(244) S. Rozeboom, U. Dorr, H. Bihl, *Nuklearmedizin*, 2001, **40**, 91.

(245) H. Palmedo, J.K. Rockstroh, M. Bangard, K. Schliefer, J. Risse, H.J. Biersack, *Radiology*, 2001, **221**, 256.

(246) S.J. Wang, W.Y. Lin, M.N. Chen, B.T. Hsieh, G. Ting, F.F. Knapp Jr., *Eur. J. Nucl. Med.*, 1995, **22**, 505.

(247) J.D. Zuckerman, C.B. Sledge, S. Shortkroff, P. Venkatesan, *Nucl. Med. Biol.*, 1987, **14**, 211.

(248) S.J. Wang, W.Y. Lin, M.N. Chen, J.T. Chen, W.L. Ho, B.T. Hsieh, H. Huang, L.H. Shen, G. Ting, F.F. Knapp Jr., *Nucl. Med. Biol.*, 2001, **28**, 727.

(249) K.G. Grillenberger, S. Glatz, S.N. Reske, *Nuklearmedizin*, 1997, **36**, 71.

(250) K. Kothari, S. Suresh, H.D. Sarma, V. Meera, M.R.A. Pillai, *Appl. Radiat. Isot.*, 2003, **58**, 463.

(251) C.Y. Shin, M. Son, J.I. Ko, M.Y. Jung, I.K. Lee, S.H. Kim, W.B. Kim, J.M. Jeong, Y.W. Song, *Arch. Pharm. Res.*, 2003, **26**, 168.

(252) S.J. Wang, W.Y. Lin, M.N. Chen, B.T. Hsieh, L.H. Shen, Z.T. Tsai, G. Ting, J.T. Chen, W.L. Ho, S. Mirzadeh, F.F. Knapp Jr., *Nucl. Med. Com.*, 1998, **19**, 427.

(253) H. Eltchaninoff, C. Tron, A. Cribier, *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 2003, **52**, 198.

(254) E. Charpentier, N. Danchin, C. Edlinger, J.P. Perrin, S. Baffert, F. Livinec, N. Jakobi-Rodrigues, D. Couturier, E. Fery-Lemonnier, *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 2003, **52**, 162.

(255) A. Gassmann, *Rœntgenstr.*, 1899, **2**, 199.

(256) J. Weinberger, F.F. Knapp, in *Waksman R., Ed. Vascular Brachytherapy. 2nd edn. Armonk, NY : Futura Publishing Co.*, 1999, 521.

(257) M. Wohlfrom, J. Kotzerke, J. Kamenz, M. Eble, B. Hess, J. Wöhrle, S.N. Reske, V. Hombach, H. Hanke, M. Höher, *Cardiovascular Research*, 2001, **49**, 169.

(258) I.A.J. Fife, *Nuc. Med. Com.*, 2002, **23**, 847.

(259) T. Das, S. Banerjee, G. Samuel, H.D. Sarma, N. Ramamoorthy, M.R.A. Pillai, *Nucl. Med. Com.*, 2000, **21**, 939.

(260) K. Fischer Dzoga, G.S. Dimitrievich, M.L. Griem, *Radiat. Res.*, 1984, **99**, 536.

(261) T.A. Fischell, B.K. Kharma, D.R. Fischell, *Circulation*, 1994, **90**, 2956.

(262) C.M. Gajdusek, H. Tian, S. London, D. Zhou, J. Rasey, M.R. Mayberg, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1996, **36**, 821.

(263) C. Hehrlein, C. Gollan, K. Dönges, *Circulation*, 1995, **92**, 1570.

(264) R. Waksman, K.A. Robinson, I.R. Crocker, *Circulation*, 1995, **92**, 1383.

(265) J.G. Wiedermann, C. Marboe, H. Amols, A. Schwartz, J. Weinberger, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, **25**, 1451.

(266) J.A. Condado, R. Waksman, O. Gurdiel, *Circulation*, 1997, **96**, 727.

(267) P.S. Teirstein, V. Massullo, S. Jani, *New Eng. J. Med.*, 1997, **336**, 1697.

(268) U.O. Häfeli, M.C. Warburton, U. Landau, *Biomaterials*, 1998, **19**, 925.

(269) J. Kotzerke, R. Gertler, I. Buchmann, R. Baur, V. Hombach, S.N. Reske, R. Voisard, *Atherosclerosis*, 2000, **152**, 35.

(270) H.I. Amols, L.E. Reinstein, J. Weinberger, *Med. Phys.*, 1996, **23**, 1783.

(271) J. Wiskirchen, H. Dittmann, R. Kehlbach, J. Vogel-Claussen, R. Gebert, B.H. Dohmen, W. Schöber, R. Bares, H.P. Rodemann, C.D. Claussen, S.H. Duda, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, **49**, 809.

(272) C.S. Wuu, P. Schiff, M.J. Maryanski, T. Liu, S. Borzillary, J. Weinberger, *Med. Phys.*, 2003, **30**, 132.

(273) J. Kotzerke, H. Hanke, M. Höher, *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000, **27**, 223.

(274) J. Kotzerke, H. Hanke, M. Höher, *Nucl. Med. Com.*, 2002, **23**, 843.

(275) W.-Y. Lin, J.-F. Hsieh, S.-C. Tsai, T.-C. Yen, S.J. Wang, F.F. Knapp Jr., *Nucl. Med. Biol.*, 2000, **27**, 83.

(276) J. Kotzerke, S. Fenchel, A. Guhlmann, *Nucl. Med. Com.*, 1998, **19**, 795.

(277) B.-T. Hsieh, J.-F. Hsieh, S.-H. Tsai, W.-Y. Lin, H.-T. Huang, G. Ting, S.-J. Wang, *Nucl. Med. Biol.*, 1999, **26**, 967.

(278) S.W. Park, M.K. Hong, D.H. Moon, S.J. Oh, C.W. Lee, J.J. Kim, S.J. Park, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, **38**, 631.

(279) K. Itoh, *Ann. Nucl. Med.*, 2001, **15**, 179.

(280) M. Rehling, L.E. Nielsen, J. Marqversen, *Nucl. Med. Com.*, 2001, **22**, 617.

(281) Ö Ugur, B. Caner, S. Cekirge, F. Balkanci, E.L. Ergu, L. Kostakoglu, *Investigative Radiology*, 1996, **31**, 497.

(282) S.J. Oh, D.H. Moon, H.J. Ha, S.W. Park, M.K. Hong, S.J. Park, T.H. Choi, S.M. Lim, C.W. Choi, F.F. (Russ) Knapp Jr., H.K. Lee, *Appl. Radiat. Isot.*, 2001, **54**, 419.

(283) T. Roberie, A.E. Hoberman, J. Selbin, *J. Coord. Chem.*, 1979, **9**, 79.

(284) J. Houben, H. Pohl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1907, **40**, 1303 ; J. Houben, K.M.L. Schutze, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1911, **44**, 3219.

(285) S. Kato, M. Mizuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1972, **45**, 3492.

(286) R.W. Bost, O.L. Shealy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 25.

(287) W. Thiel, R. Mayer, *J. Prakt. Chem.*, 1989, **331**, 243.

(288) A. Sudalai, S. Kanagasabapathy, B.C. Benicewicz, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 3213.

(289) S. Kato, T. Kato, *Int. J. Sulphur Chem.*, 1973, **8**, 437.

(290) C. Leriverend, P. Metzner, *Tet. Lett.*, 1994, **29**, 5229 ; D.F. Aycock, G.R. Jurch Jr., *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 569 ; R.S. Sukhai, L. Brandsma, *Synthesis*, 1979, **12**, 971 ; H. Westmijze, H. Kleijn, J. Meijer, P. Vermeer, *Synthesis*, 1979, **6**, 432 ; T. Katada, S. Tsuji, T. Sugiyama, S. Kato, M. Mizuta, *Chem. Lett.*, 1976, **5**, 441.

(291) C.A. McConnachie, E.I. Seidel, *Inorg. Chem.*, 1999, **38**, 964.

(292) H.D. Verkruijsse, L. Brandsma, *J. Organomet. Chem.*, 1987, **332**, 95.

(293) C. Furlani, M.L. Luciani, *Inorg. Chem.*, 1968, **7**, 1586.

(294) D.C. Fries, J.P. Fackler, *Chem. Com.*, 1971, 276.

(295) M. Bonamico, G. Dessy, *Ric. Sci.*, 1968, **38**, 1106.

(296) M. Maltese, *J.C.S. Dalton Trans.*, 1972, **23**, 2664.

(297) C.A. McConnachie, E.I. Stiefel, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 6144.

(298) F. Mévellec, A. Roucoux, N. Noiret, H. Patin, F. Tisato, G. Bandoli, *Inorg. Chem. Com.*, 1999, 230.

(299) F. Mévellec, F. Tisato, F. Refosco, A. Roucoux, N. Noiret, H. Patin, G. Bandoli, *Inorg. Chem.*, 2002, **41**, 598.

(300) J.P. Fackler Jr., D. Coucouvanis, J.A. Fetchin, W.C. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 2784 ; J.P. Fackler Jr., J.A. Fetchin, D.C. Fries, *J. Am ; Chem. Soc.*, 1972, **94**, 7323.

(301) M. Maltese, G. Zennaro, *J.C.S. Dalton Trans.*, 1977, **17**, 1601.

(302) F. Demaimay, A. Roucoux, N. Noiret, H. Patin, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **575**, 145.

(303) S.R. Fletcher, A.C. Skapski, *J. Chem. Soc. Dalton Trans. : Inorg. Chem.*, 1974, **5**, 486.

(304) G. Gattow, *Sulfur Reports*, 1993, **14**, 1.

(305) D.C. Young, WO 9604793, 1996.

(306) J.F. Rowbottom, G. Wilkinson, *J.C.S. Dalton*, 1972, 826.

(307) B. Noll, T. Kniess, M. Friebe, H. Spies, B. Johannsen, *Isotopenpraxis*, 1996, **32**, 21.

(308) J.R. Kirchoof, W.R. Heineman, E.A. Deutsch, *Inorg. Chem.*, 1987, **26**, 3108 ; J.R. Kirchoof, W.R. Heineman, E.A. Deutsch, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 3608 ;F. Refosco, U. Mazzi, J.R. Kirchoof, W.R. Heineman, E.A. Deutsch, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 4121.

(309) L. Helm, E.A. Deutsch, K. Deutsch, A. Merbach, *Helv. Chim. Acta*, 1992, **75**, 210 ; A. Roodt, J. Leipoldt, E.A. Deutsch, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 1080.

(310) A. Müller, M. Lemke, E. Kriekmeyer, H. Bögge, M. Penk, *Monat. Chem.*, 1993, **124**, 857.

(311) W. Hieber, W. Rhom, *Chem. Ber.*, 1969, **102**, 2787.

(312) V. Comazzi, A. Marchi, A. Duatti, R. Pasqualini, L. Magon, A. Bardy, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, Cortina International-Verona Raven Press-New York, 1990, **3**, 413.

(313) F. Mévellec, A. Roucoux, N. Noiret, A. Moisan, H. Patin, A. Duatti, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, 2003, **46**, 319.

(314) F. Demaimay, L. Dazord, A. Roucoux, N. Noiret, H. Patin, A. Moisan, *Nucl. Med. Biol.*, 1999, **26**, 225.

(315) F. Demaimay, L. Dazord, A. Roucoux, N. Noiret, H. Patin, A. Moisan, *Nucl. Med. Biol.*, 1997, **24**, 701 ; A. Moisan, V. Quillien, L. Dazord, R. Pasqualini, E. Bellande, V. Comazzi, P. Bourguet, *Fifth European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals*, Cambridge, England, 1993, 21-24 mars.

(316) T. Nicholson, J. Thornback, L. O'Connell, G. Morgan, A. Davison, A.G. Jones, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 89.

(317) A. Fletcher, D.J. Bill, I.A. Cliffe, E.A. Forster, D. Jones, Y. Reilly, *Br. J. Pharmacol.*, 1994, **112**, 91P ;

(318) V.W. Pike, J.A. McCarron, A.A. Lamertsmaa, S. Osman, C.J. Bench, P.M. Grasby, I.A. Cliffe, A. Fletcher, *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, **301**, R5-R7.

(319) D. Papagiannopoulou, I. Pirmettis, T. Maina, M. Pelecanou, A. Nikolopoulou, E. Chiotellis, C.P. Raptopoulou, A.T. Vlahos, A. Terzis, M. Papadopoulos, E. Chiotellis, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2001, **6**, 256.

(320) I. Heimbold, A. Drews, R. Syhre, M. Kretzschmar, H.J. Pietzsch, B. Johannsen, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2002, **29**, 82.

(321) A. Drews, H.J. Pietzsch, R. Syhre, S. Seifert, K. Varnäs, H. Hall, C. Halldin, W. Kraus, P. Karlsson, C. Johnsson, H. Spies, B. Johannsen, *Nucl. Med. Biol.*, 2002, **29**, 389.

(322) A. León, A. Rey, L. Mallo, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, E. León, M. Pagano, E. Manta, M. Incerti, C. Raptopoulou, A. Terzis, E. Chiotellis, *Nucl. Med. Biol.*, 2002, **29**, 217.

(323) B. Olivier, W. Soudijn, I. Van Wijngaarden, *Prog Drug Res.*, 1999, **52**, 103.

(324) F. Mévellec, R. Pasqualini, H. Patin, A. Roucoux, N. Noiret, « Complexes de technétium ou de rhénium, produits radiopharmaceutiques les contenant et leur préparation », 2003, FR2832408.

(325) R. Syhre, S. Seifert, H. Spies, A. Gupta, B. Johannsen, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1998, **25**, 793.

(326) B. Johannsen, R. Berger, P. Brust, H.J. Pietzsch, M. Scheunemann, S. Seifert, H. Spies, R. Syhre, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1997, **24**, 316 ; B. Johannsen, M. Scheunemann, H. Spies, P. Brust, J. Wober, R. Syhre, H.J. Pietzsch, *Nucl. Med. Biol.*, 1996, **23**, 429.

(327) M. Pelecanou, I.C. Pirmettis, B.A. Nock, M. Papadopoulos, E. Chiotellis, C.I. Stassinopoulou, *Inorg. Chim. Acta*, 1998, **281**, 148.

(328) R.D. Neirinckx, J.F. Burke, A.M. Forster, A.R. Andersen, NA. Lassen, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1988, **8**, S4.

(329) T. Kniess, H. Spies, W. Brandau, B. Johannsen, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, 1998, **41**, 605.

(330) E.F. Byrne, J.E. Smith, *Inorg. Chem.*, 1979, **18**, 1832 ; J.E. Smith, E.F. Byrne, F.A. Cotton, J.C. Sekutowski, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 5571.

(331) A. Zablotskaya, I. Segal, S. Germane, I. Shestakova, E. Lukevics, T. Kniess, H. Spies, *Appl. Organometal. Chem.*, 2002, **16**, 550.

(332) F. Wüst, D. Scheller, H. Spies, B. Johannsen, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1998, **6**, 789 ; F. Wüst, H. Spies, B. Johannsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**, 2729.

(333) A. Hoepping, P. Brust, R. Berger, P. Leibnitz, H. Spies, S. Machill, D. Scheller, B. Johannsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, **6**, 1663.

(334) M.B. Skaddan, F.R. Wüst, J.A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 8108.

(335) R.K. Hom, J.A. Katzenellenbogen, *Nucl. Med. Biol.*, 1997, **24**, 485.

(336) P. Bouziotis, I. Pirmettis, M. Pelecanou, C.P. Raptopoulou, A. Terzis, M. Papdopoulos, E. Chiotellis, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 3671.

(337) A. Davison, C. Orvig, H.S. Trop, M. Sohn, B.V. DePamphilis, A.G. Jones, *Inorg. Chem.*, 1980, **19**, 1988 ;

(338) F. Tisato, C. Bolzati, A. Duatti, G. Bandoli, F. Refosco, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 2042.

(339) G. Lente, X. Shan, I.A. Guzei, J.H. Espenson, *Inorg. Chem.*, 2000, **39**, 3572.

(340) J.A. Kanney, B.C. Noll, M. Rakowski DuBois, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 9878 ; J.A. Kanney, B.R. Jagirdar, B.C. Noll, M. Rakowski DuBois, *Organomet.*, 2003, **22**, 111.

(341) U. Mazzi, M. Nicolini, G. Bandoli, F. Refosco, F. Tisato, A. Moresco, A. Duatti, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, Cortina International-Verona Raven Press-New York, 1990, **3**, 39.

(342) C.E. Housecroft, *Coord. Chem. Rev.*, 1995, **146**, 191 ; E.C. Constable, C.E. Housecroft, *Coord. Chem. Rev.*, 1994, **131**, 153.

(343) M.F. Cerda, E. Mendez, J.S. Gancheff, C. Kremer, A.M. Castro Luna, *Inorg. Chem. Com.*, 2003, **6**, 189.

(344) C. Melian, C. Kremer, L. Suescun, A. Mombru, R. Mariezcurrena, E. Kremer, *Inorg. Chim. Acta.*, 2000, **306**, 70.

(345) G. Bandoli, A. Dolmella, T.I.A. Gerber, D. Luzipo, J.G.H. du Preez, *Inorg. Chim. Acta*, 2001, **325**, 215.

(346) S. Prakash, M.J. Went, P.J. Blower, *Nucl. Med. Biol.*, 1996, **23**, 543.

(347) V. Bertolasi, A. Marchi, L. Marvelli, R. Rossi, C. Bianchini, I. de los Rios, M. Peruzzini, *Inorg. Chim. Acta*, 2002, **327**, 140.

(348) V. Polyakov, V. Sharma, J.L. Dahlheimer, C.M. Pica, G.D. Luker, D. Piwnica-Worms, *Bioconjugate Chem.*, 2000, **11**, 762.

(349) P. Auzeloux, J. Papon, R. Pasqualini, J.C. Madelmont, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 1116.

(350) J.P. O'Neil, K.E. Carlson, C.J. Anderson, M.J. Welch, J.A. Katzenellenbogen, *Bioconjugate Chem.*, 1994, **5**, 182.

(351) S.K. Meegalla, K. Plössl, M. Kung, D.A. Stevenson, M. Mu, S. Kushner, L.M. Liable-Sands, A.L. Rheingold, H.F. Kung, *J. Med. Chem.*, 1998, **41**, 428.

(352) R.K. Hom, D.Y. Chi, J.A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 2624.

(353) R.C. Mease, C. Lambert, *Sem. Nucl. Med.*, 2001, **31**, 278.

(354) J.P. Fackler Jr., D. Coucouvanis, W.C. Seidel, R.C. Masek, W. Holloway, *Chem. Com.*, 1967, **18**, 924.

(355) A. Vogler, H. Kunkely, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 504.

(356) F. Mévellec, F. Demaimay, A. Roucoux, A. Moisan, N. Noiret, H. Patin, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, 1998, **41**, 863.

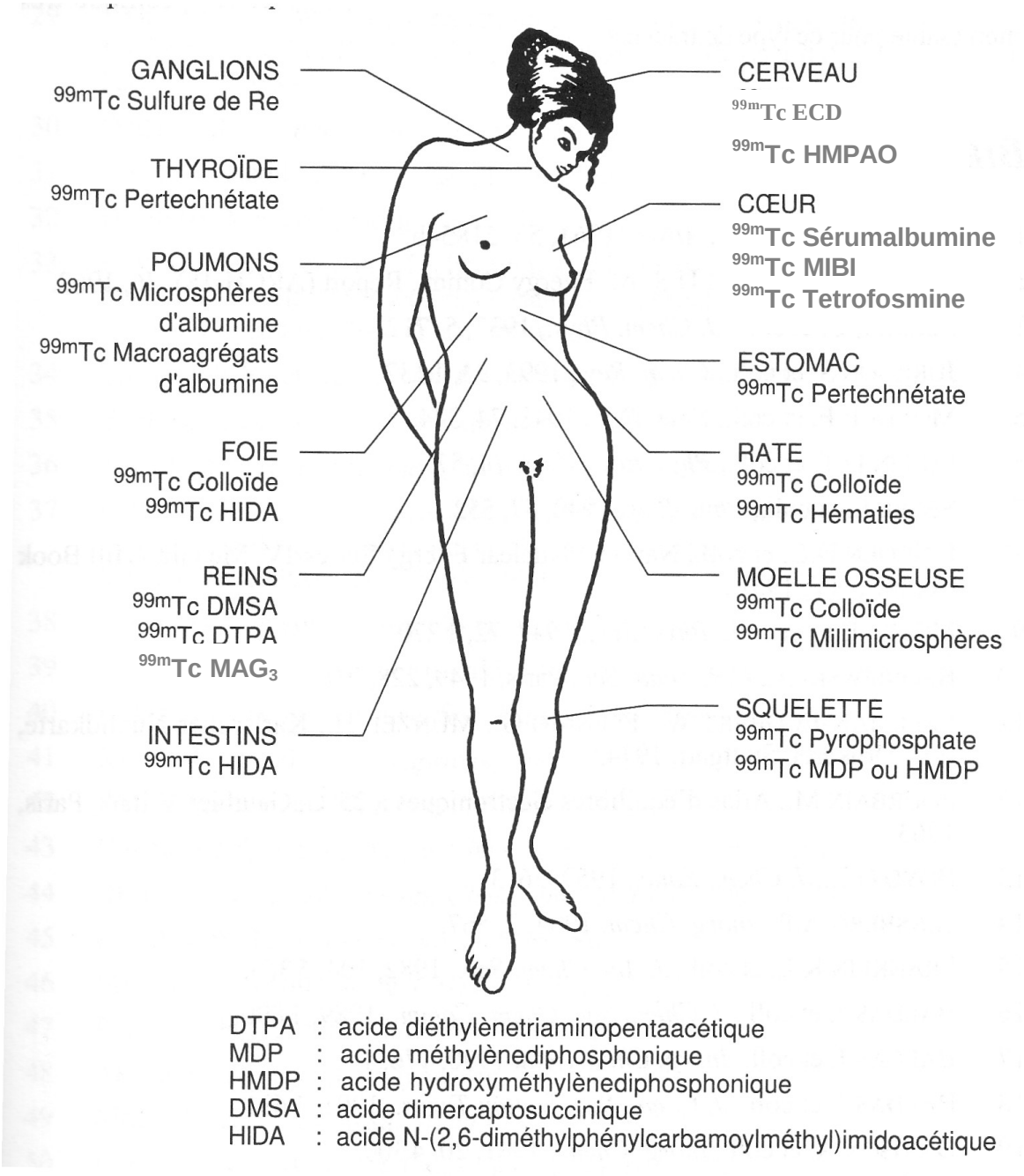
(357) E.I. Solomon, A.B.P. Lever, *Inorganic Electronic Structure and Spectroscopy*, J. Wiley and Sons Eds. New-York, 1999.

(358) B.E. Smart, *J. Fluorine Chem.*, 2001, **109**, 3.

(359) B. Johannsen, R. Syhre, *Radiochem. Radioanal. Letters*, 1978, **36**, 107 ; L.L.-Y. Hwang, N. Ronca, N.A. Solomon, J. Steigman, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1984, **35**, 825 ; F. Yurt, P. Unak, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 1997, **220**, 121.

A N N E X E S

Annexe 1



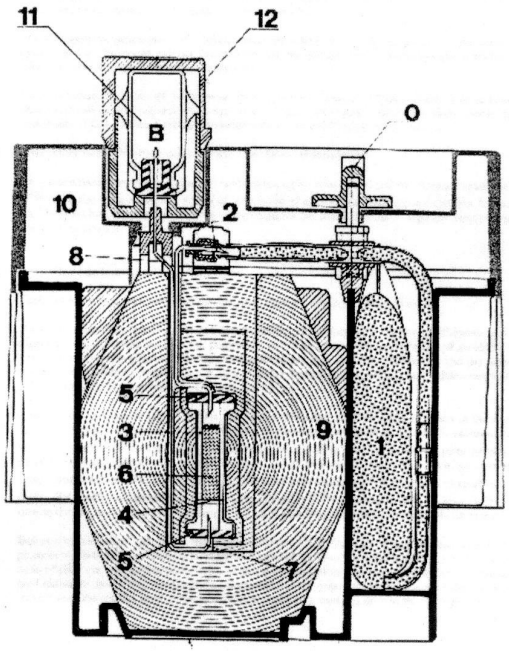
Principales applications des radiopharmaceutiques du ^{99m}Tc (©M. Comet, M. Vidal, *Radiopharmaceutiques, chimie des radiotraceurs et applications biologiques*, Presses Universitaires de Grenoble, 1998)

Annexe 2

Tableau 1 : Nucléides isotopes du technétium

Isotope	Période $T_{1/2}$		Emission	
			β en MeV	γ en keV
^{90}Tc	^{90m}Tc	5,0 s	β^+	γ
	^{90}Tc	7,9 s	β^+	γ
^{91}Tc	^{91m}Tc	3,35 s	β^+	γ
	^{91}Tc	3,14 min	β^+	γ 503, 2451, 1639
^{92}Tc		4,4 min	β^+ 4,2 , CE	γ 1510, 773, 329, 148
^{93}Tc	^{93m}Tc	43,5 min	CE 390	γ 2645
	^{93}Tc	2,7 h	β^+ 0,8	γ 1363, 1521, 1478
^{94}Tc	^{94m}Tc	53 min	β^+ 2,5	γ 871
	^{94}Tc	4,9h	β^+ 0,8	γ 871, 703, 850
^{95}Tc	^{95m}Tc	60 j	β^+, CE	γ 204, 582, 835
	^{95}Tc	20 h	CE	γ 766, 1074
^{96}Tc	^{96m}Tc	52 min	CE	γ 778, 1200
	^{96}Tc	4,3 j	CE	γ 778, 850, 813
^{97}Tc	^{97m}Tc	91 j		γ
	^{97}Tc	$2,6.10^6$ a	CE	
^{98}Tc		$4,2.10^6$ a	β^- 0,4	γ 745, 652
^{99}Tc	^{99m}Tc	6,0 h		γ 141
	^{99}Tc	$2,1.10^5$ a	β^- 0,3	
^{100}Tc		15,8 sec	β^- 3,4	γ 540, 591
^{101}Tc		14,2 min	β^- 1,3	γ 307, 545
^{102}Tc	^{102m}Tc	4,3 min	β^- 1,6 ; 3,2	γ 475, 631, 628
	^{102}Tc	5,3 sec	β^- 4,2	γ 475
^{103}Tc		50 sec	β^- 2,2	γ 136, 346, 210
^{104}Tc		18,2 min	β^- 2,4 ; 4,3	γ 358, 530, 884, 535
^{105}Tc		7,6 min	β^- 3,4	γ 143, 108, 159, 321
^{106}Tc		36 sec	β^-	γ 270, 522, 793, 721
^{107}Tc		21 sec	β^-	γ 103, 106, 177
^{108}Tc		5,0 sec	β^-	γ 242, 466, 708, 732
^{109}Tc		~ 1 sec	β^-	
^{110}Tc		0,83 sec	β^-	γ 241

Annexe 3



Générateur de ^{99m}Tc ELUMATIC III

(*Document CIS-bio International/Schering, Saclay, France*)

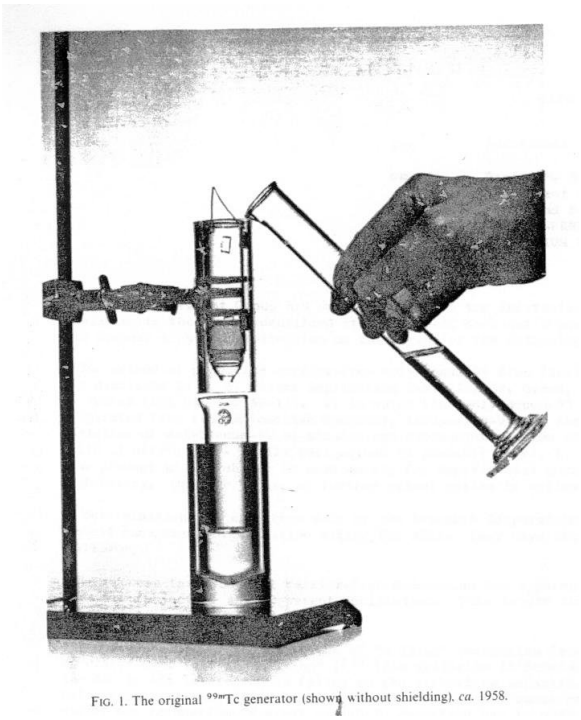


FIG. 1. The original ^{99m}Tc generator (shown without shielding). *ca.* 1958.

Générateur originel de ^{99m}Tc (sans blindage)

(P. Richards et coll. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1982, **33**, 793)

Annexe 4

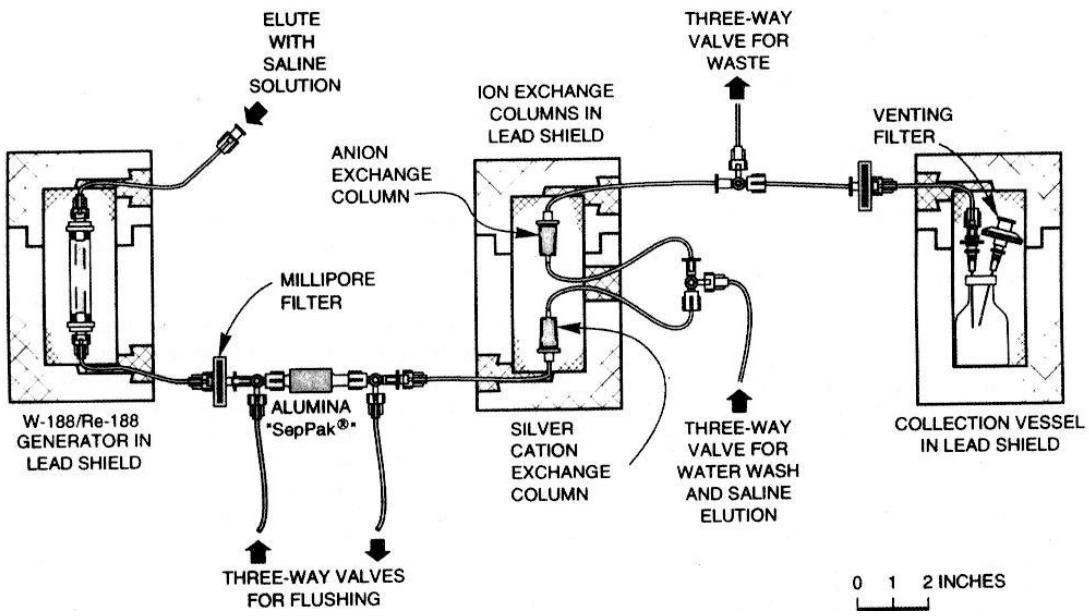
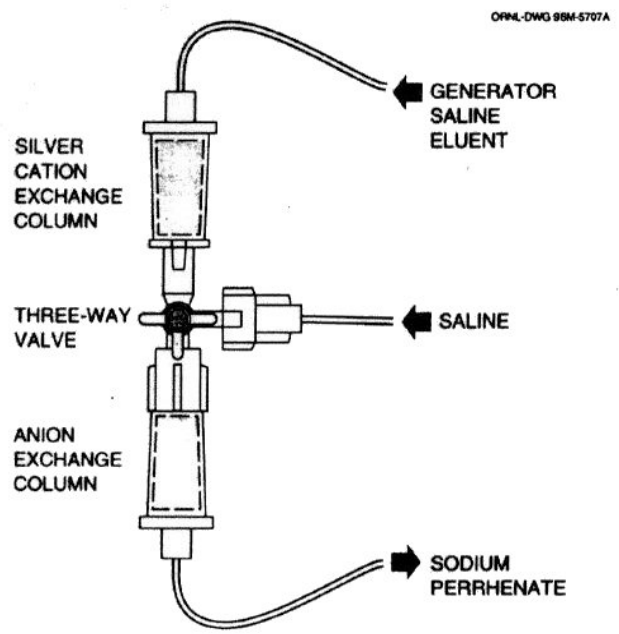


Schéma du générateur de ^{188}Re avec système de concentration

(©F.F. Knapp, *ORNL*, Oak Ridge, USA)



Le système de concentration (colonnes échangeuses d'ions)

(©F.F. Knapp, *ORNL*, Oak Ridge, USA)

Annexe 5

Table 1 : Données cristallographiques pour $[Re(4\text{-}MePhCS_3)_2(4\text{-}MePhCS_2)]$

Formule brute	$C_{24}H_{21}ReS_8$
Masse moléculaire	752,09
Système cristallin	triclinique
Groupe d'espace	P-1 (No. 2)
a (Å)	5,984 (1)
b (Å)	12,106 (2)
c (Å)	20,618 (4)
β (°)	92,87 (3)
Volume ($Å^3$)	1455,9 (5)
ρ **(calc.)** ($g.cm^{-3}$)	1,716
μ **(Mo Kα)** (cm^{-1})	4,76
Gamme 2θ (°)	$7,0° \leq 2\,\theta \leq 52,1°$
Nb. Réflections observées	2702
R_1[a], wR_2[b]	0,042 ; 0,089
GOF	0,805

[a] $R_1 = \Sigma\,(|\,|F_o|\,-\,|F_c|\,|) / \Sigma\,(|F_o|)$.

[b] $wR_2 = [\Sigma\,[\,w\,[\,|F_o|^2 - |F_c|^2]\,]^2 / \Sigma\,(w\,|F_o|^2)]^{1/2}$.

Table 2: Longueurs de liaisons (Å) et angles (°) sélectionnés pour $[Re(4\text{-}MePhCS_3)_2(4\text{-}MePhCS_2)]$

Re-S(1)	2,352 (3)	**S(1)-Re-S(2)**	88,8 (1)
Re_S(2)	2,221 (3)	**S(4)-Re-S(5)**	89,4 (1)
Re-S(4)	2,354 (3)	**S(7)-Re-S(8)**	67,6 (1)
Re-S(5)	2,226 (3)	**Re-S(2)-S(3)**	111,3 (2)
Re-S(7)	2,496 (4)	**Re-S(5)-S(6)**	110,0 (1)
Re-S(8)	2,500 (4)	**Re-S(1)-C(1)**	112,7 (4)
S(2)-S(3)	2,101 (4)	**Re-S(4)-C(2)**	111,0 (4)
S(5)-S(6)	2,119 (4)	**S(1)-C(1)-S(3)**	121,8 (6)
		S(4)-C(2)-S(6)	124,7 (7)
		S(7)-C(3)-S(8)	110,8 (9)

Annexe 6

Table 1 : Données cristallographiques pour [$^{99}Tc(PhCS_3)_2(Et_2NCS_2)$]

Formule brute	$C_{19}H_{20}NTcS_8$. C_2H_5OH
Masse moléculaire	662,90
Système cristallin	triclinique
Groupe d'espace	P-1 (No. 2)
a (Å)	9,913 (2)
b (Å)	10,414 (2)
c (Å)	14,912 (3)
β (°)	90,39 (3)
Volume (Å^3)	1364,0 (3)
Z	2
λ **(Mo Kα)** (Å)	0,71073
ρ **(calc.)** (g.cm^{-3})	1,614
μ **(Mo Kα)** (cm^{-1})	11,6
Gamme 2θ (°)	3,4° ≤ 2 θ≤ 26,0°
Nb. Réflections observées	4904
R_1[a], wR_2[b]	0,049 ; 0,12
GOF	1,201

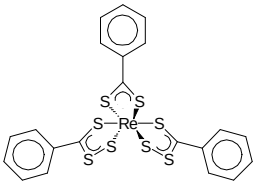
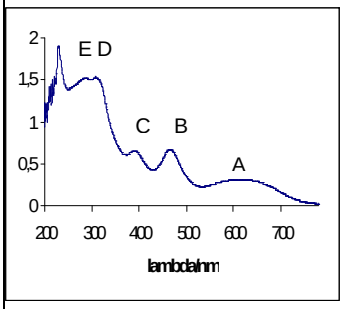
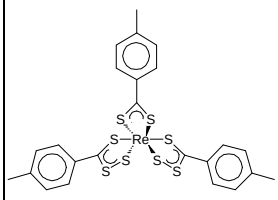
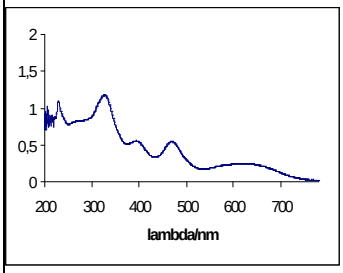
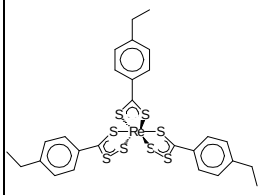
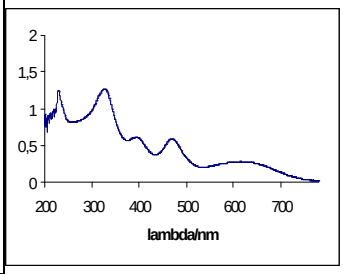
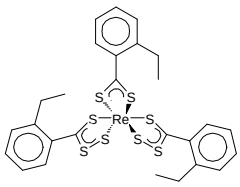
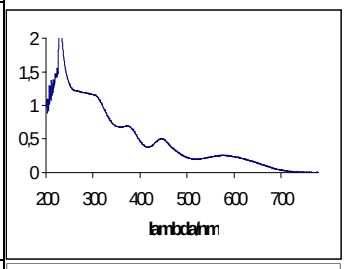
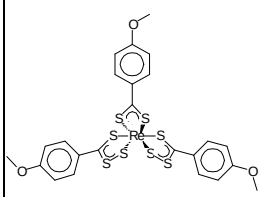
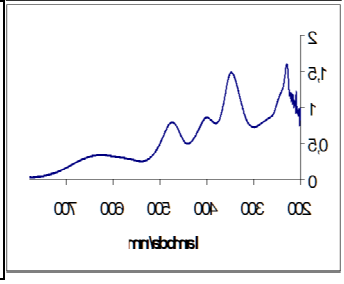
[a] $R_1 = \Sigma (I\ I\ \underline{F}_o\ I - I\ \underline{F}_c\ I\ I) / \Sigma (I\ \underline{F}_o\ I)$.

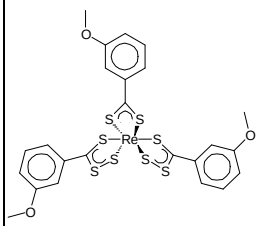
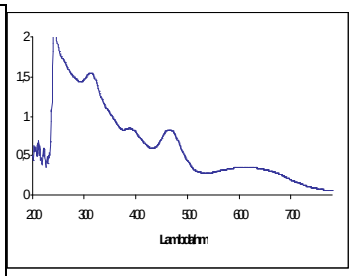
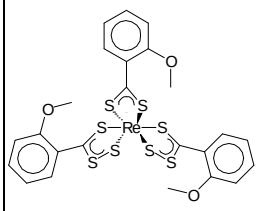
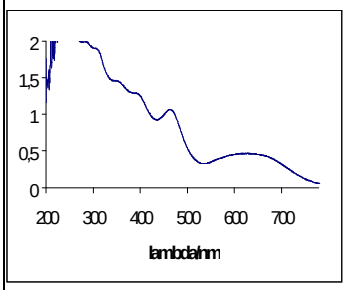
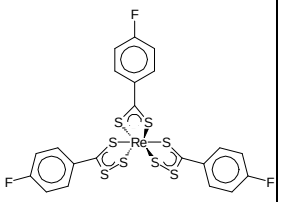
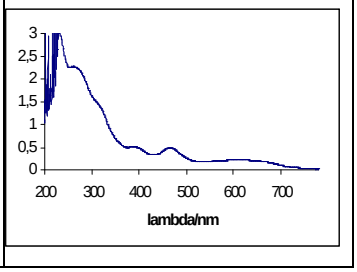
[b] $wR_2 = [\Sigma [\ \underline{w} [\ I\ \underline{F}_o\ I^2 - I\ \underline{F}_c\ I^2]\ ]^2 / \Sigma (\underline{w}\ I\ \underline{F}_o\ I^2)]^{1/2}$.

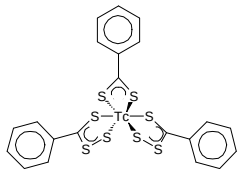
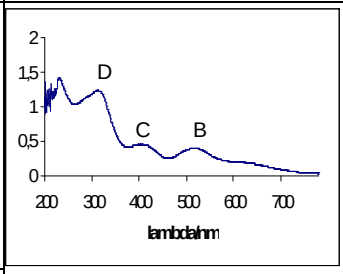
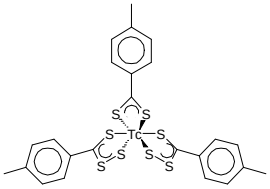
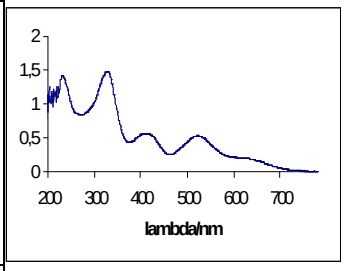
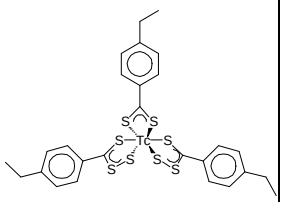
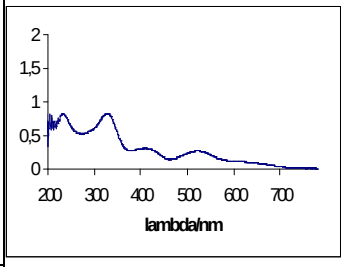
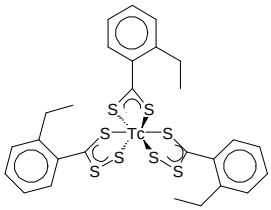
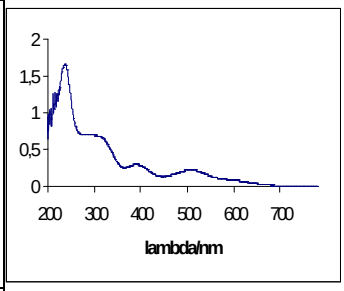
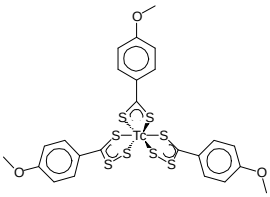
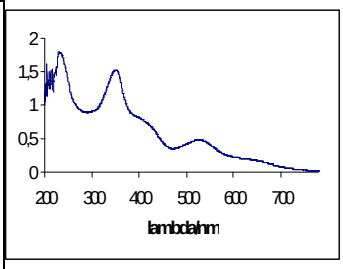
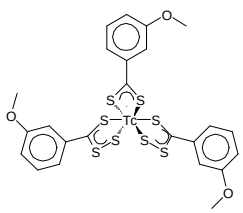
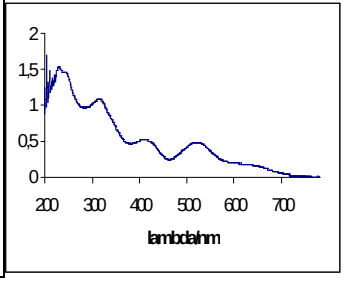
Table 2: Longueurs de liaisons (Å) et angles (°) sélectionnés pour [$^{99}Tc(PhCS_3)_2(Et_2NCS_2)$]

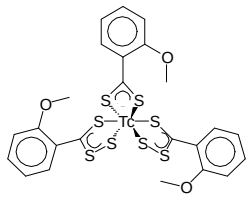
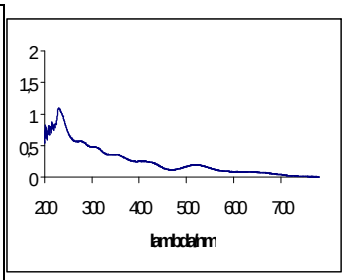
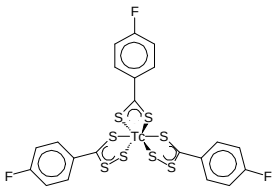
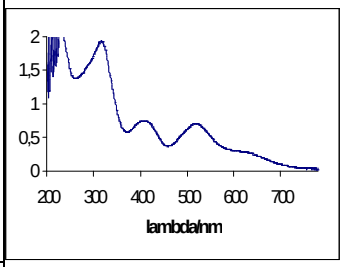
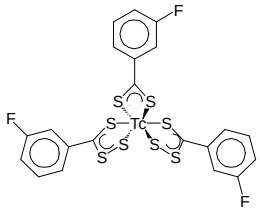
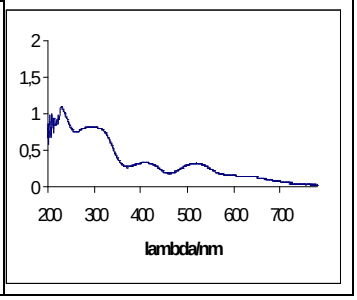
Tc-S(1)	2,344 (1)	**S(1)-Tc-S(2)**	89,45 (5)
Tc_S(2)	2,222 (2)	**S(4)-Tc-S(5)**	89,96 (5)
Tc-S(4)	2,346 (1)	**S(7)-Tc-S(8)**	69,00 (5)
Tc-S(5)	2,233 (1)	**Tc-S(2)-S(3)**	110,64 (6)
Tc-S(7)	2,508 (2)	**Tc-S(5)-S(6)**	110,12 (6)
Tc-S(8)	2,498 (2)	**Tc-S(1)-C(1)**	111,8 (2)
S(2)-S(3)	2,095 (2)	**Tc-S(4)-C(2)**	111,8 (2)
S(5)-S(6)	2,097 (2)	**S(1)-C(1)-S(3)**	122,9 (2)
		S(4)-C(2)-S(6)	123,1 (3)
		S(7)-C(3)-S(8)	112,3 (3)

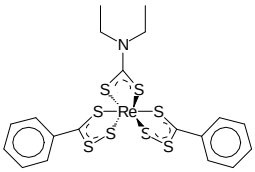
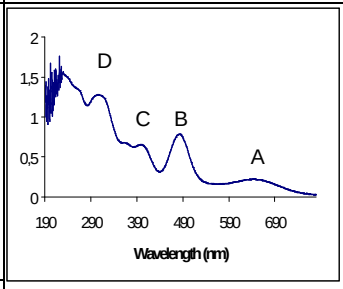
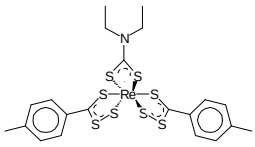
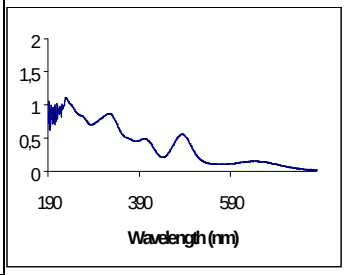
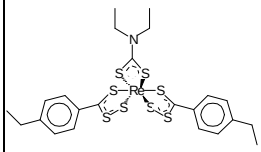
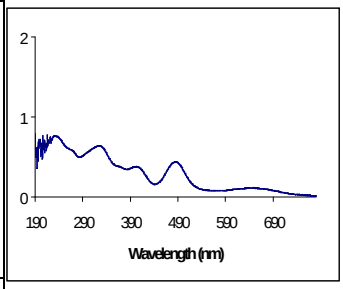
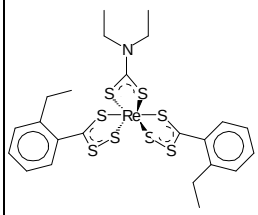
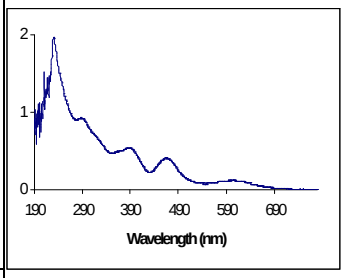
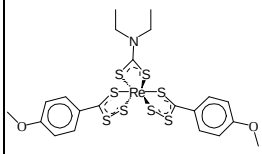
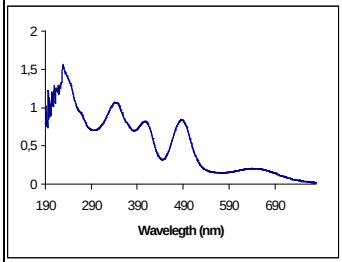
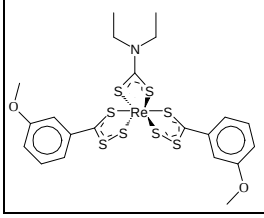
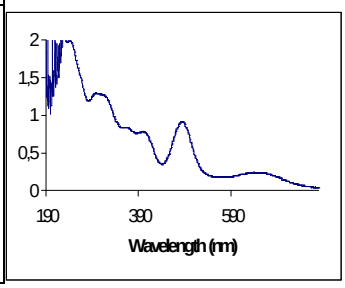
Annexe 7

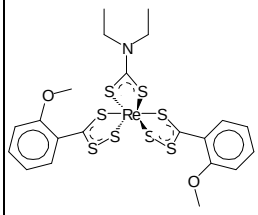
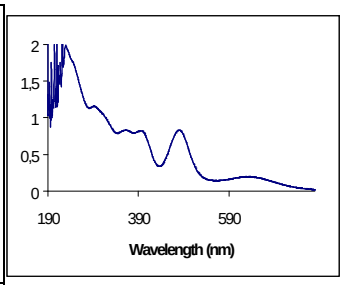
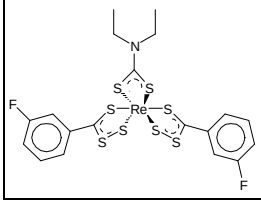
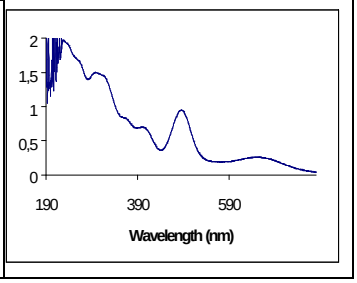
COMPLEXES	Band maximum position λ/nm [±2 nm] (E/cm^{-1})	Absorption (a.u.) [a/ cm^{-1}.M^{-1}]	Spectra
C1 	A_1 618 (16181) B_1 465 (21505) C_1 389 (25707) D_1 308 (32468) E_1 285 (35088)	0.315 [2.2*10^3] 0.674 [4.6*10^3] 0.652 [4.5*10^3] 1.530 [1.1*10^4] 1.521 [1.1*10^4]	
C2 	A_2 618 (16181) B_2 468 (21368) C_2 395 (25316) D_2 326 (30675)	0.243 [3.5*10^3] 0.548 [7.6*10^3] 0.556 [7.9*10^3] 1.175 [1.7*10^4]	
C3 	A_3 616 (16234) B_3 469 (21322) C_3 394 (25381) D_3 327 (30581)	0.283 [3.0*10^3] 0.588 [6.2*10^3] 0.613 [6.4*10^3] 1.268 [1.3*10^4]	
C4 	A_4 578 (17301) B_4 446 (22422) C_4 371 (26954)	0.253 [5.2*10^3] 0.499 [1.0*10^4] 0.692 [1.4*10^4]	
C7 	A_7 623 (16051) B_7 474 (21097) C_7 398 (25126) D_7 348 (28736)	0.340 [7.8*10^3] 0.795 [1.8*10^4] 0.863 [2.0*10^4] 1.489 [3.4*10^4]	

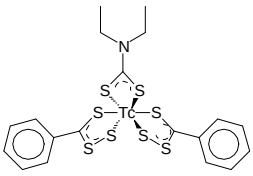
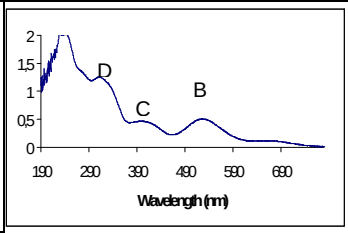
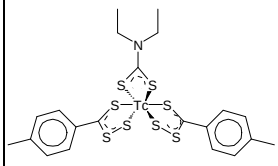
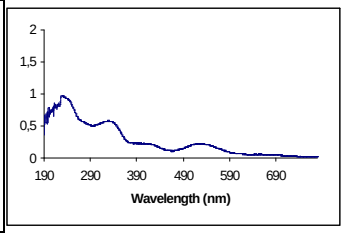
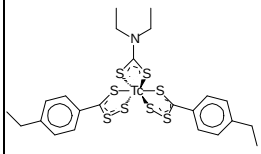
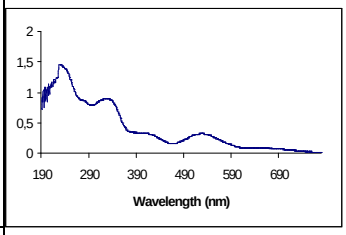
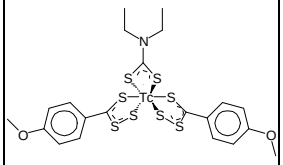
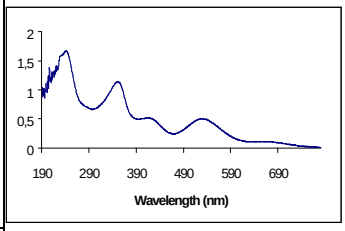
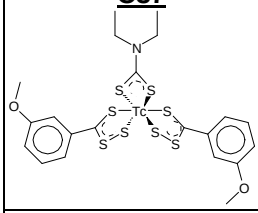
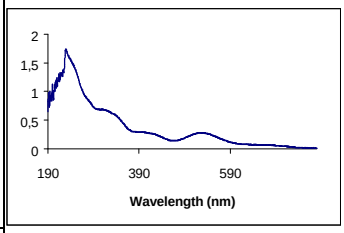
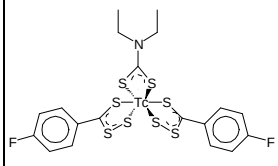
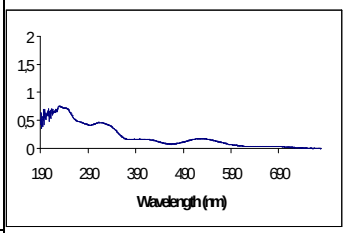
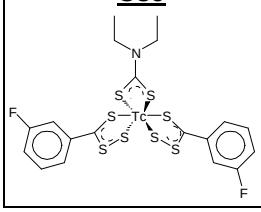
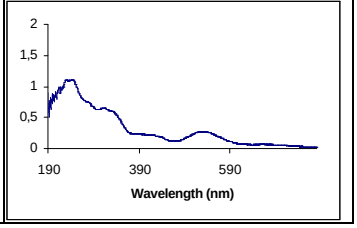
C8 	A_8 612 (16340) B_8 465 (21505) C_8 388 (25773) D_8 313 (31949)	1.544 [$4.4*10^3$] 0.829 [$1.1*10^4$] 0.845 [$1.1*10^4$] 1.544 [$2.0*10^4$]	
C9 	A_9 629 (15898) B_9 465 (21505) C_9 390 (25641) D_9 351 (28490) E_9 283 (35336)	0.531 [$6.9*10^3$] 1.153 [$1.5*10^4$] 1.373 [$1.9*10^4$] 1.564 [$2.1*10^4$] 2.069 [$2.8*10^4$]	
C10 	A_{10} 609 (16420) B_{10} 465 (21505) C_{10} 387 (25840)	0.227 [$7.6*10^2$] 0.490 [$1.6*10^3$] 0.514 [$1.7*10^3$]	

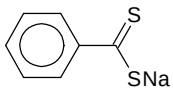
COMPLEXES	Band maximum position λ/nm [± 2 nm] | (E/cm^{-1})	Absorption (a.u.) [a/ cm^{-1}.M^{-1}]	Spectra
C13 	B_{13} 517 (19342) C_{13} 400 (25000) D_{13} 312 (32051)	0.404 [1.3*10^4] 0.454 [1.5*10^4] 1.235 [4.7*10^4]	
C14 	B_{14} 524 (19084) C_{14} 411 (24331) D_{14} 328 (30488)	0.532 [5.6*10^3] 0.569 [6.0*10^3] 1.488 [1.6*10^4]	
C15 	B_{15} 524 (19083) C_{15} 408 (24510) D_{15} 327 (30581)	0.276 [3.0*10^4] 0.314 [3.4*10^4] 0.829 [9.4*10^4]	
C16 	B_{16} 509 (19646) C_{16} 388 (25773)	0.224 [5.0*10^3] 0.301 [6.6*10^3]	
C17 	B_{17} 528 (18939) D_{17} 350 (28571)	0.484 [2.6*10^4] 1.530 [8.3*10^4]	
C18 	B_{18} 520 (19231) C_{18} 410 (24390) D_{18} 315 (31746)	0.489 [2.3*10^4] 0.522 [2.5*10^4] 1.088 [5.3*10^4]	

C19 	B_{19} 517 (19342) C_{19} 413 (24213) D_{19} 307 (32600)	0.200 [$4.7*10^2$] 0.252 [$6.0*10^2$] 0.481 [$1.1*10^3$]	
C20 	B_{20} 519 (19268) C_{20} 408 (24510) D_{20} 316 (31646)	0.702 [$1.4*10^4$] 0.748 [$1.5*10^4$] 1.928 [$4.0*10^4$]	
C21 	B_{21} 519 (19268) C_{21} 409 (24450) D_{21} 309 (32362)	0.331 [$8.8*10^3$] 0.338 [$8.9*10^3$] 0.810 [$2.2*10^4$]	

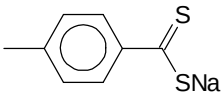
COMPLEXES	Band maximum position λ/nm [±2 nm] (E/cm^{-1})	Absorption (a.u.) [a/ cm^{-1}.M^{-1}]	Spectra
C22 	A_{22} 639 (15658) B_{22} 483 (20711) C_{22} 398 (25136) D_{22} 301 (33204)	0.223 [3.8*10^3] 0.787 [1.3*10^4] 0.655 [1.1*10^4] 1.278 [2.2*10^4]	
C23 	A_{23} 639 (15645) B_{23} 484 (20683) C_{23} 400 (25011) D_{23} 326 (30659)	0.151 [2.6*10^3] 0.558 [9.7*10^3] 0.490 [8.5*10^3] 0.871 [1.5*10^4]	
C24 	A_{24} 639 (15658) B_{24} 485 (20640) C_{24} 402 (24907) D_{24} 323 (30943)	0.114 [2.0*10^3] 0.440 [7.7*10^3] 0.381 [6.7*10^4] 0.643 [1.1*10^4]	
C25 	A_{25} 603 (16598) B_{25} 464 (21544) C_{25} 388 (25718) D_{25} 287 (34904)	0.116 [3.4*10^3] 0.408 [1.2*10^4] 0.540 [1.6*10^4] 0.924 [2.8*10^4]	
C28 	A_{28} 640 (15617) B_{28} 487 (20547) C_{28} 407 (24560) D_{28} 343 (29183)	0.210 [4.0*10^3] 0.842 [1.6*10^4] 0.824 [1.6*10^4] 1.072 [2.0*10^4]	
C29 	A_{29} 640 (15625) B_{29} 484 (20647) C_{29} 401 (24948) D_{29} 300 (33389)	0.242 [4.5*10^3] 0.915 [1.5*10^4] 0.781 [1.4*10^4] 1.295 [2.4*10^4]	

C30 	A_{30} 629 (15889) B_{30} 480 (20822) C_{30} 395 (25316) D_{30} 293 (34173)	0.197 [3.9*10^3] 0.829 [1.6*10^4] 0.821 [1.6*10^4] 1.158 [2.4*10^4]	
C32 	A_{32} 649 (15408) B_{32} 486 (20576) C_{32} 401 (24969) D_{32} 299 (33408)	0.261 [4.8*10^3] 0.950 [1.3*10^4] 0.701 [1.8*10^4] 1.501 [2.8*10^4]	

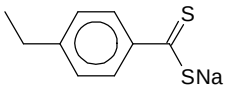
COMPLEXES	Band maximum position λ/nm [±2 nm] (E/cm^{-1})	Absorption (a.u.) [a/ cm^{-1}.M^{-1}]	Spectra
C33 	B_{33} 525 (19036) C_{33} 401 (24922) D_{33} 313 (31966)	0.510 [2.1*10^4] 0.468 [8.0*10^3] 1.254 [8.6*10^3]	
C34 	B_{34} 526 (19018) C_{34} 394 (25359) D_{34} 323 (30943)	0.226 [2.1*10^3] 0.235 [2.1*10^3] 0.569 [5.3*10^3]	
C35 	B_{35} 526 (19029) C_{35} 396 (25268) D_{35} 324 (30840)	0.326 [5.7*10^3] 0.339 [5.8*10^3] 0.904 [1.8*10^4]	
C36 	B_{36} 530 (18874) C_{36} 413 (24194) D_{36} 351 (28504)	0.501 [1.0*10^4] 0.520 [1.0*10^4] 1.143 [2.3*10^4]	
C37 	B_{37} 526 (19029) D_{37} 385 (25974)	0.281 [4.8*10^3] 0.291 [5.1*10^3]	
C38 	B_{38} 526 (18999) C_{38} 403 (24794) D_{38} 312 (32017)	0.178 [1.8*10^3] 0.166 [1.6*10^3] 0.464 [4.6*10^3]	
C39 	B_{39} 529 (18915) C_{39} 403 (24814) D_{39} 312 (32103)	0.273 [5.2*10^3] 0.224 [4.2*10^3] 0.646 [1.2*10^4]	



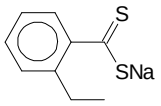
L1



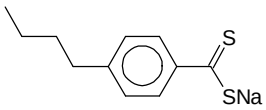
L2



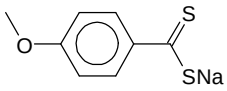
L3



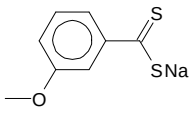
L4



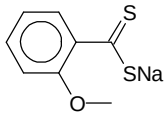
L5



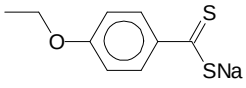
L6



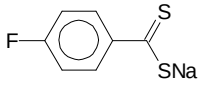
L7



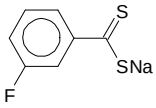
L8



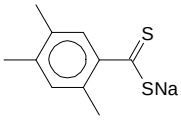
L9



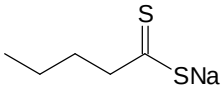
L10



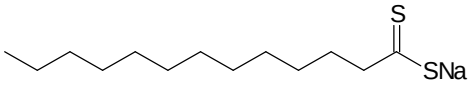
L11



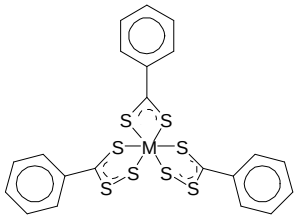
L12



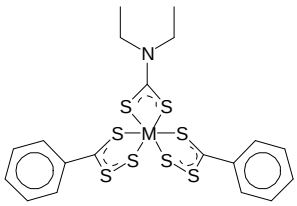
L13



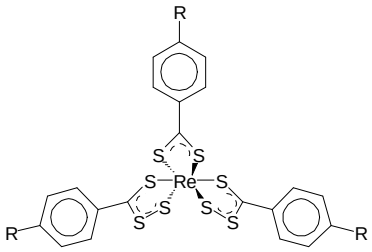
L14



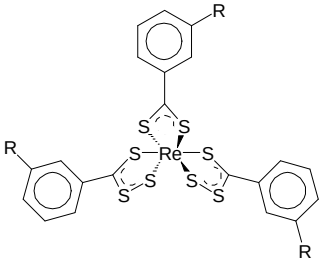
M = Re **C1**
M = ^{99}Tc **C13**



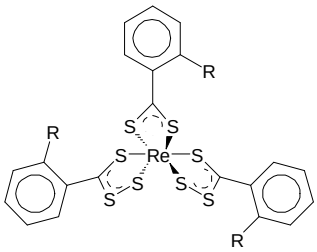
M = Re **C22**
M = ^{99}Tc **C33**



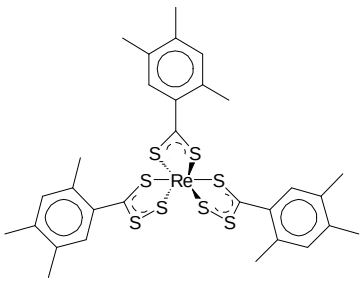
R = Me **C2**
R = Et **C3**
R = Bu **C5**
R = EtO **C6**
R = MeO **C7**
R = F **C10**



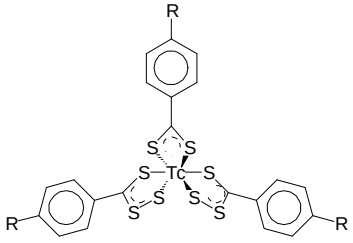
R = MeO **C8**
R = F **C11**



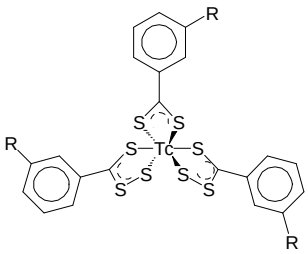
R = Et **C4**
R = MeO **C9**



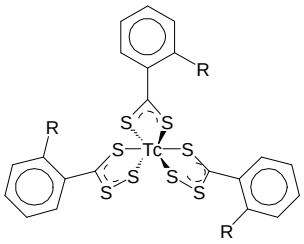
C12



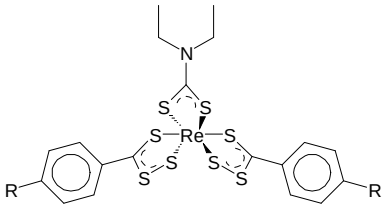
R = Me **C14**
R = Et **C15**
R = MeO **C17**
R = F **C20**



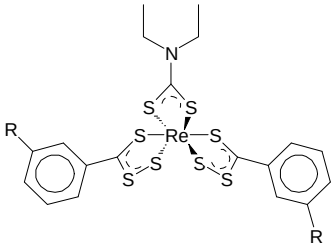
R = MeO **C18**
R = F **C21**



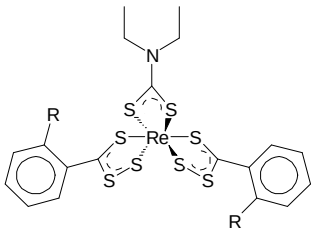
R = Et **C16**
R = MeO **C19**



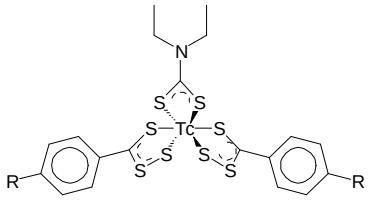
R = Me **C23**
R = Et **C24**
R = Bu **C26**
R = EtO **C27**
R = MeO **C28**
R = F **C31**



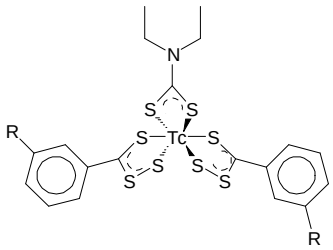
R = MeO **C29**
R = F **C32**



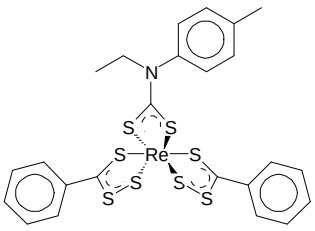
R = Et **C25**
R = MeO **C30**



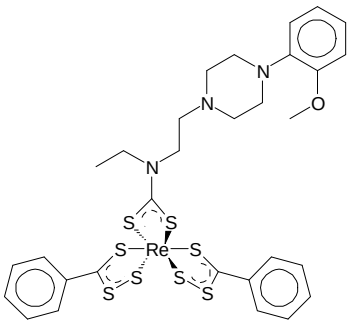
R = Me **C34**
R = Et **C35**
R = MeO **C36**
R = F **C38**



R = MeO **C37**
R = F **C39**



C40



C41

Deuxieme Partie :

Application du complexe $[^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ au traitement de l'hépatocarcinome (CHC)

INTRODUCTION

Les cancers primaires du foie sont une pathologie grave qui représente plus de 5 % des cancers dans le monde avec environ 500000 nouveaux cas par an.[1] Ils représentent le cinquième cancer le plus commun. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) ou hépatocarcinome constitue l'essentiel de ces cancers (90 %). L'incidence de l'hépatocarcinome varie grandement selon les régions du monde. C'est un cancer commun en Asie du Sud et du Sud-Est, ainsi qu'en Mongolie, en Afrique et en Amérique du Sud, avec une incidence qui peut atteindre 40 pour 100000 habitants.[2] A Hong-Kong, l'incidence du CHC est même de près de 49 pour 100000[3] et c'est le cancer le plus courant chez l'homme à Taiwan, avec 127 cas pour cent mille hommes.[4] Dans les pays développés, son incidence est deux à trois fois plus faible et représente moins de 5 pour 100000.[5] Cependant, l'hépatocarcinome fait quand même partie des dix premières tumeurs malignes rencontrées[6] et son incidence y est en forte progression,[7-9] avec notamment 15000 nouveaux cas par an aux Etats-Unis[10] et environ 4000 nouveaux cas par an en France,[11] où l'incidence a augmenté de manière très marquée ces dernières années. Ainsi, on estime que la mortalité liée au CHC devrait augmenter de 150 % chez l'homme et de 200 % chez la femme d'ici à 2020.[11] Le CHC représente donc un sérieux problème de santé publique pour les années à venir.

Les causes de l'hépatocarcinome sont multi-factorielles, et les mécanismes de la carcinogenèse ainsi que les caractéristiques de la tumeur varient d'une partie du monde à une autre. Ainsi, en Afrique et dans le sud de l'Asie, le rôle de l'aflatoxine B_1 et du virus de l'hépatite B (HBV), souvent acquis à la naissance ou en début de vie, est prédominant.[12, 13] Pour ces patients, le CHC se développe généralement à un jeune âge, en l'absence de cirrhose. Au Japon, en Egypte et dans le sud de l'Europe, le virus de l'hépatite C (HCV) est la principale cause du CHC, chez des patients âgés, ayant quasiment tous une fibrose ou une cirrhose avancée.[12] Dans le nord et le centre de l'Europe, l'HCV et l'alcool sont les causes majeures de cirrhose. En ce qui concerne la France, l'alcool est la cause principale de la cirrhose et a été responsable de plus de 60 % de tous les cas de CHC au cours des dix dernières années.[14] L'augmentation de l'incidence du CHC est due à une amélioration de la survie des cirrhoses, mais aussi à une forte augmentation des infections par le virus de l'hépatite C.[2, 12, 15, 16] Le CHC se développe dans plus de 95 % des cas sur une hépatopathie préexistante, au stade de cirrhose dans 80 % des cas. En effet, en ce qui concerne les cirrhoses, jusqu'à il y a une dizaine d'années, les patients cirrhotiques mourraient principalement du fait d'hémorragies digestives ou d'infections bactériennes, qui sont toutes

deux désormais efficacement prévenues et traitées.[17] Désormais, le CHC est devenu la principale cause de mortalité chez ces patients. En Occident, seulement 10 à 30 % des CHC se manifestent en l'absence de cirrhose.[18] En ce qui concerne l'hépatite C, en France, on estime que près de 500000 personnes devraient être infectées par l'HCV.[7] On estime également qu'environ 33 % de ces personnes vont développer une hépatite chronique et qu'environ 20 % vont développer une cirrhose dans les 10 à 20 ans, en l'absence de traitement. A ce stade, l'incidence du CHC est entre 1 et 4 % par an.[19] Les autres facteurs de risque possibles, dont certains sont controversés, sont le tabac, les pilules contraceptives et certains carcinogènes.[1, 18, 20]

L'évolution tumorale est très longtemps intra-hépatique et les métastases sont tardives. Cependant, les caractéristiques de la tumeur varient d'une région du monde à l'autre. En Afrique et en Asie la plupart des patients présentent des tumeurs massives et infiltratives, tandis que dans les pays occidentaux, où la maladie hépatique sous-jacente a souvent été détectée et le patient est régulièrement suivi, la tumeur est le plus souvent diagnostiquée à un stade asymptomatique par ultrasonographie.[12]

Le pronostic pour cette tumeur est extrêmement faible.[21] Les possibilités thérapeutiques sont limitées par le degré de sévérité de l'hépatopathie sous-jacente et par l'extension intra-hépatique de la maladie. La transplantation hépatique est le seul traitement réellement curatif traitant la tumeur et la maladie hépatique favorisante.[22] Néanmoins, des récidives sont observées dans 10 à 40 % des cas[15] et il faut faire face à un cruel manque de donneurs ce qui entraîne des temps d'attente relativement longs. Ainsi, 50 % des patients listés pour une transplantation du foie ne recevront jamais de nouvel organe.[23] La résection chirurgicale, pour des tumeurs plus petites (< 5 cm) et monofocales, est également une méthode chirurgicale capable de traiter efficacement le CHC. Elle n'est malheureusement applicable qu'à des foies non cirrhotiques, ce qui représente moins de 5 % des cas dans les pays occidentaux.[24] De plus, des récurrences apparaissent dans 50 % des cas au bout de trois ans, ce qui diminue la survie à long terme.[25, 26] Un autre traitement curatif est l'injection intra-tumorale percutanée d'éthanol ou éthanolisation. Cette technique est utilisée en routine[27] et permet des réponses complètes dans 70 % des cas pour des tumeurs inférieures à 3 cm et est actuellement considérée comme la méthode de choix pour le traitement des CHC non opérables.[24, 28] Une alternative à l'injection d'éthanol est l'utilisation de radiofréquences[29] par voie percutanée ou par laparoscopie pour l'ablation des tumeurs. Cette méthode encore récente démontre des résultats comparables, voire supérieurs à l'éthanolisation.[30, 31]

Malheureusement, un traitement curatif (transplantation, résection, éthanolisation ou radiofréquences) ne peut être conduit que dans moins de 25 % des cas.[2] Cela est du soit à

des contre-indications, comme dans le cas de cirrhoses avancées, soit à la présence de formes avancées localement (lésions multifocales, invasion de la veine porte), ou, plus rarement, à une dissémination métastatique.[32, 33] Dans ces cas, et si le patient ne présente pas une forme trop avancée, un traitement palliatif peut lui être proposé.[24, 34] Des chimioembolisations ont pu permettre d'obtenir 20 à 40 % de réponse objective, mais sans gain de survie. Actuellement, aucun traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie) n'a fait preuve d'efficacité. Cette absence d'un traitement supérieur aux autres dans les cas de tumeurs non résectables a conduit à un grand nombre d'études portant sur différentes thérapies possibles,[35-40] telles que la cryothérapie ou l'embolisation. L'utilisation de la radiothérapie externe est également de peu d'intérêt, du fait du risque important de toxicité hépatique.

Dans ce contexte, deux approches thérapeutiques semblent les plus prometteuses : la chimioembolisation artérielle par le lipiodol[41] et la radiothérapie métabolique par voie intra-artérielle ou intra-tumorale.[42] La chimioembolisation consiste en l'injection intra-artérielle d'une émulsion de lipiodol, une huile iodée, et de chimiothérapie, puis d'occlure l'artère nourricière de la tumeur.[43] Plusieurs agents chimiothérapeutiques ont été testés (anthracycline, doxorubicine, epirubicine, mitomycine, cisplatine, …).[44-47] Cette technique est actuellement celle la plus utilisée pour les patients qui ne peuvent subir de traitement curatif. Cependant, son efficacité reste discutée. D'après des études randomisées comparatives, des résultats négatifs sont obtenus avec ce traitement.[48, 49] La persistance du lipiodol au sein des tumeurs a amené à la proposition du marquage de celui-ci par de l'iode radioactif (^{131}I) afin d'effectuer une radiothérapie ciblée.[15] Cependant, les propriétés de l'iode-131 étant sub-optimales, d'autres radioéléments, avec des caractéristiques plus adaptées, ont été proposés, notamment l'^{90}Y et le ^{188}Re.

C'est dans ce cadre que nous avons, en collaboration avec le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis de Rennes, développé un nouveau vecteur du ^{188}Re à base de lipiodol, potentiellement utilisable dans le traitement du carcinome hépatocellulaire, [$^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)$]/lipiodol (^{188}Re-SSS lipiodol).

Nous avons, dans un premier temps, réalisé la synthèse du complexe technétié analogue ^{99m}Tc-SSS lipiodol et étudié sa biodistribution chez le porc sain.[50] L'utilisation du ^{99m}Tc dans un premier temps est avantageuse pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le ^{99m}Tc, émetteur γ, est aisément disponible et est moins énergétique que le ^{188}Re, émetteur β^-, ce qui permet de mettre au point la synthèse du radiopharmaceutique de manière beaucoup plus aisée, au niveau de la radioprotection. De plus, la disponibilité d'un radiopharmaceutique analogue pour l'imagerie permet d'effectuer une scintigraphie préalable

à la thérapie, afin d'avoir une idée plus précise de la biodistribution du complexe. L'utilisation de la paire $^{99m}Tc/^{188}Re$ a d'ailleurs déjà été utilisée avec succès.[51]

Puis, dans un second temps, nous avons mis au point un kit pour la synthèse du complexe rhénié, les conditions de réduction du rhénium étant plus drastiques que pour le technétium. Ce complexe rhénié ^{188}Re-SSS lipiodol a ensuite également fait l'objet d'une étude *in vivo* chez le porc.

CHAPITRE I :

Etude bibliographique sur le traitement du CHC par radiothérapie

A- Introduction

La radiothérapie interne, ou radiothérapie métabolique est largement utilisée dans le traitement, curatif ou palliatif, de nombreux cancers.[52-56] et notamment le cancer du foie et les métastases hépatiques.[15, 57, 58]

La radiothérapie métabolique des tumeurs hépatiques se fait principalement *via* l'artère hépatique.[37, 59] En effet, le foie présente la particularité d'une double vascularisation : par l'artère hépatique et par la veine porte. De plus, l'hépatocarcinome est une tumeur richement vascularisée, principalement irriguée par l'artère hépatique, tandis que l'irrigation du foie sain se fait à 80 % par la veine porte. Ainsi, cette propriété permet, par injection intra-artérielle de radiopharmaceutiques, d'obtenir un ratio élevé tumeur sur tissu sain, et donc de minimiser l'irradiation non sélective du foie sain, tout en délivrant une forte dose thérapeutique de radioactivité à la tumeur. Certaines métastases hépatiques, notamment celles provenant de cancers colorectaux, peu vascularisées, ne permettent pas ce type de traitement.

Le vecteur le plus utilisé pour l'administration intra-hépatique est le lipiodol (également appelé ethiodol aux Etats-Unis). Le lipiodol est un ester éthylique d'acides gras iodés issus des graines de pavot (mélange d'acides linoléique, oléique, palmitique et stéarique).[60] La proportion d'iode est d'environ 38 % en masse (soit 475 mg/mL). Cette huile iodée a été découverte en 1901 par Guerbet et est le premier agent de contraste organique iodé utilisé pour les rayons X, en lymphographie. En 1979, Nakakuma et coll. ont montré que le lipiodol est sélectivement capté par les hépatocarcinomes[61] et par certaines métastases hépatiques, d'origine colonique, neuroendocrine et mammaire.[62-64] Le lipiodol a donc été utilisé pour la détection du CHC et de ses éventuelles tumeurs satellites non détectables par les méthodes usuelles d'imagerie,[65, 66] permettant de détecter des tumeurs de 2 mm, puis également pour vectoriser des substances chimiothérapeutiques. Il a également été montré un temps de rétention intra-tumoral largement supérieur au temps de rétention dans le foie sain, avec une rétention dans l'hépatocarcinome (CHC) pouvant atteindre plusieurs mois.[67, 68] Le mécanisme de rétention du lipiodol reste toutefois à élucider, même si plusieurs hypothèses ont été émises, comme l'accumulation du lipiodol dans les sinusoïdes péritumoraux,[69] liée à une modification du potentiel membranaire,[70] sa fixation sur la membrane des cellules tumorales,[67, 71] ou sa pénétration à l'intérieur de celles-ci.[72]

B- Le lipiodol radiomarqué à l'iode-131

L'iode-131 est un émetteur β^- d'énergie moyenne ($E_{\beta max}$ = 0,81 MeV), avec une composante γ de 364 keV à 81 %, et une demi-vie de 8,02 jours. Il est produit par irradiation du tellure dans un réacteur nucléaire (réaction n, γ). C'est l'un des radionucléides les plus utilisés en radiothérapie et est, à ce jour, le seul radioélément utilisé à la fois en imagerie et en thérapie.[73] En effet, son coût de production est relativement faible et il est facile à utiliser pour le marquage.

Le remplacement de l'iode froid par de l'iode-131, par une réaction d'échange[74] sur du Lipiodol Ultra-Fluide® (Laboratoires Guerbet, France), permet d'obtenir du lipiodol radiomarqué, ^{131}I-lipiodol. L'^{131}I-lipiodol est actuellement disponible commercialement (Lipiocis®, CIS-bio international/Schering, France).

1- Biodistribution

La première tentative de vectorisation du CHC chez l'homme par du lipiodol marqué à l'^{131}I remonte à 1986.[75] Les premiers résultats ont montré un grand ratio tumeur sur foie sain, avec des activités négligeables au niveau des poumons, de l'estomac et de la thyroïde. Plusieurs études de biodistribution avec des faibles doses d'^{131}I-lipiodol (2 à 70 MBq) ont été réalisées par la suite.[76-81] Ces études ont montré que l'^{131}I-lipiodol injecté par voie intra-artérielle se fixe préférentiellement dans le foie, les tumeurs et les poumons. Il est à noter qu'il n'y a pas de fixation thyroïdienne, donc qu'il n'y a pas de libération d'iode-131. En effet, près de 75 % du lipiodol injecté reste fixé au niveau hépatique, le reste étant retrouvé au niveau pulmonaire ; au niveau du foie, le rapport fixation tumeur/foie sain est supérieur à 5 dans les cas de CHC et de 2-3 dans les cas de métastases, avec une augmentation de ce rapport dans le temps, témoignant de la plus forte clairance du produit au niveau du foie non tumoral ; les paramètres restent stables après une seconde injection montrant l'absence de « saturation » et permettant donc d'envisager des injections répétées.[15]

Le pourcentage d'activité au niveau du foie varie entre 70 et 90 %, et décroît en général avec le temps, avec, en parallèle, une augmentation de la fixation pulmonaire.[76] Il semble donc y avoir un relargage du lipiodol du foie vers les poumons, probablement dû à un shunt artério-portal, souvent présent dans les cancers hépatiques.[82] Cette activité pulmonaire peut entraîner des pneumopathies radio-induites ; les poumons représentent donc un organe critique pour ce type de traitement.[78]

Le rapport tumeur sur foie sain est relativement haut et peut atteindre des valeurs de 15 à 20, mesurées par SPECT.[81, 83] De plus, du fait de la clairance plus lente du lipiodol au

niveau tumoral, ce rapport augmente avec le temps.[74, 77, 84] Ceci permet donc une irradiation sélective au niveau de la tumeur. Pour quantifier la fixation tumorale, Maki et coll.[85] ont développé une classification (cf. Tableau 1) à partir des images obtenues en tomographie (CT).

Tableau 1 : Classification de Maki pour la fixation tumorale du lipiodol.

Grade et type	
0	Lipiodol non reconnu
IA	< 10 % rétention diffuse du lipiodol
IB	< 10 % rétention périphérique du lipiodol
IIA	10-50 % rétention diffuse du lipiodol
IIB	10-50 % rétention périphérique du lipiodol
IIIA	> 50 % rétention diffuse du lipiodol
IIIB	> 50 % rétention périphérique du lipiodol
IVA	Rétention diffuse du lipiodol par la tumeur entière
IVB	Rétention périphérique du lipiodol par la tumeur entière
C	Mélange de types A et B (> 50 % de rétention du lipiodol)

Type A : distribution homogène du lipiodol dans la tumeur ;

Type B : densité importante du lipiodol à la périphérie de la tumeur, souvent associée avec une nécrose centrale ;

Type C : Mélange de types A et B.

La distribution est en général homogène dans les foies sains, et hétérogène dans les foies cirrhotiques.[86] Le degré de rétention du lipiodol dépend de la taille de la tumeur et est inversement proportionnel à celle-ci.[2] 88 % des hépatocarcinomes inférieurs à 5 cm montrent une forte rétention (type III ou IV selon la classification de Maki), tandis que 74 % des hépatocarcinomes de plus de 10 cm présentent une faible rétention (type I ou II).[80] Ainsi, plus la tumeur est petite, meilleure sera la réponse au traitement.[87] Risse et coll. n'ont obtenu aucune réponse pour des tumeurs supérieures à 8 cm.[88]

Quant au lipiodol non fixé au foie ou aux poumons, il est éliminé principalement par les urines, représentant 30 à 50 % de l'activité injectée après 8 jours, et également, dans une très faible proportion (< 3 %), par les fèces.[77] Le lipiodol est catabolisé par le foie et est éliminé sous forme de deux composés : un composé iodé éliminé par le système urinaire et un composé lipidique éliminé par le système biliaire.[77] Dans les différentes études réalisées,[77, 78, 80] la demi-vie effective de l'^{131}I-lipiodol est située entre 4 et 6 jours.

2- Application thérapeutiques

De nombreuses études ont été publiées sur l'utilisation de l'^{131}I-lipiodol, principalement des études de faisabilité ou de phase II.[2, 58, 89] Trois études de phase III ont été réalisées.[3, 90, 91] Une seule étude a montré une relation entre la dose et l'efficacité du traitement.[92] Dans une étude rétrospective portant sur 158 patients,[93] Seong et coll. ont montré un effet bénéfique de l'^{131}I-lipiodol sur la régression tumorale et la survie et concluent à la nécessité d'une escalade de dose pour améliorer les résultats. Cette technique a été développée dans deux indications : le traitement du CHC (avec thrombose porte et non opérable) et le traitement adjuvant (après résection). Il s'agit d'un traitement palliatif, visant à diminuer, voire à faire disparaître de façon durable, les hépatalgies tumorales.[15]

A l'heure actuelle, l'^{131}I-lipiodol (Lipiocis®, CIS-bio international/Schering) n'a reçu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) que pour l'indication CHC avec thrombose porte.

a) Traitement du CHC avec thrombose portale

L'utilisation de l'^{131}I-lipiodol, dans les cas de thrombose portale est possible, car ce traitement ne cause pas d'embolisation, contrairement à la chimioembolisation intra-artérielle, pour laquelle l'artère est en général occluse (le plus souvent par de la gélatine (Gelfoam)).

Une étude randomisée par Raoul et coll.[90] a montré un gain significatif de survie comparativement au simple traitement de confort, avec une survie à 6 mois de 48 % (survie moyenne de 28 semaines) pour le groupe traité par l'^{131}I-lipiodol contre 0 % (survie moyenne de 8 semaines) pour le groupe de contrôle. Toutefois, cette étude a été arrêtée prématurément pour des raisons éthiques, du fait de la signifiance des résultats. De Baere et coll., dans une étude non randomisée,[94] ont obtenu les mêmes taux de survie que Raoul, mais avec des toxicités supérieures et des tolérances inférieures. Leur étude conclue donc à l'inadaptation de la technique pour un traitement routinier.

b) Traitement du CHC non opérable

L'utilisation du lipiodol a été initialement développée dans le traitement du CHC localement avancé inopérable sans thrombose portale, que ce soit parce que la tumeur est trop volumineuse pour être résectée ou parce qu'elle est multifocale. Dans le cas de lésions multifocales, le lipiodol présente l'avantage de distribuer dans la tumeur principale, ainsi que dans les tumeurs satellites.[95] La faible rétention intra-tumorale lorsque la tumeur est infiltrative ou massive fait que les meilleures indications sont les formes multinodulaires

(avec des nodules inférieurs à 6 ou 8 cm, représentant moins de 50 % du volume du foie).[2, 15]

Cependant, l'injection d'^{131}I-lipiodol n'a pas démontré d'efficacité supérieure à la chimioembolisation lipiodolée (cis-platine, épirubicine),[91, 96] qui en est le traitement de référence actuel,[41] avec, pour l'équipe de Raoul, respectivement 69 % et 66 % de survie à 6 mois pour le groupe traité par radiothérapie et pour le groupe traité par chimiothérapie. Néanmoins, le traitement par l'^{131}I-lipiodol est significativement mieux toléré que la chimioembolisation, avec une toxicité largement inférieure (29 effets indésirables graves et 6 décès pour la chimioembolisation contre 5 pour l'^{131}I-lipiodol, et 0 décès).

Par contre, il a été montré, sur cultures cellulaires (hépatoblastome humain HepG2), un effet synergique entre l'^{131}I et la chimiothérapie,[97] avec une plus grande efficacité pour le CDDP (cis-platine) que pour la doxorubicine. Plus récemment, deux études chez l'homme[98, 99] ont montré une augmentation de l'efficacité du traitement par l'^{131}I-lipiodol en association avec une faible dose de CDDP. Ces résultats ont, de plus, été obtenus sans augmentation sensible de la toxicité. Il n'y a pas d'influence dans l'ordre d'application des agents thérapeutiques.

c) Traitement adjuvant

Les récidives post-opératoires du CHC sont fréquentes. Elles sont liées soit à des métastases intra-hépatiques de la tumeur initiale non visualisées en préopératoire, soit au développement d'un nouveau foyer tumoral peut-être favorisé par la chirurgie (libération post-opératoire de facteurs de croissance). Dans ce contexte, l'utilisation du lipiodol radiomarqué en traitement adjuvant après résection semble prometteuse.[3, 86, 100] L'objectif est de délivrer une grande quantité de radiations aux résidus microscopiques de la tumeur sans irradier les tissus sains voisins.

Dans une étude randomisée,[3] Lau et coll. ont obtenu une amélioration significative de la durée de vie dans le groupe traité par radiothérapie (une injection d'^{131}I-lipiodol 6 semaines après résection). Ainsi, la durée sans récurrence était de 57,0 mois pour le groupe traité, et de 13,6 mois pour le groupe de contrôle. La survie à 3 ans était respectivement de 86,4 % et 43,6 %. Cependant, l'étude a été stoppée précocement et portait sur un petit groupe de patients (43, sur 120 initialement prévus), d'où, peut-être, une interprétation faussée des résultats[101] ; des études complémentaires, sur un groupe plus large, semblent donc nécessaires pour confirmer ces résultats. Tout récemment, une nouvelle étude, portant sur 300 patients, a été initiée.[102, 103]

d) Autres applications potentielles

L'injection intra-artérielle d'^{131}I-lipiodol a également été testée pour d'autres indications, pour lesquelles elle pourrait avoir un apport bénéfique :

- Traitement antalgique : pour des patients ayant un CHC avec manifestations douloureuses non calmées par les antalgiques usuels.[15] Après une seule injection, l'efficacité est rapide (moins de 8 jours) et durable.[89, 96] De plus, le traitement par ^{131}I-lipiodol conduit à la disparition des ascites.[62, 83]
- Traitement néo-adjuvant avant transplantation hépatique : afin de réduire les récurrences après la greffe. Plusieurs études de faisabilité ont été publiées.[104-107] Cependant, aucune information sur les taux de récurrence à long terme n'est disponible.
- Traitement curatif des CHC de petite taille, inaccessibles aux traitements locaux (chirurgie, éthanolisation, radiofréquences). Selon la taille de la lésion, 2 à 3 injections peuvent être nécessaires. Une surveillance s'impose ensuite pour dépister une reprise évolutive ou l'apparition d'une autre localisation.
- Traitement de certains CHC trop gros pour être opérés, afin de réduire la taille tumorale de manière à pouvoir réaliser une opération. Une telle approche thérapeutique a déjà été rapportée comme étant couronnée de succès.[62, 90]

3- Limitations de l'^{131}I-lipiodol

Bien que l'^{131}I-lipiodol semble faire preuve d'une grande efficacité thérapeutique, il y a cependant certaines limitations. Tout d'abord, le traitement peut entraîner certains effets secondaires sévères, tels que l'asthénie, la fièvre prolongée ou l'hémorragie digestive.[2] Plus rarement, des complications pulmonaires peuvent survenir.[91, 108] Ces complications pulmonaires sont des pneumopathies, d'origine immuno-allergique ou de post-radiation, des pneumopathies infectieuses ou des lymphangites carcinomateuses,[109] et sont dues le plus souvent à la présence de shunts artério-veineux.[110] La fréquence de ce type de shunt est estimée à 7,6 % pour les patient ayant un hépatocarcinome (et de 4,7 % pour ceux avec des métastases) et l'intensité en est très variable, allant de 1 à 75 %.[111]

L'^{131}I, utilisé pour marquer le lipiodol, a des propriétés sub-optimales. C'est un émetteur de particules β^- de faible énergie ($E_{\beta max}$ = 0,81 MeV) avec une faible pénétration dans les tissus, et ne peut donc traiter de manière optimale les tumeurs les plus larges. De plus, sa demi-vie relativement longue (8,02 jours) et sa forte composante γ (E_γ = 364 keV, 81 %) conduisent à une irradiation indésirable des tissus voisins. Ainsi, les patients traités par

l'^{131}I-lipiodol doivent être placés en chambre de curiethérapie pendant 6-7 jours. En outre, l'émission γ conduit à une irradiation du personnel médical. Peu d'études ont été réalisées sur le sujet. Deux groupes, un français[2, 112] et un allemand,[113-116] ont effectué des mesures d'exposition. Des techniques d'injection, notamment à l'aide de systèmes automatisés, ont été mises au point afin de réduire l'irradiation du personnel, en jouant sur trois paramètres : le temps de manipulation, la distance et l'utilisation de protections.[112]

4- Facteurs possibles pour améliorer l'efficacité de l'^{131}I-lipiodol

Il est possible d'utiliser de nombreux moyens pour augmenter l'efficacité de l'^{131}I-lipiodol, que ce soit pour augmenter la fixation tumorale et diminuer l'irradiation non spécifique au niveau des tissus sains ou pour augmenter la radiotoxicité du radiopharmaceutique, en l'utilisant en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques.

a) Facteurs permettant une augmentation du rapport tumeur sur foie sain

L'injection du lipiodol se fait sélectivement dans l'artère hépatique, au niveau de l'entrée de l'artère gastroduodénale[89, 95] (cf. Fig. 1). Il est toutefois possible d'effectuer l'injection de manière hypersélective au niveau de l'artère hépatique (côté gauche ou droit), sur une artère segmentaire ou sous-segmentaire.[81, 92, 117] L'injection hypersélective permet d'augmenter la dose délivrée à la tumeur et de réduire la dose délivrée au foie non tumoral et aux poumons.[81] Ce mode d'administration présente toutefois certains désavantages, comme le risque de conduire à une accélération de la progression tumorale d'une lésion préexistante[118] ou le risque de reflux lors d'injections dans des artères de petit diamètre, imposant une injection plus lente, d'où une exposition plus importante de l'opérateur.

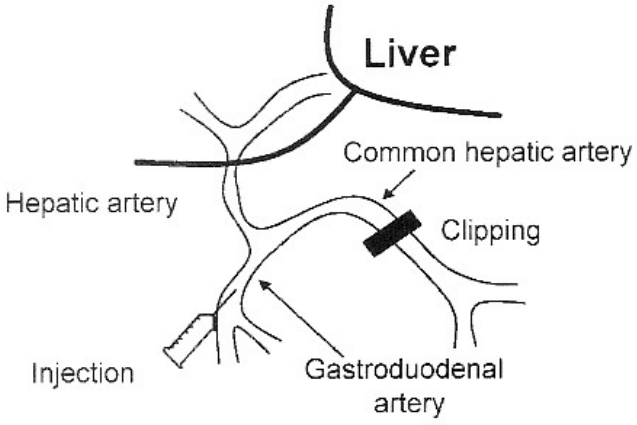


Figure 1 : Injection sélective d'^{131}I-lipiodol.[148]

L'utilisation de vasoconstricteurs, comme l'angiotensine II, l'épinephrine, la norépinephrine, ou la vasopressine, pourrait permettre d'augmenter la quantité d'^{131}I-lipiodol au niveau de la tumeur. En effet, la vasoconstriction se fait principalement sur les vaisseaux normaux et pas sur les vaisseaux tumoraux.[119-122] Cette propriété a été démontrée avec des particules radiomarquées à l'^{90}Y. Le rapport tumeur sur foie sain peut ainsi être augmenté d'un facteur 1,5 à 3,3.[120, 122]

Il est également possible d'utiliser l'effet contraire, à savoir la vasodilatation, soit par hyperthermie, soit par irradiation externe. L'accroissement du rapport tumeur sur foie sain a été montré (facteur 1,7 à 2,8) avec des anticorps marqués à l'^{90}Y.[123, 124]

L'utilisation d'émulsions d'^{131}I-lipiodol dans l'eau sous forme de grosses gouttes (> 70 % des gouttes entre 70 et 100 μm) a conduit, dans un modèle de tumeur hépatique chez le lapin, à une augmentation du rapport tumeur sur foie sain de 2 à 3, ainsi qu'à une réduction de moitié de la fixation hépatique.[125] Mais la préparation d'une émulsion, nécessairement réalisée *in situ*, reste problématique en routine du fait des contraintes de radioprotection.

Différents lipides, de viscosités différentes, ont également été testés. Les résultats obtenus sont pour l'instant contradictoires puisque De Baere et coll.[125] n'ont pas trouvé de différence de fixation dépendante de la viscosité (entre le lipiodol ultrafluide et le lipiodol fluide), tandis que Hamuro et coll.,[126] en comparant le lipiodol ultrafluide et le lipiodol ultrafluide auquel a été ajouté de la trioléine (un triacétylglycérol) pour augmenter sa viscosité, ont obtenu une plus grande fixation tumorale avec l'huile ayant une plus grande viscosité.

b) Facteurs augmentant la radiotoxicité de l'^{131}I-lipiodol

Il a été montré que l'association de la radiothérapie avec la chimiothérapie entraînait une potentialisation des effets cytotoxiques, à la fois *in vitro* sur cultures cellulaires HepG2,[97] et dans des études préliminaires chez l'homme.[98, 99] Park et coll. ont montré[87] que la combinaison d'^{131}I-lipiodol avec une chimiothérapie intra-artérielle, une embolisation ou une hyperthermie permettait de traiter plus efficacement les tumeurs de plus de 4,5 cm. L'association d'agents cytotoxiques avec l'^{131}I-lipiodol sous forme d'émulsion semble donc une voie de recherche prometteuse.

Une autre association possible pour augmenter l'effet du traitement sur la tumeur est l'association de la radiothérapie interne avec la radiothérapie externe. Cette technique a pour but d'effectuer un surdosage au niveau de la tumeur. A l'heure actuelle, cette technique n'a pas été décrite pour le traitement du CHC avec l'^{131}I-lipiodol, mais uniquement pour le traitement de lymphomes hépatiques et spléniques avec des colloïdes marqués à l'or-198

associés à de la radiothérapie externe,[127] et, plus récemment, la radiothérapie externe du foie a été utilisée plusieurs semaines avant une radioimmunothérapie par des anticorps d'anti-ferritine marqués à l'^{131}I.[128] Cependant, aucune comparaison avec la radioimmunothérapie seule n'a été réalisée.

L'association de la radiothérapie avec l'hyperthermie (augmentation artificielle de la température, entre 40 et 45 °C, ayant un effet cytotoxique, notamment sur les cellules hypoxiques) a montré un effet bénéfique sur le taux de réponse, et dans certains cas sur la survie, comparé à la radiothérapie seule.[129, 130]

Enfin, l'utilisation d'un autre radioélément pour marquer le lipiodol peut être employée avantageusement, selon la taille de la lésion tumorale. En effet, la sensibilité d'une lésion à un radioélément dépend directement de la taille de cette lésion.[131, 132] Pour des tumeurs importantes, des radioémetteurs β^- de forte énergie, tels que le ^{188}Re ($E_{\beta max}$ = 2,12 MeV), l'^{166}Ho ($E_{\beta max}$ = 1,7 MeV) ou l'^{90}Y ($E_{\beta max}$ = 2,28 MeV) seront plus efficaces que l'^{131}I. Pour des petites tumeurs, du type métastases, ces radionucléides seront au contraire inadaptés. Pour l'iode-131, la taille optimale pour un traitement efficace est comprise entre 2,5 et 5 mm. Les tumeurs de taille inférieure ne sont pas sensibles à cet élément. C'est pourquoi, les études réalisées sur le traitement des métastases hépatiques par l'^{131}I-lipiodol se sont jusqu'à présent montrées décevantes.[2] Par contre, l'utilisation d'émetteurs d'électrons Auger, comme l'iode-125 par exemple, se révèle efficace contre les tumeurs de très petite taille,[133] du fait de leur très faible parcours moyen (< 1 mm). Des essais ont donc été réalisés sur la possibilité de combiner deux radionucléides, l'un possédant un faible parcours moyen et l'autre parcourant une plus grande distance, dans le but d'atteindre une efficacité optimale.[131, 132] L'efficacité de ce type de « cocktail radioactif » a été démontrée *in vitro* sur des cellules d'hépatoblastome, par utilisation de lipiodol marqué à l'^{125}I et à l'^{131}I.[134] L'effet cytotoxique obtenu est plus grand que pour les radioéléments utilisés seuls.

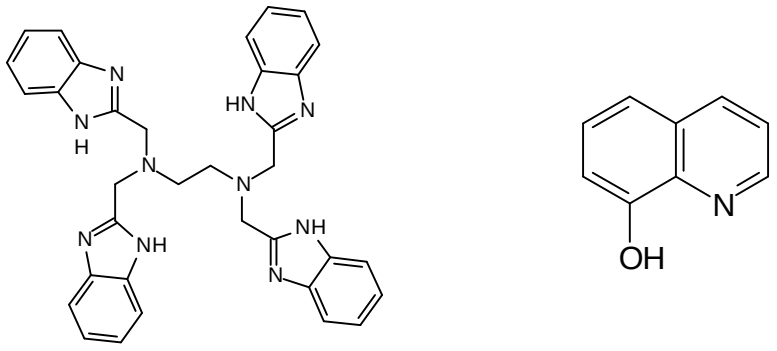
C- Alternatives à l'utilisation de l'^{131}I-lipiodol

Du fait des désavantages de l'^{131}I, un certain nombre d'alternatives ont été développées, portant sur l'utilisation d'autres émetteurs β^-. Les travaux de recherche peuvent être classés en deux catégories : le marquage du lipiodol avec un autre émetteur plus adapté (^{90}Y, ^{188}Re), et le marquage de particules (colloïdes, microsphères) par des émetteurs β^- (^{90}Y-microsphères, ^{166}Ho-microsphères, ^{188}Re-microsphères, $^{188}Re_2S_7$), injectées par voie intra-artérielle ou directement dans la tumeur.

1- Lipiodol radiomarqué à l'^{90}Y

L'yttrium-90 est un émetteur β^- pur de forte énergie ($E_{\beta max}$ = 2,28 MeV), avec une demi-vie de 64 heures. Sa pénétration moyenne est de 2,5 mm (pénétration maximale de 10,3 mm). Ses propriétés en font un radioélément particulièrement adapté pour un usage thérapeutique. L'absence d'émission γ pour une dosimétrie préalable est compensée par sa similitude avec l'indium-111 (E_γ = 171 keV et 245 keV, $t_{1/2}$ = 2,8 jours). Il est, en outre, possible d'imager l'^{90}Y avec une γ-caméra par le biais des rayonnements de freinage émis (bremsstrahlung).[135] De plus, l'^{90}Y est obtenu par un générateur ^{90}Sr/^{90}Y, de durée de vie quasiment illimitée (la demi-vie du ^{90}Sr est de 29 ans).[136] Ce générateur n'est cependant pas commercial, et seul le produit (^{90}Y) l'est, en raison du travail nécessaire à la séparation de l'^{90}Y du ^{90}Sr.[137]

L'^{90}Y a été suggéré comme étant un meilleur isotope pour le marquage du lipiodol.[74] Pourtant, peu d'études ont été réalisées avec de l'^{90}Y-lipiodol.[138-140] Le lipiodol est marqué par l'yttrium, chélaté par de l'EDTB (*N*,*N*,*N'*,*N''*-tetrakis-(2-benzymidazolylméthyl)-1,2-éthanediamine), à l'aide d'une colonne.[141] Cette méthode de préparation est longue et complexe. Plus récemment, Yu et coll. ont proposé de marquer le lipiodol à partir d'un complexe lipophile d'^{90}Y-oxine (^{90}Y-oxyquinoline), basé sur le complexe ^{111}In-oxine, couramment utilisé pour marquer les leucocytes (cf. Fig. 2).[142] L'^{90}Y-oxine est ensuite placé en solution dans le lipiodol avec de bons résultats (pureté radiochimique > 97 %, rendement > 85 %). Le défaut majeur de cette technique est cependant l'utilisation de CH_2Cl_2, ainsi que la durée de préparation (étapes d'évaporation et d'extraction par le lipiodol).



EDTB Oxine

Figure 2 : Chélates utilisés pour le marquage du lipiodol par l'^{90}Y.

Les études par Wang et coll. ont été effectuées chez des rats sains[138] et des rats porteurs d'un CHC.[139] La biodistribution de l'^{90}Y-lipiodol est comparable à celle obtenue avec l'^{131}I-lipiodol, avec une distribution préférentielle au niveau du foie, puis des poumons. Dans le cas des rats avec la tumeur, le rapport tumeur sur foie sain est de 3,03 à 1h et de 6,45 à 72 h et la demi-vie biologique dans la tumeur est de 84,1 h contre 38,5 h dans le foie sain.[139] Il faut également noter une fixation osseuse, au départ faible, mais croissant avec le temps (d'un facteur 2-4 en 24h), due vraisemblablement à une libération d'yttrium. L'yttrium possède une forte affinité pour les os et, de ce fait, présente un risque d'irradiation de la moelle osseuse, très sensible aux radiations.[143] Ceci est une importante limitation au développement de l'^{90}Y-lipiodol.

Cependant, les résultats obtenus récemment par Yu et coll. chez le lapin,[140] avec l'^{90}Y-oxine en solution dans le lipiodol, ne montrent aucune redistribution de la radioactivité à 48 h. Les images obtenues par bremsstrahlung indiquent que toute la radioactivité reste dans le foie, au niveau du lobe gauche, sans fixation pulmonaire à 1 h. Ces résultats prometteurs demandent à être confirmés, notamment sur des animaux porteurs de CHC.

2- Lipiodol radiomarqué au ^{188}Re

Le ^{188}Re a une énergie β^- similaire à celle de l'^{90}Y ($E_{\beta max}$ = 2,12 MeV), mais présente plusieurs avantages comparé à celui-ci. Sa demi-vie ($t_{1/2}$ = 16,9 h) est plus courte ; il possède une émission γ de 155 keV (15 %) idéale pour permettre l'imagerie et la dosimétrie et est produit par un générateur ^{188}W/^{188}Re commercial.[144] De plus, le ^{188}Re est excrété par voie rénale et n'est pas fixé par les os. La disponibilité du générateur permet une obtention aisée du ^{188}Re notamment dans les zones isolées et les pays en voie de développement, régions de forte incidence du CHC. En outre, du fait de sa demi-vie plus courte et de son émission γ plus faible que pour l'^{131}I, les contraintes de radioprotection sont moins strictes, particulièrement en ce qui concerne la durée d'hospitalisation, d'où une diminution importante des coûts et la possibilité de traiter un plus grand nombre de patients, et ce même malgré la présence en faibles quantités d'émissions γ très énergétiques. Un marquage du lipiodol au ^{186}Re ($E_{\beta max}$ = 1,08 MeV, $t_{1/2}$ = 90 h) a également été décrit.[145]

Comme pour l'^{90}Y, et contrairement à l'^{131}I, il est nécessaire d'utiliser un chélate pour marquer le lipiodol avec le ^{188}Re. Deux stratégies ont été proposées. La première, historiquement, consiste en un couplage covalent du lipiodol et de l'EDTB (*N*,*N*,*N'*,*N''*-tetrakis-(2-benzymidazolylméthyl)-1,2-éthanediamine), comme pour l'^{90}Y (cf. Fig. 3). C'est d'ailleurs la même équipe qui a publié ces travaux.[4, 146] Le composé ainsi obtenu est stable *in vitro* pendant 48 h, cependant, la reproductibilité n'est pas optimale. La biodistribution du

radiopharmaceutique a été réalisée chez le rat sain[146] et chez le rat avec tumeur hépatique[4] et montre un comportement identique à l'^{131}I-lipiodol, avec une distribution préférentielle au niveau du foie, puis des poumons. Le rapport fixation tumorale sur foie sain est de 5,15 à 1 h et de 10,84 à 48 h.[4] Au contraire, la radioactivité dans les poumons décroît avec le temps. La demi-vie biologique dans la tumeur est de 122,9 h, contre 31,7 h dans le foie sain.

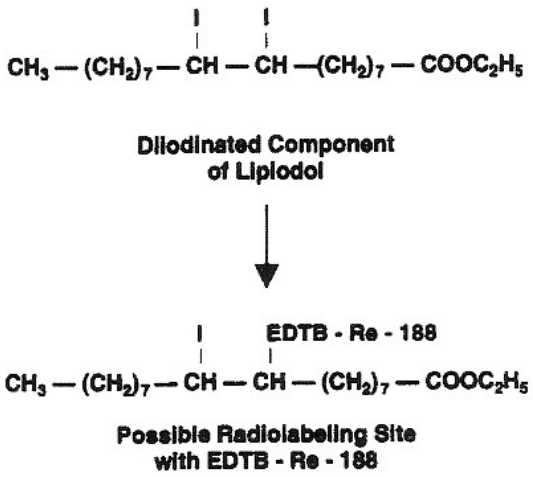


Figure 3 : Représentation générale d'une espèce possible de [^{188}Re]-EDTB-lipiodol formée par réaction de l'acide 9,10-diiodostéarique.[146]

La deuxième stratégie de marquage du lipiodol par le ^{188}Re, proposée par Jackson et coll.,[147] repose sur la synthèse d'un complexe lipophile de ^{188}Re (V) qui est ensuite mis en solution dans le lipiodol par simple extraction.[148, 149] Les complexes synthétisés sont du type [^{188}ReO(dadt)], (dadt = diaminedithiol) (cf. Fig. 4), avec R_1 = Me, R_2 = H, et R_3 est une chaîne alkyle plus ou moins longue. Les puretés radiochimiques finales sont supérieures à 97 % et les rendements sont compris entre 50 et 70 %. Ces faibles rendements peuvent se révéler problématiques pour la préparation de doses thérapeutiques de forte activité.

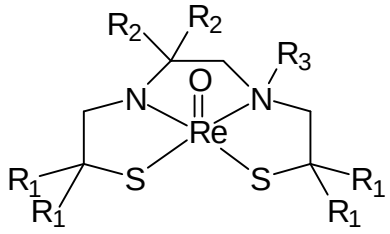


Figure 4 : Structure de [^{188}ReO(dadt)], dadt = diaminedithiol.

Si R_3 = H (^{188}Re-TDD),[148] il existe un équilibre avec une forme chargée positivement en solution. Par conséquent, la rétention tumorale n'est pas optimale, même si les résultats obtenus (ratios tumeur sur foie sain de 7,9 $\pm$ 4,9 % à 5 min et 11,7 $\pm$ 10,3 % à 24h) sont équivalents aux résultats obtenus par Wang et coll. avec le ^{188}Re-EDTB-lipiodol[4] (cf. Fig. 5). En effet, *in vivo*, une petite quantité de la forme hydrosoluble est continuellement éliminée par la circulation des liquides corporels. Plus la chaîne R_3 est longue (R_3 = *n*-hexadecyl, ^{188}Re-HDD), plus le composé est lipophile, et donc, plus il est retenu par le lipiodol du fait des interactions hydrophobes entre les deux chaînes grasses. Cependant, d'après une biodistribution chez la souris avec injection dans la veine caudale, plus la chaîne R_3 est longue, plus la fixation pulmonaire augmente.[149] Ce mécanisme est dû à un blocage des capillaires par embolisation.

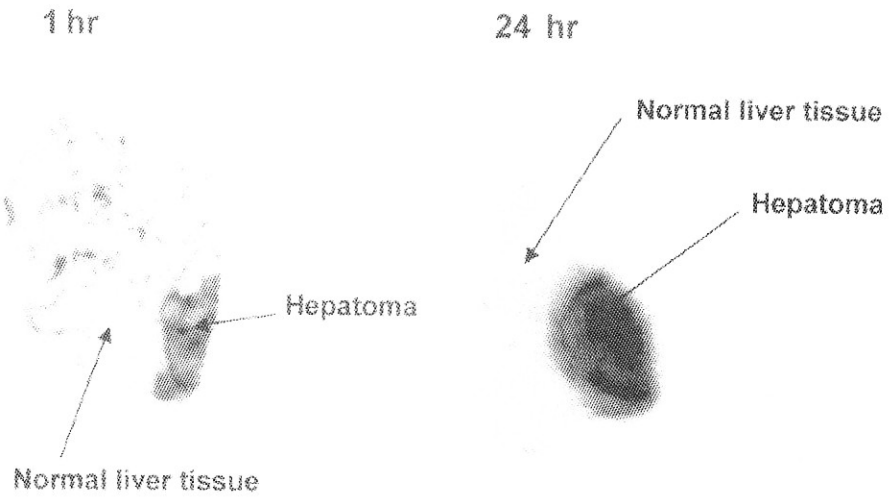


Figure 5 : Image du foie tumoral (phosphoimageur) après injection intra-artérielle d'une solution de ^{188}Re-TDD dans le lipiodol.[148]

La mise en solution d'un chélate lipophile préalablement marqué au ^{188}Re est une technique simple et applicable à d'autres complexes que le ^{188}Re-TDD ou ^{188}Re-HDD. Ainsi, une suspension de colloïdes de ^{188}Re dans le lipiodol a été rapportée.[150]

Les premiers essais chez l'homme sont prometteurs.[151-153] Dans une étude multicentrique de phase I, Sundram et coll. ont délivré jusqu'à 200 mCi de ^{188}Re-lipiodol, sans endommager les fonctions hépatiques, et sans toxicité au niveau de la moelle osseuse ; en outre, la maladie a pu être stabilisée chez 13 patients sur 16.[152] Une étude de phase II, sponsorisée par l'AIEA (Agence Internationale pour l'Energie Atomique), est actuellement en cours.

3- Particules radiomarquées à l'^{90}Y et au ^{188}Re

Plusieurs types de vecteurs particulaires ont été marqués par l'^{90}Y et le ^{188}Re. En ce qui concerne l'yttrium, ce sont essentiellement des microsphères (céramique, plastique, polymère, résine ou verre) ou des particules d'Y_2O_3. Pour le ^{188}Re, à la fois des microsphères (verre, sérumalbumine humaine, polymère, résine échangeuse d'ions) et des colloïdes (sulfure de rhénium) sont utilisés. Les microsphères de verre marquées à l'^{90}Y sont actuellement commerciales (TheraSpheres®, diamètre de 20-30 μm)) et sont approuvées au Canada pour le traitement des cancers. Aucune particule marquée par un émetteur β^- n'a pour l'instant été approuvée en Europe. Des microsphères d'^{166}Ho (^{166}Ho-chitosan[154-156] et ^{166}Ho-PLA[157, 158]) ont également été testées, mais le mode de production et la courte demi-vie de ce nucléide limitent son développement.

a) Injection intra-artérielle

L'injection de particules radiomarquées par des émetteurs β^- *via* l'artère hépatique pour traiter les tumeurs hépatiques est une méthode attractive, car ces particules, relativement grosses (> 10-15 μm), vont aller se loger dans les artérioles et les capillaires de la tumeur.[53]

Des microsphères d'^{90}Y ont été utilisées dans des études préliminaires dans le traitement des tumeurs hépatiques (particulièrement les métastases).[57] Malgré des taux de réponse encourageants, avec même des cas de régression de métastases,[159] des inconvénients ont été notés, tels que la fuite d'yttrium des particules de céramique, entraînant une toxicité médullaire, ainsi que des shunts pulmonaires et gastro-intestinaux. La fixation pulmonaire peut conduire, dans certains cas, à des pneumopathies ou des fibroses.[160] L'utilisation de microsphères de verre ou de résine, plus stables, permet de limiter ces fuites. En effet, l'oxyde d'^{89}Y est incorporé dans la matrice de verre puis activé par bombardement neutronique dans un réacteur. De cette façon, l'yttrium ne peut sortir du verre et être métabolisé.[161] Plusieurs études ont été publiées avec des microsphères de résine ou de verre.[162-174] Aucun cas de toxicité médullaire n'a été décrit. Deux cas de réponse histologique complète ont même été décrits.[169] Ces microsphères d'^{90}Y semblent également prometteuses dans le cas des métastases hépatiques du carcinome colorectal.[175, 176]

Toutefois, la production de microsphères de verre marquées à l'^{90}Y n'est pas aisée, puisque plusieurs semaines d'irradiation sont nécessaires pour en obtenir une quantité thérapeutique, et l'absence d'émission γ empêche la visualisation de la distribution et de la rétention.

Les microsphères de ^{188}Re se comportent de manière similaire aux microsphères d'^{90}Y, et ne montrent pas ou peu de modifications des fonctions hépatiques dans les essais cliniques.[177] Les plus grandes sections efficaces du ^{185}Re et du ^{187}Re permettent d'activer les microsphères en quelques heures. Les microsphères de poly(acide lactique) ne supportent pas les hauts flux de neutrons et ne sont donc pas adaptées pour la préparation de microsphères de rhénium.[178] Par contre, les microsphères de verre, contenant plus de 50 % en poids d'oxyde de rhénium, supportent les flux de neutrons et sont stables *in vitro*. Les microsphères obtenues (cf. Fig. 6) sont uniformément rondes et homogènes en taille (25 à 32 μm). Häfeli et coll., avec un mélange de ^{186}Re et ^{188}Re, ont obtenu, chez le rat ayant un tumeur hépatique, un rapport tumeur sur foie sain de 1,28 1 h après injection, ce ratio augmentant jusqu'à 1,97 au bout de 14 jours, ce qui correspond aux autres résultats publiés.[179]

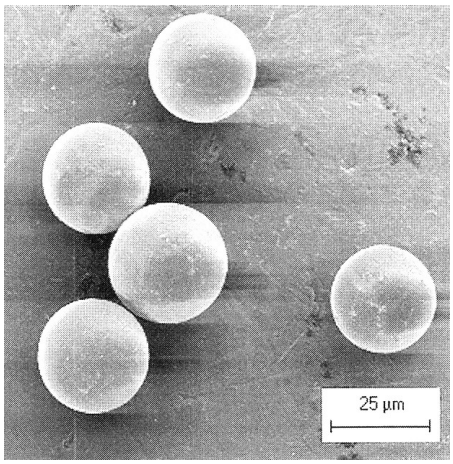


Figure 6 : Microscopie électronique de microsphères de verre marquées au rhénium.[178]

Des microsphères de sérumalbumine ont également été marquées au ^{188}Re (^{188}Re-HSA)[180] par réduction du ^{188}Re-perrhénate puis encapsulation.

La difficulté avec l'injection intra-artérielle de particules repose sur la difficulté dans le placement du cathéter, ainsi que sur l'éventuelle existence de shunts artério-veineux, conduisant à une irradiation pulmonaire. Afin de vérifier le bon positionnement du cathéter et de quantifier le shunt artério-veineux, ainsi que le rapport fixation tumorale sur foie sain, la technique usuelle est de réaliser une scintigraphie de l'artère hépatique en utilisant des macroagrégats d'albumine marqués au ^{99m}Tc (^{99m}Tc-MAA) avant l'injection des radioparticules.[181, 182]

b) Injection intra-tumorale

Une alternative pour administrer la radioactivité au contact de la tumeur est d'injecter le radiopharmaceutique directement dans la tumeur. L'irradiation des tissus sains est ainsi minimisée, tandis qu'une forte énergie peut être délivrée à la tumeur en un temps très court. Pour cela, des particules (colloïdes, microsphères) et plus récemment, des anticorps, ont été marqués avec différents radioisotopes (^{198}Au, ^{32}P, ^{90}Y, ^{188}Re ou ^{131}I). Les colloïdes d'^{198}Au et de ^{32}P ont été abandonnés à cause de leurs propriétés suboptimales. Les microsphères d'^{90}Y injectées par voie intra-tumorale ont été peu utilisées pour le traitement du CHC. Une étude a été publiée chez l'animal[183] et une chez l'homme[184] avec des résultats prometteurs. Dans l'étude de Tian et coll.,[184] portant sur 33 patients, le taux de réponse était de 90 %, avec 37 % des patients présentant une réduction de la taille de leur tumeur de plus de 50 %. Une étude comparative a montré de meilleurs résultats pour l'injection intra-tumorale comparée à l'injection intra-artérielle de microsphères d'^{90}Y.[185]

Wang et coll. ont marqué des microsphères de résine (Aminex) par du ^{188}Re et ont testé leur distribution dans des rats présentant un hépatome.[186] Ces microsphères (15 $\pm$ 2 μm) sont stables et peu toxiques. La majorité du radiopharmaceutique reste dans la tumeur jusqu'à 48 h, avec un rapport de fixation tumorale sur foie sain supérieur à celui obtenu par le même groupe avec du ^{188}Re-lipiodol.[4] En outre, 60 % ont montré une réduction significative de la taille de leur tumeur, avec 3 rats présentant même une disparition de celle-ci. Toutefois, deux rats ont eu une résurgence tumorale la quatrième semaine, ce qui indique la nécessité d'injections répétées pour certains patients. Des colloïdes de sulfure de ^{188}Re ont également été expérimentés en injection intra-tumorale,[187] notamment pour le traitement du CHC,[188] jusqu'à présent, uniquement chez la souris. Comparativement aux microsphères, les colloïdes ont une taille inférieure (1-10 μm) avec une distribution moins homogène.[188] La taille de ces colloïdes a un rôle déterminant dans la biodistribution.[189] En effet, si les particules sont trop petites, elles ne restent pas trappées dans la tumeur, qui est abondamment entourée de vaisseaux sanguins. Pour assurer une distribution en taille adéquate et stable, le sulfure de rhénium, préparé par réaction du thiosulfate de sodium $Na_2S_2O_3$ sur le perrhénate,[187, 190] est soniqué 5 minutes, en présence de polyvinyl pyrrolidone (PVP). En l'absence de PVP, les particules précipitaient rapidement. L'efficacité du traitement dépend de la forme de la tumeur. Pour des tumeurs irrégulières, plusieurs injections devraient être plus efficaces.[188]

4- Radioimmunothérapie

La radioimmunothérapie (RIT) a également été proposée pour le traitement de l'hépatocarcinome. Différents anticorps ont été testés : principalement l'anti-ferritine, marquée à l'^{131}I[128, 191-195] ou à l'^{90}Y[123, 124, 196] mais également des anti-CEA,[191] des anti α-fœtoprotéines[191] et des anti-CHC (hepama-1).[197-199] Dans la majorité des cas, le radioélément le plus utilisé est l'^{131}I. Aucun anticorps radiomarqué au ^{188}Re n'a été jusqu'à présent testé dans le traitement du CHC.

Les résultats obtenus sont encourageants, une partie des patients traités par RIT pouvant bénéficier par la suite d'une résection chirurgicale.[192-194, 197, 199] Il faut néanmoins considérer ces résultats avec prudence, du fait que les critères de réponse ne sont pas toujours spécifiés,[192, 193] que la RIT est toujours associée à un autre traitement (radiothérapie externe, chimiothérapie ou fixation artérielle) et que des biais dans la sélection des patients existent.[199] De plus, la disponibilité intra-tumorale des anticorps marqués est assez faible et une toxicité médullaire peut survenir après injection intraveineuse, surtout en cas d'association avec de la chimiothérapie.[194, 195] L'injection par voie intra-artérielle devrait permettre de réduire ces inconvénients, mais retire la possibilité de traiter les éventuelles métastases distantes.[192-194, 197-199]

D- Conclusion

L'^{131}I-lipiodol, injecté par voie intra-artérielle, a montré son efficacité dans le traitement du carcinome hépatocellulaire. Il s'est en revanche montré décevant dans le traitement des métastases hépatiques. De plus, les caractéristiques physiques de l'^{131}I ne sont pas optimales. De nombreuses alternatives ont été testées, que ce soit le marquage du lipiodol par un autre isotope plus adapté (^{90}Y, ^{188}Re), ou l'injection, par voie intra-artérielle ou directement dans la tumeur, de particules ou d'anticorps radiomarqués.

En ce qui concerne la marquage du lipiodol par le ^{188}Re, les résultats obtenus jusqu'à présent sont prometteurs. Néanmoins, des problèmes de reproductibilité et de rendements de marquage ont été observés. Cela est problématique pour l'obtention de doses thérapeutiques. Il a également été noté dans certains cas un problème de stabilité du complexe, avec relargage et diffusion du rhénium. Le marquage peut donc être amélioré, par l'utilisation d'autres complexes du ^{188}Re, plus stables.

C H A P I T R E I I :

Synthèse du radiopharmaceutique ^{99m}Tc-SSS lipiodol

A- Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) étant une tumeur à l'incidence en pleine expansion, notamment dans les pays occidentaux, dont la France, les recherches pour lutter efficacement contre lui sont nombreuses (cf. chapitre précédent). Le principal vecteur utilisé à l'heure actuelle, en chimiothérapie ou en radiothérapie, est le lipiodol. En radiothérapie, le lipiodol est marqué par un isotope radioactif, émetteur β^-. Le radioélément utilisé peut également émettre des rayonnements γ, utiles pour l'imagerie. C'est notamment le cas pour le rhénium-188. L'utilisation du ^{188}Re est actuellement une voie prometteuse pour le marquage du lipiodol. Ses particules β^- de forte énergie ($E_{\beta max}$ = 2,12 MeV) et sa courte demi-vie ($t_{1/2}$ = 16,9 h) sont bien adaptées pour le traitement du CHC, tandis que son émission γ de 155 keV permet une dosimétrie du radiopharmaceutique.

Néanmoins, l'utilisation d'un complexe analogue émetteur γ pour la scintigraphie peut présenter plusieurs avantages. En effet, si l'utilisation du même radioélément pour les études dosimétriques pré-thérapeutiques et pour la thérapie est en théorie prometteuse – la molécule étant strictement identique, la biodistribution et la pharmacocinétique le seront également -, des inconvénients demeurent.

En effet, en pratique, la détection de l'émission γ de 155 keV du ^{188}Re n'est pas si aisée. Si cette émission γ est la plus abondante (15 %), elle n'est pas la seule. De petites quantités de radiations de plus haute énergie (478 (1,1, %), 633 (1,4 %), 829 (0,4 %) keV) viennent perturber la détection du pic à 155 keV.[200, 201] De plus, les radiations β de haute énergie produisent des rayonnements de freinage (*bremsstrahlung*) qui viennent également brouiller le signal. Une étude sur fantôme a montré une qualité d'image médiocre comparée aux images obtenues avec le radiotraceur ^{99m}Tc.[202] En effet, pour obtenir la même détectabilité des sphères radioactives, une activité en ^{188}Re dix fois supérieure, ainsi qu'un doublement du contraste entre l'activité des sphères et le bruit de fond seraient nécessaires. De plus, d'un point de vue quantitatif, le rapport sphère sur bruit est sous-estimé de 50 % avec le ^{188}Re. Il y a donc un problème de quantification et de précision des études dosimétriques pré-thérapeutiques avec le ^{188}Re.

Enfin, il est possible, en injectant une première dose pré-thérapeutique de ^{188}Re, d'entraîner un phénomène de stunning. Ce phénomène, défini comme une chute de fixation de l'agent thérapeutique induite par une injection préalable d'une faible activité du même agent, a été décrit pour la première fois pour l'^{131}I, au niveau de la thyroïde.[203] Il intervient dans 30 à 77 % des cas et conduit à une baisse de fixation de 30 à 50 %.[203, 204] Ce phénomène n'a pas été décrit pour l'injection intra-artérielle de ^{188}Re, mais ne peut néanmoins être exclu.

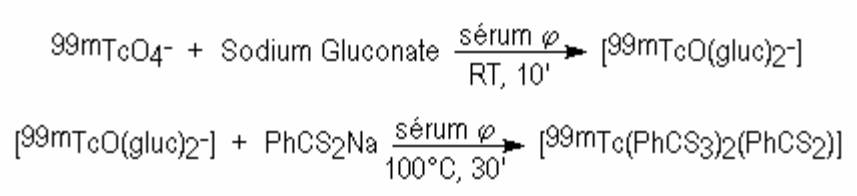
Dans ce contexte, nous avons marqué le lipiodol avec un complexe du ^{99m}Tc,[50] émetteur γ (E_γ = 140 keV ; $t_{1/2}$ = 6 h) homologue du rhénium, et présentant une biodistribution identique.[51] En outre, le marquage préalable avec le technétium permet de déterminer les conditions optimales de radioprotection avant de passer au ^{188}Re, plus énergétique.

B- Synthèse du complexe [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)]

1- Synthèse du complexe avec une activité diagnostique

La synthèse du complexe [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] (^{99m}Tc-SSS, SSS = Super Six Sulfur) a été effectuée selon la méthode proposée par F. Mévellec et coll.[205] à partir d'un kit gluconate classique. Ce kit, utilisable pour dix synthèses, contient 75 mg de gluconate de sodium et 0,75 mg de chlorure d'étain (II). Le gluconate sert à former un complexe intermédiaire de degré V. Les ligands gluconates sont suffisamment labiles pour pouvoir être facilement échangés par les ligands dithiobenzoates. Ce passage par un complexe intermédiaire « faible » permet d'augmenter la vitesse de formation du complexe final.

Le pertechnétate (2-10 mCi ; 1 mL) est ajouté à 1 mL d'une solution saline issue d'un kit gluconate reconstitué dans 10 mL de sérum physiologique (solution saline à 0,9 % en NaCl). Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, le complexe intermédiaire Na^{99m}TcO(gluc)$_2$ est obtenu quantitativement et 2 mg de ligand dithiobenzoate PhCS$_2$Na, solubilisés dans 1 mL de sérum physiologique, sont ajoutés et la solution est chauffée 30 minutes à 100°C pour donner le complexe attendu [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] (cf. Equation 1). Le sel de sodium est utilisé car il conduit à de meilleurs rendements par rapport aux sels de bromuremagnésium, de pipéridinium ou de tétraméthylammonium, ce qui est sûrement dû à la meilleure solubilité du sel de sodium en milieu aqueux. Il est également possible d'obtenir le complexe final à température ambiante, mais la cinétique de réaction est alors plus longue.



Equation 1 : Synthèse de [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)].

L'identité des complexes est réalisée par comparaison des R_f des complexes du ^{99m}Tc et des complexes du ^{99}Tc et du Re, par chromatographie sur couche mince (CCM), ainsi que par comparaison de leurs temps de rétention respectifs, par Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC). En effet, le complexe migre sous forme d'un spot radioactif en fonction de sa lipophilie et celle-ci est identique pour les complexes du ^{99m}Tc et les complexes analogues à l'échelle pondérale (^{99}Tc et Re). Les rendements de réaction sont déterminés par radiochromatographie à l'aide d'un phosphoimageur, qui permet la visualisation de l'emplacement de la radioactivité, ainsi que la confirmation de la valeur de la pureté radiochimique du radiopharmaceutique. Le complexe $[^{99m}Tc(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ est obtenu avec une pureté radiochimique (PRC) supérieure à 90 %.

2- Synthèse du complexe avec une activité thérapeutique

Afin de nous mettre dans des conditions similaires à la synthèse avec le ^{188}Re, et de manière à avoir une activité suffisante pour le marquage du lipiodol puis réaliser une biodistribution chez le porc jusqu'à 24 h après injection, nous avons réalisé la synthèse du complexe $[^{99m}Tc(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ avec une forte activité initiale en pertechnétate (100 mCi).

A une telle activité, les conditions de synthèse précédentes doivent être modifiées afin d'obtenir une PRC maximale. En effet, la plus grande quantité de pertechnétate nécessite, pour être réduite, une plus grande quantité de réducteur ($SnCl_2$), ainsi qu'une plus grande quantité de ligand $PhCS_2Na$. La procédure utilisée est la suivante :

1 mL de pertechnétate (100 mCi) est additionné à un kit gluconate, contenant 75 mg de gluconate de sodium et 0,75 mg de $SnCl_2$, reconstitué dans 1 mL de sérum physiologique. La solution est agitée 10 min à température ambiante pour donner le complexe intermédiaire $Na[^{99m}TcO(gluc)_2]$ quantitativement. Ensuite, 10 mg de ligand dithiobenzoate de sodium, solubilisés dans 1 mL de sérum physiologique, sont additionnés et la solution est chauffée 30 min à 100 °C. Le complexe final $[^{99m}Tc(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ est obtenu avec une PRC de 87,8 $\pm$ 6,5 %.

C- Marquage du lipiodol

Le complexe $[^{99m}Tc(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ est une espèce neutre, et lipophile. Il est donc sélectivement extrait de la phase aqueuse par le lipiodol. Les autres composés du ^{99m}Tc qui n'auraient pas réagi ($[^{99m}TcO_4]^-$, $[^{99m}TcO(gluc)_2]^-$), chargés, et le ligand en excès, restent dans le sérum physiologique. Le complexe $[^{99m}Tc(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ est donc extrait par 3 mL de lipiodol. Le mélange est agité puis centrifugé à 3500 tours/min pendant 10 min pour séparer

les deux phases. La phase supérieure (sérum physiologique) est retirée à l'aide d'une seringue. La reproductibilité de la manipulation a été vérifiée par une série de 6 marquages. Le complexe final [^{99m}Tc($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)]/lipiodol (^{99m}Tc-SSS lipiodol) est obtenu avec une PRC de 92,5 ± 2,6 % et avec un rendement de 96,2 ± 2,8 % (pourcentage de l'activité dans le lipiodol par rapport à l'activité initiale). Le R_f du complexe en solution dans le lipiodol est déterminé par CCM. Le complexe a le même R_f avant et après marquage du lipiodol (cf. Fig. 7).

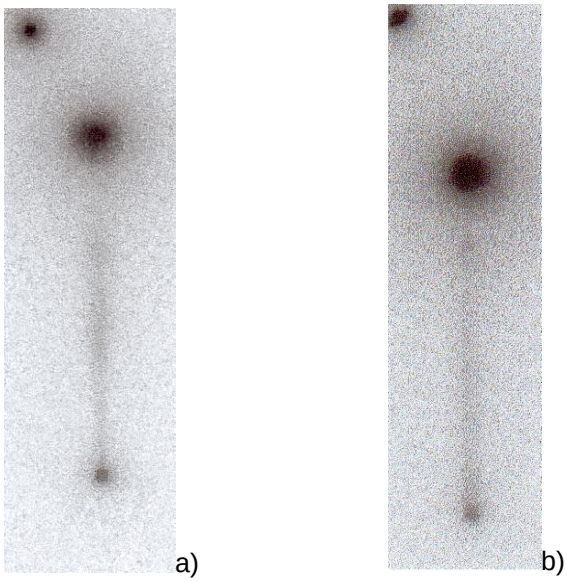


Figure 7 : [^{99m}Tc($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)] avant (a) et après (b) marquage du lipiodol.

D- Stabilité *in vitro* du complexe ^{99m}Tc-SSS lipiodol

La stabilité du complexe ^{99m}Tc-SSS lipiodol a été étudiée sur 24 h, en présence de sérum physiologique et en présence de plasma sanguin. Etant donné la faible demi-vie du ^{99m}Tc (6,01 h), il n'est pas possible d'étudier la stabilité du radiopharmaceutique sur une période de temps plus longue. Le facteur de dégradation le plus à craindre, surtout à forte activité est l'autoradiolyse. Les radiations entraînent la formation de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) qui va réoxyder le métal en pertechnétate.[206] En présence de plasma, le complexe peut également être dégradé par les protéines plasmatiques.

Dans notre cas, on ne note pas ou très peu de réoxydation du complexe (cf. Fig. 8). Au contact du sérum physiologique, aucune redistribution du complexe n'est à noter dans la phase aqueuse, puisque 94,6 ± 2,3 % de l'activité reste dans la phase lipidique. La PRC du complexe est de 88,0 ± 3,5 %. Le complexe est donc stable au moins 24 h. Au contact du

plasma, le complexe reste également stable, avec 96,0 ± 1,7 % de l'activité dans le lipiodol, et une PRC de 89,3 ± 4,6 %.

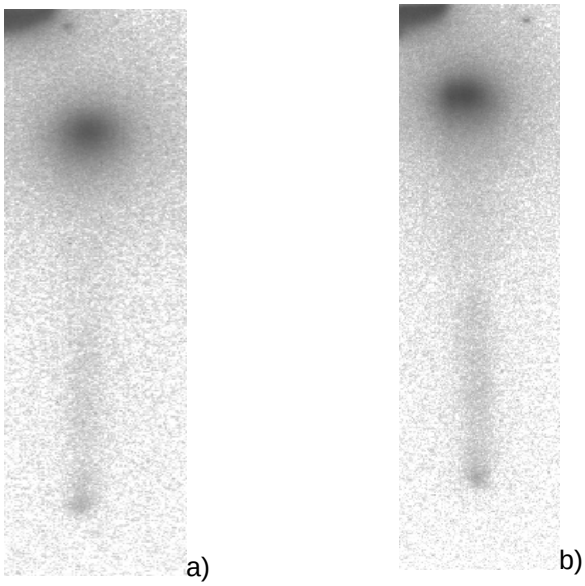


Figure 8 : CCM du complexe ^{99m}Tc-SSS lipiodol après 24 h au contact de 1,5 mL de sérum physiologique (a) et de 1,5 mL de plasma sanguin (b).

E- Conclusion

Une méthode pour le marquage du lipiodol par le ^{99m}Tc a été proposée. Cette méthode, simple et reproductible, repose sur la solubilisation dans le lipiodol froid d'un chélate lipophile préalablement marqué au ^{99m}Tc. Le lipiodol radiomarqué est obtenu avec un bon rendement (> 95 %) et une PRC satisfaisante (> 90 %). Ce composé est stable au moins 24 h *in vitro*. Son comportement *in vivo* a également été étudié et fait l'objet d'un chapitre de ce mémoire.

Cette méthode nous a permis de mettre au point les manipulations pour le marquage du lipiodol, afin, dans un second temps, de marquer ce dernier par le ^{188}Re dans de bonnes conditions de radioprotection. Ce marquage du lipiodol par le ^{188}Re fait l'objet du chapitre suivant. En outre, la disponibilité de lipiodol marqué au ^{99m}Tc permet de procéder à des études dosimétriques pré-thérapeutiques, grâce aux similitudes de la paire ^{99m}Tc/^{188}Re.

CHAPITRE III :

Mise au point d'un kit pour la synthèse de ^{188}Re-SSS lipiodol

A- Introduction

Pour marquer le lipiodol par le ^{188}Re, deux stratégies différentes ont été utilisées, le marquage covalent[4, 146] et la solubilisation d'un complexe rhénié lipophile dans le lipiodol.[148, 149] Dans tous les cas, il est nécessaire de réduire préalablement le rhénium, obtenu sous forme de perrhénate à partir d'un générateur ^{188}W/^{188}Re.[144] La synthèse des complexes du ^{188}Re se fait en général par comparaison avec celle des complexes analogues du ^{99m}Tc, du fait de leur grande similitude,[207] profitant notamment de kits déjà existants pour la préparation de ces derniers.

Toutefois, malgré leurs similarités, des différences demeurent, qui nécessitent d'adapter les kits pour le ^{188}Re. En effet, le rhénium est plus difficile à réduire et plus facile à oxyder que le technétium (cf. Eq. 2). De plus, les échanges de ligands se font plus lentement avec le rhénium. Ces différences impliquent des conditions plus drastiques pour le ^{188}Re que pour le ^{99m}Tc, ainsi qu'une plus grande quantité de réducteur et/ou la présence d'un antioxydant.[208] L'étape clé de la synthèse des radiopharmaceutiques est la réduction du perrhénate.

$$TcO_4^- + 4H^+ + 3e^- \longrightarrow TcO_2 + 2H_2O \quad U = 0{,}738\ V$$

$$ReO_4^- + 4H^+ + 3e^- \longrightarrow ReO_2 + 2H_2O \quad U = 0{,}510\ V$$

Equation 2 : Potentiels redox du technétium et du rhénium

Une grande variété de systèmes a été décrite dans la littérature pour la réduction du perrhénate et la synthèse des complexes du ^{188}Re. Les paramètres étudiés dans ces études sont le réducteur, le pH, la température, le temps de réaction, le volume et l'ajout d'additifs éventuels. La plupart des procédures décrites présentent des conditions relativement drastiques (température élevée, pH très acide). Ces conditions ne conviennent pas pour le marquage de biomolécules fragiles, telles que les protéines ou les anticorps monoclonaux. Il est possible d'adoucir les conditions en allongeant le temps de réaction. Néanmoins, étant donné la courte demi-vie du radionucléide, il n'est pas possible de l'allonger indéfiniment. Pour pallier à ces difficultés, de plus grandes quantités de réactifs ou des additifs ont été employés. L'influence des conditions opératoires pour la préparation de divers complexes du rhénium a été étudiée en détail.[209-215]

En nous appuyant sur les travaux décrits dans la littérature, nous avons mis au point un kit pour la synthèse du complexe [^{188}Re^{III}(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)], dans des conditions

relativement douces et aisément applicables dans un laboratoire de médecine nucléaire. Ce complexe, neutre et lipophile, a été utilisé pour marquer le lipiodol par extraction, avec un bon rendement et une bonne pureté radiochimique. La stabilité du complexe final ainsi obtenu, ^{188}Re-SSS lipiodol, a également été testée *in vitro*, en présence de sérum physiologique et de plasma sanguin.

B- Synthèse de [^{188}Re(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)]

Afin de mettre au point un kit adapté pour la synthèse du complexe [^{188}Re(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] (cf. Fig. 9), nous avons étudié différents paramètres, pour obtenir la formulation du kit la meilleure possible ainsi que les conditions de réaction optimales. Nous avons, en ce qui concerne la formulation du kit, étudié l'influence du réducteur et du co-ligand ainsi que l'influence de divers additifs (antioxydants, agents solubilisants, tampons, …). Nous avons également fait varier les conditions de réaction (température, temps de réaction, volume, …).

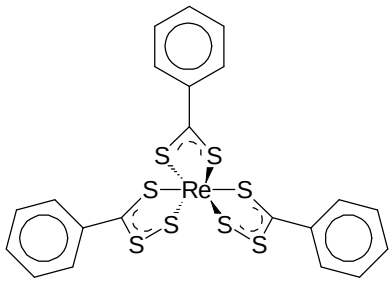
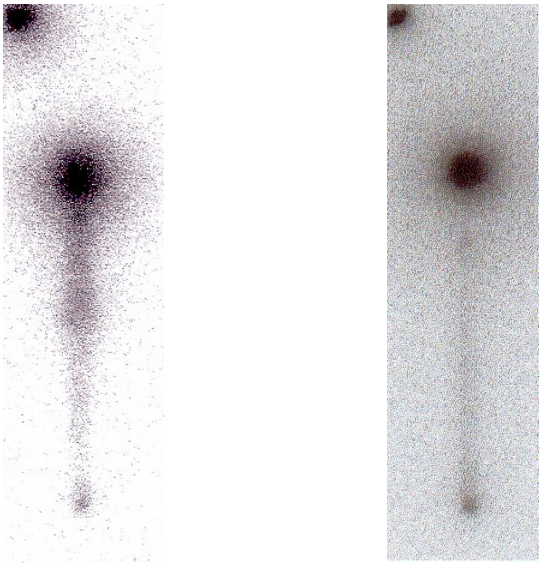


Figure 9 : [^{188}Re(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)]

Le ^{188}Re possédant une composante γ (155 keV), il est possible d'utiliser le même appareillage analytique que pour le ^{99m}Tc. La pureté radiochimique des composés obtenus a donc été déterminée par chromatographie sur couche mince sur gel de silice (éluant : EtOH/toluène/$CHCl_3$/$AcONH_4$, H_2O 0,5 M 6/3/3/1 pour séparer le complexe intermédiaire du perrhénate et éther de pétrole/CH_2Cl_2 6/4 pour le complexe final [^{188}Re(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] et ^{188}Re-SSS lipiodol). Les plaques chromatographiques ont été visualisées à l'aide d'un phosphoimageur (Fujix BAS 1000), qui permet de visualiser l'emplacement de la radioactivité et de quantifier la pureté radiochimique des espèces. La PRC des complexes a également été mesurée au compteur γ après découpage des plaques en zones de R_f connus. Les complexes du ^{188}Re et du ^{99m}Tc présentent les mêmes profils chromatographiques, du fait de

leur lipophilie similaire. Les complexes du ^{188}Re ont toutefois une plus grande tendance à « traîner » sur la plaque chromatographique et la radioactivité est plus diffuse, du fait des radiations parasites (radiations γ de haute énergie et bremsstrahlung)(cf. Fig. 10).



a) $[^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$/lipiodol

b) $[^{99m}Tc(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$/lipiodol

a) **b)**

Figure 10 : Profils chromatographiques des complexes du ^{188}Re et du ^{99m}Tc en solution dans le lipiodol (éluant éther de pétrole/CH_2Cl_2 6/4).

1- Influence de l'agent réducteur

a) Le type de réducteur

Dans la littérature, plusieurs réducteurs ont été utilisés : le chlorure stanneux ($SnCl_2 \cdot 2H_2O$),[148] le fluorure d'étain (SnF_2),[216] le tartrate d'étain,[217] des phosphines en présence d'HCl,[218] Na_2SO_3.[187] Le réducteur le plus utilisé est sans conteste le chlorure stanneux, qu'on trouve dans presque tous les kits commerciaux pour réduire le pertechnétate.[219] Toutefois, le chlorure stanneux a tendance à s'oxyder facilement et doit être dissous en milieu acide (en général HCl). L'utilisation de ligands « stannophiles » (citrate, tartrate) permet également de limiter la précipitation d'oxyde et d'hydroxyde d'étain.

Afin de déterminer le meilleur réducteur pour la synthèse de notre complexe, nous avons tout d'abord testé le chlorure d'étain. Celui-ci permet de réduire le ^{188}Re du degré d'oxydation +VII au degré +V, mais il conduit à une précipitation du ligand dithiocarboxylate. Nous avons donc testé des phosphines en milieu HCl comme réducteurs potentiels. La triphénylphosphine n'étant pas hydrosoluble, il est donc nécessaire de la dissoudre dans l'éthanol, dans lequel elle est (faiblement) soluble ou de réaliser la réaction en milieu

organique (CH_2Cl_2).[218, 220] Il est également possible de remplacer avantageusement PPh_3 par la TPPTS, phosphine hydrosoluble. Malheureusement, ni PPh_3/HCl, ni TPPTS/HCl n'ont permis de réduire le perrhénate. Après 15 min à 100°C, on avait toujours 100 % de perrhénate.

Le chlorure d'étain semble donc le réducteur le plus adapté et il était par conséquent nécessaire de pallier au problème de la précipitation, en optimisant la quantité d'étain nécessaire, et/ou en utilisant des complexants pour empêcher que celui-ci se chélate au ligand dithiocarboxylate.

b) La quantité de réducteur

Le perrhénate étant plus difficile à réduire que le pertechnétate, il est donc nécessaire d'utiliser une plus grande quantité d'étain pour le réduire. A titre d'exemple, pour préparer du ^{188}Re(V)-DMSA, il est nécessaire d'utiliser le kit pour la préparation du ^{99m}Tc(III)-DMSA. Les quantités d'étain utilisées sont 10 fois supérieures comparativement au technétium. Ainsi, Pirmettis et coll. proposent une formulation de kit pour la préparation du ^{188}Re-DMSA contenant 100 mg de $SnCl_2$![221]

Nous avons donc réalisé diverses expériences afin de déterminer la quantité de chlorure stanneux nécessaire à la réduction du perrhénate en Re(V). La réaction testée est la synthèse du complexe intermédiaire $[^{188}Re^{V}O(gluc)_2]^-$, par analogie avec la synthèse du radiotraceur $[^{99m}Tc^{III}(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$, obtenu à partir d'un kit gluconate. Les résultats sont résumés dans le tableau 1 (éluant EtOH/toluène/$CHCl_3$/$AcONH_4$, H_2O 0,5 M 6/3/3/1 v/v). Les autres composés présents dans le kit sont le gluconate de sodium (75 mg) comme ligand labile et l'acide ascorbique (28 mg) pour empêcher la radiolyse, excepté dans le kit ^{99m}Tc (uniquement du chlorure stanneux et du gluconate de sodium). Le chlorure stanneux a été dissous dans 1 mL d'HCl 1N avant lyophilisation.

Tableau 1 : Influence de la quantité de $SnCl_2$ sur la PRC de $[^{188}ReO(gluc)_2]^-$.

$SnCl_2$ (mg)	0,75[b]	4	8	16
PRC (%)[a]	< 1	22	40	65

[a] : pureté radiochimique du complexe $[^{188}Re^{V}O(gluc)_2]^-$;

[b] : kit ^{99m}Tc (soit déjà 10 équivalents en $SnCl_2$ puisqu'un kit est fait pour 10 manipulations).

On note que plus la quantité d'étain augmente, plus le perrhénate est réduit. Cependant, même avec 16 mg de $SnCl_2$, soit 200 équivalents par rapport au ^{99m}Tc, la réaction n'est pas quantitative. De plus, lorsqu'on passe à la deuxième étape (ajout du ligand dithiocarboxylate, accompagné d'une réduction du degré V au degré III), l'excès d'étain, qui

possède une forte affinité pour le soufre, précipite avec le ligand dithiocarboxylate. Nous avons essayé de contrer cette précipitation du ligand par ajout d'un large excès (jusqu'à 80 mg) de $PhCS_2Na$. Avec cet excès de ligand, le complexe $[^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ est obtenu avec une PRC de 64 % dans le surnageant. Cependant, l'activité du surnageant est très faible comparée à l'activité totale. La quasi-totalité de la radioactivité se retrouve donc dans le précipité. Après solubilisation de ce précipité dans un solvant organique (dichlorométhane, toluène), il apparaît que le complexe attendu est présent dans le précipité. Le complexe étant une espèce lipophile, il n'est pas soluble dans le sérum physiologique (solution de NaCl à 0,9 %) et est donc normalement en suspension dans la phase aqueuse. Dans le cas présent, la suspension est entraînée dans le précipité.

2- Influence des additifs

a) Les agents chélatants

Différents agents chélatants ont été proposés pour empêcher l'hydroxyde d'étain $Sn(OH)_2$ de précipiter, ainsi que pour empêcher la complexation de l'étain par le ligand. Ceci est particulièrement important dans le cas où le ligand est présent dans le kit lyophilisé. Parmi les agents chélatants les plus utilisés, on note le citrate (sous la forme acide citrique ou citrate) et le PDTA (acide 1,2-propylène diamine tétraacétique).[222] Le PDTA se révèle plus avantageux que l'EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique) du fait de sa meilleure solubilité.

Nous avons testé l'influence de ces additifs sur la synthèse du complexe $[^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$. Ni le citrate, ni le PDTA n'empêchent le précipité de se former. Le PDTA ne promeut pas non plus la formation du complexe intermédiaire. Le citrate a lui été testé seul, avec le chlorure stanneux (1 mg), en l'absence de gluconate, selon le protocole établi par F. Demaimay lors de travaux précédents au laboratoire pour la synthèse de complexes nitruro-rhénium.[222] Ce protocole n'est pas applicable ici puisque le complexe attendu n'est pas obtenu (PRC = 2%). Il est nécessaire de trouver un protocole spécifique pour chaque synthèse, les manipulations n'étant d'ailleurs pas toujours reproductibles pour la même synthèse, du fait de différences dans la manipulation du produit, les conditions de stockage, etc…[223]

La γ-cyclodextrine est également décrite pour favoriser la réduction du perrhénate.[224] Il semble cependant que son effet sur le rendement de la réaction soit négligeable.[225]

b) L'oxalate de potassium

L'étape limitante dans la préparation des radiopharmaceutiques rhéniés est la réduction du perrhénate. La difficulté dans la réduction du perrhénate réside pour partie dans le nécessaire changement de géométrie entre l'ion perrhénate tétraédrique et l'espèce réduite hexacoordonnée octaédrique. Ceci a pour effet de décroître les potentiels d'oxydoréduction.[225] Ainsi, l'obtention d'une espèce intermédiaire octaédrique de degré d'oxydation VII par substitution des groupes oxo par un ligand adapté doit limiter l'effet négatif du changement de géométrie. Ce phénomène, appelé expansion de la sphère de coordination est plus aisément réalisé par le perrhénate que par le pertechnétate.[207] L'oxalate et le citrate permettent cette expansion de la sphère de coordination en se chélatant au rhénium.[226] Tous les polyacides ne permettent pas cette expansion. Ainsi, le tartrate et le malonate sont moins efficaces que l'oxalate,[224] tandis que le lactate, le succinate, le glycolate, le glutarate, l'acétylcitrate ou le propane-1,2,3-tricarboxylate sont inactifs vis-à-vis du perrhénate.[226] L'oxalate a un impact très important sur l'énergie libre du processus redox, permettant une augmentation sensible du potentiel de réduction standard du perrhénate.[227] Il permet ainsi l'utilisation de conditions plus douces pour la préparation des radiopharmaceutiques du ^{188}Re. Ainsi, il est possible de préparer le ^{188}Re-DMSA à pH = 5 et température ambiante, avec 0,2 mg de $SnCl_2$, en présence d'oxalate (13-40 mg), contre 20 mg de chlorure stanneux, à pH < 2 et en chauffant à 100 °C en l'absence d'oxalate.[224]

Nous avons donc étudié l'impact de l'oxalate de potassium sur la réduction du perrhénate pour la synthèse de l'intermédiaire $[^{188}Re^{V}O(gluc)_2]^-$. Nous avons cherché à déterminer la quantité optimale d'oxalate permettant de réduire l'utilisation de chlorure stanneux, et donc de limiter la précipitation du milieu réactionnel. La quantité optimale d'oxalate de potassium est de 40 mg. En présence de cette quantité d'oxalate, il a été possible de réduire la quantité de sel d'étain nécessaire de 16 mg à 0,8 mg, pour obtenir le complexe gluconate intermédiaire avec une PRC de plus de 60 % (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Influence de la quantité d'oxalate de potassium sur la PRC de $[^{188}ReO(gluc)_2]^-$.

Oxalate (mg)	0[a]	31[b]	40[a]	60[a]
PRC (%)	16	30	65	67

[a] : 0,8 mg de $SnCl_2$, 7,5 mg de gluconate de sodium, 30 mg d'acide ascorbique ;

[b] : 15 mg de $SnCl_2$, 75 mg de gluconate de sodium, 30 mg d'acide ascorbique.

c) Les antioxydants

Le rhénium a tendance à se réoxyder aisément. Il est donc nécessaire d'ajouter un antioxydant. Cet antioxydant joue également un rôle protecteur contre la radiolyse et est utilisé pour le stockage[223] ou l'élution[228] du perrhénate. Plusieurs antioxydants ont été proposés : l'acide ascorbique (vitamine C), l'acide gentisique, ou bien encore l'α-tocophérol (vitamine E). Le plus utilisé est l'acide ascorbique, employé dans la préparation de plusieurs radiopharmaceutiques, tels que le ^{188}Re-HEDP,[229] le ^{188}Re-DMSA,[230] ou le ^{188}Re-RC160.[231] La présence d'un antioxydant est d'autant plus importante que l'activité est élevée, la radiolyse étant proportionnelle à l'activité.

Dans le cas de l'HEDP, la présence d'ascorbate entraîne une diminution du rendement de marquage, mais augmente la stabilité du complexe formé. L'influence de l'antioxydant (acide ascorbique et α-tocophérol) sur la réduction du perrhénate a été déterminée pour la formation du complexe intermédiaire $[^{188}ReO(gluc)_2]^-$. Les résultats sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Influence de l'antioxydant sur la PRC de $[^{188}ReO(gluc)_2]^-$.

Antioxydant	Acide ascorbique[a]	Acide ascorbique[a]	Acide ascorbique[b]	α-Tocophérol[b]
Quantité (mg)	28	56	30	30
PRC (%)	35	16	65	2

[a] : 4 mg de $SnCl_2$, 75 mg de gluconate de sodium ;

[b] : 0,8 mg de $SnCl_2$, 7,5 mg de gluconate de sodium, 40 mg d'oxalate de potassium.

Les résultats obtenus montrent une réelle influence de l'antioxydant. L'acide ascorbique est plus efficace que l'α-tocophérol. En effet, l'α-tocophérol est une molécule très lipophile et n'est pas soluble dans le sérum physiologique. Ainsi, il ne peut jouer son rôle d'antioxydant vis-à-vis du rhénium. Il est très intéressant de noter que l'absence d'anti-oxydant entraîne la non-réduction du perrhénate. L'acide ascorbique semble donc également jouer un rôle dans la réduction du métal. A l'opposé, une trop grande quantité d'acide ascorbique réduit le rendement de la réaction, comme observé avec l'HEDP.[223, 231]

3- Influence des conditions opératoires

Les expériences réalisées ont montré que la meilleure procédure pour la synthèse du complexe $[^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ était la procédure déjà utilisée pour le ^{99m}Tc, à savoir une

synthèse en deux étapes, avec passage par un intermédiaire de degré V chélaté par un ligand labile, le gluconate (cf. Equation 3), en modifiant la composition du kit.

$$^{188}ReO_4^- + \text{Sodium Gluconate} \xrightarrow{\text{sérum } \varphi} [^{188}ReO(gluc)_2^-]$$

$$[^{188}ReO(gluc)_2^-] + PhCS_2Na \xrightarrow{\text{sérum } \varphi} [^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$$

Equation 3 : Préparation de $[^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$.

Il apparaît également nécessaire d'optimiser les conditions opératoires afin d'obtenir la plus grande PRC possible pour le radiopharmaceutique.

a) La température

Pour le technétium, la réduction du pertechnétate en ^{99m}Tc (V) se fait en 10 min à température ambiante. Toutefois, il n'est pas possible d'extrapoler directement du technétium au rhénium. Ainsi, pour le DMSA, alors que la synthèse du radiotraceur se fait à température ambiante, il est nécessaire de chauffer la solution à 100 °C pour le rhénium.[221] Pour l'HEDP, la température n'augmente pas le rendement, mais permet d'accélérer la réaction.[210] Nous avons donc étudié l'influence de la température sur la réduction du perrhénate.

Les expériences réalisées ont montré qu'il n'est pas nécessaire de chauffer la solution pour obtenir la réduction du perrhénate. Celle-ci s'effectue donc à température ambiante, comme pour l'analogue technétié.

Pour l'étape de transchélation entre le gluconate et le dithiobenzoate, accompagnée d'une réduction du métal du degré V au degré III, comme pour le technétium, il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel à 100 °C, pour accélérer la réaction. Avec le technétium, il est possible d'effectuer la réaction à température ambiante, néanmoins la cinétique est plus lente.[232] Nous n'avons pas réalisé d'expériences pour mesurer l'influence de la température sur cette deuxième étape, les cinétiques d'échange étant déjà plus lentes pour le rhénium comparativement au technétium.[207]

b) Le temps de réaction

Les radioéléments utilisés en médecine nucléaire ayant en général une demi-vie relativement courte, le temps de réaction est un facteur critique. Un temps de réaction trop long est rédhibitoire. Ainsi, il est nécessaire d'atteindre la PRC maximale dans le temps le

plus court possible, d'où l'utilisation de conditions drastiques pour accélérer la réaction (notamment la température).

Le temps de réaction nécessaire à la réduction du perrhénate a été évalué sur une période d'une heure. Les résultats obtenus montrent qu'un quart d'heure est suffisant pour la réduction du perrhénate, un temps supérieur n'entraînant pas un rendement supérieur (cf. Fig. 11 et tableau 4).

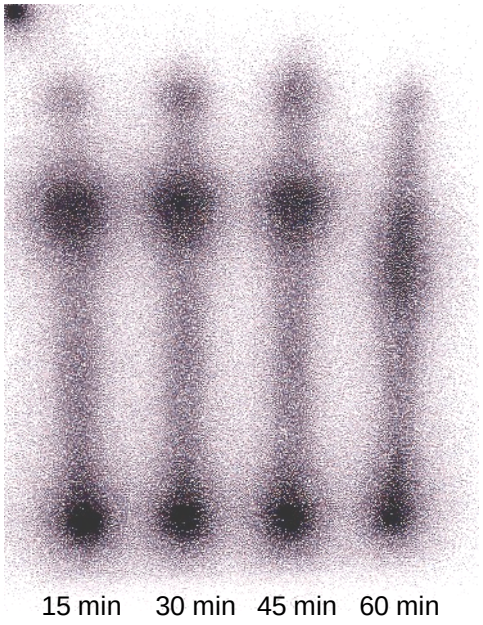


Figure 11 : Profils chromatographiques de la réaction de réduction de $^{188}ReO_4^-$ en fonction du temps (éluant 6/3/3/1).

Tableau 4 : Influence du temps de réaction sur la PRC de $[^{188}ReO(gluc)_2]^-$.

t (min)	15	30	45	60
PRC (%)	43	42	45	45

8 mg de $SnCl_2$, 75 mg de gluconate de sodium, 30 mg d'acide ascorbique, TA.

c) Le pH

Les préparations de radiopharmaceutiques sont très sensibles au pH. Les conditions usuelles pour la synthèse de complexes du ^{188}Re sont très drastiques, avec notamment des conditions très acides, dues pour partie à la solubilisation du sel d'étain dans l'acide chlorhydrique concentré.[221] En effet, l'étain (II) est plus efficace à pH acide. De plus, par exemple dans le cas des diphosphonates et du DMSA, le rendement diminue avec l'augmentation du pH.[209, 210, 233] Ainsi, pour le synthèse du ^{188}Re-MDP, le pH optimal se situe entre 0,6 et 0,8.[209] Dans le cas de synthèses en deux étapes, il est donc le plus souvent

nécessaire de réaliser la première étape (réduction de perrhénate) en milieu acide et de basifier ensuite le milieu par ajout d'un tampon adéquat.[225]

Pour la synthèse du complexe [^{99m}Tc($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)], la réaction se fait dans le sérum physiologique, avec un pH aux environs de 6. Le ligand dithiobenzoate précipite sous forme acide $PhCS_2H$ à un pH inférieur à 2,5. Quant au complexe, des expériences ont montré qu'il se dégrade à un pH supérieur à 10.

Le perrhénate, en solution dans le sérum physiologique, est ajouté au kit reconstitué dans du sérum physiologique. Le pH de la solution ainsi obtenue est de 3. Le ligand dithiobenzoate étant une base, son ajout basifie le milieu. Toutefois, lorsqu'on l'ajoute, la solution précipite. Augmenter le pH n'empêche pas ce précipité (sauf à pH > 10) et a un effet négatif sur la PRC du complexe final comme le montrent les résultats présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Influence du pH sur la PRC de [^{188}Re($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)].

pH	3	4,5	5	5,5	6
pH_{final}	4-4,5	5,5	6	6-6,5	6,5
PRC (%)	69	29	26	16	31

0,8 mg de $SnCl_2$, 7,5 mg de gluconate de Na, 30 mg d'acide ascorbique, 40 mg d'oxalate de K, 100°C, 30 min.

La PRC maximale est obtenue à pH = 3. Cependant, toute l'activité n'est pas présente dans la solution, puisqu'un précipité est observé. Néanmoins, ce précipité est soluble dans le lipiodol, ce qui permet d'obtenir le complexe avec une PRC satisfaisante (> 90%) (*vide infra*).

d) Le volume

Le volume de la solution est également un facteur important, qu'il ne faut donc pas négliger. Pour la synthèse du [^{188}ReN($DEDC)_2$], Boschi et coll. ont montré que le volume ne devait pas dépasser 1 mL pour la formation du groupe Re≡N.[225] L'augmentation du volume entraîne une diminution de la PRC du produit final. Bisunadan et coll. ont montré le même effet pour la préparation du ^{188}Re-DMSA.[234] De même, pour la synthèse du ^{188}Re-MAG_3,[214] le rendement de marquage est de 80-85 % avec un volume réactionnel de 6-10 mL, alors qu'il n'est que de 70-80 % avec un volume de 10-12 mL.

Nous avons donc réalisé la synthèse de l'intermédiaire [^{188}ReO$(gluc)_2]^-$ en gardant le volume réactionnel inférieur à 1 mL. Le kit a été reconstitué dans 0,5 mL de sérum physiologique, tandis que 0,2 à 0,5 mL de perrhénate sont ajoutés. De plus, nous avons

étudié l'influence du volume contenant le perrhénate (donc le volume de la solution) sur la PRC des différentes espèces, ainsi que sur le rendement d'extraction du complexe par le lipiodol (cf. Tableau 6).

Tableau 6 : Influence du volume de perrhénate sur la PRC des différents complexes.

Volume (mL)	0,5	1,5	2	3
PRC (%) $[^{188}ReO(gluc)_2]^-$	65	39	21	21
PRC (%) $[^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$	40 à 70	59	33	3,5
PRC (%) ^{188}Re-SSS lipiodol	87 à 98	94	91	86
Extraction (%)	68 à 99	86	81	66

0,8 mg de $SnCl_2$, 7,5 mg de gluconate de Na, 30 mg d'acide ascorbique, 40 mg d'oxalate de K.

Comme observé par d'autres auteurs, l'augmentation du volume a un effet négatif sur l'obtention du radiopharmaceutique rhénié. Le volume réactionnel doit, par conséquent, être maintenu au minimum afin d'obtenir le complexe avec une PRC maximale.

4- Bilan

La composition du kit est la suivante : 0,8 mg de $SnCl_2$ (dissous dans 0,1 mL d'HCl 1M), 7,5 mg de gluconate de sodium, 30 mg d'acide ascorbique, 40 mg d'oxalate de potassium. Ce kit est reconstitué dans 0,5 mL de sérum physiologique. Le perrhénate (0,5 mL) est ajouté et la solution est agitée 15 min à température ambiante. Puis 20 mg de ligand dithiobenzoate de sodium, solubilisés dans 0,5 mL de sérum physiologique, sont ajoutés et la solution est chauffée 30 minutes à 100 °C.

C- Marquage du lipiodol

Le complexe $[^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)]$ est une espèce lipophile donc liposoluble. En présence de lipiodol, le complexe se dissout dans la phase lipidique, comme nous l'avons précédemment montré avec le ^{99m}Tc.[50] Pour bien séparer les phases aqueuse et lipiodol, le flacon est centrifugé. La centrifugation est plus efficace que l'agitation manuelle, cette dernière provoquant une émulsification de la solution. Pour finir de dissoudre le complexe, la phase lipiodol est passée quelques minutes au vortex. Un lavage supplémentaire au sérum

physiologique n'est pas nécessaire, le complexe étant obtenu avec une PRC satisfaisante dès la première extraction (> 90 %). L'extraction est également satisfaisante puisque près de 90 % de la radioactivité se retrouve dans la phase lipiodol, ce qui est supérieur aux résultats décrits par Lee et coll., avec des valeurs comprises entre 50 et 70 %.[149] Ces résultats sont reproductibles (10 marquages successifs) et comparables avec le ^{99m}Tc en ce qui concerne les PRC obtenues (93,0 ± 3,4 % pour le ^{188}Re contre 92,5 ± 2,6 % pour le ^{99m}Tc) ; le rendement de marquage est néanmoins plus faible (87,0 ± 9,1 % contre 96,0 ± 2,8 %), ce qui est probablement du à la plus grande difficulté dans la préparation du complexe rhénié. En effet, dans le cas du ^{188}Re, le complexe étant en partie précipité, il est plus difficile à solubiliser dans le lipiodol (étape du vortex supplémentaire) et une partie de l'activité reste donc collée aux parois du flacon. Le marquage du lipiodol peut donc encore être amélioré.

D- Stabilité *in vitro*

La stabilité du complexe [^{188}Re(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] en solution dans le lipiodol (^{188}Re-SSS lipiodol) a été étudiée sur une période de 48 h en présence de plasma sanguin. A 24 h et 48 h, les phases lipidiques ont été extraites et la pureté radiochimique du complexe a été déterminée. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Stabilité du ^{188}Re-SSS lipiodol

	t_0	24 h	48 h
Extraction (%)	87,0 ± 9,1	92,6 ± 1,5	98,3 ± 0,6
PRC (%)	93,0 ± 3,4	93,8 ± 2,3	91,0 ± 4,0

La PRC du complexe reste stable dans le lipiodol. De plus, l'extraction étant quasiment quantitative, cela signifie qu'il n'y a pas de perte de radioactivité dans la phase aqueuse, donc qu'il n'y a pas de réoxydation du métal en perrhénate. Cette stabilité peut s'expliquer par le degré d'oxydation du métal (+III), moins aisément réoxydé en perrhénate que le degré d'oxydation +V.

E- Conclusion

Une nouvelle méthode pour le marquage du lipiodol a été proposée. Cette méthode est simple, en ce qu'elle est conduite en phase aqueuse. Elle conduit à un complexe stable

in vitro, avec un bon rendement, et de manière reproductible. Ceci est particulièrement important dans le cas de la préparation de doses thérapeutiques de forte activité.

Toutefois, la préparation du complexe [$^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)$] peut encore être améliorée. En effet, la précipitation du complexe n'est pas adaptée pour la préparation de radiopharmaceutiques. Dans le cas du marquage du lipiodol, cela représente un problème mineur puisque le complexe est redissous dans la phase lipidique. Mais, dans ces conditions, il n'est pas possible d'entreprendre une étape supplémentaire, comme le marquage d'une biomolécule par réaction d'échange (cf. partie précédente). Des travaux supplémentaires sont donc nécessaires afin d'optimiser la préparation du radiopharmaceutique.

Le marquage du lipiodol avec de plus fortes activités (doses thérapeutiques) de ^{188}Re est également envisagé. Le problème principal sera probablement l'autoradiolyse, et une plus grande quantité d'antioxydant sera probablement nécessaire, voire l'utilisation d'un antioxydant liposoluble (α-tocophérol) pour protéger le métal dans la phase lipidique,[149] l'acide ascorbique restant vraisemblablement en majorité dans le sérum physiologique du fait de son hydrosolubilité.

CHAPITRE IV :

Etudes *in vivo* chez le porc du complexe M-SSS lipiodol (M = ^{99m}Tc, ^{188}Re)

A- Introduction

Le lipiodol, du fait de sa lipophilie, distribue préférentiellement dans le foie, et, plus faiblement, au niveau pulmonaire. Actuellement, l'^{131}I-lipiodol est largement utilisé dans le traitement du CHC, notamment dans le cas de CHC avec thrombose portale.[2] Pourtant, l'iode-131 présente un certain nombre de désavantages qui limitent son utilisation, et les recherches se tournent notamment vers le marquage du lipiodol par d'autres nucléides. Si le remplacement des atomes d'iode par de l'^{131}I ne modifie pas la biodistribution du lipiodol, le marquage par des éléments tels que l'^{90}Y ou le ^{188}Re nécessite l'emploi de chélates. Deux stratégies ont été employées pour le marquage du lipiodol par ces éléments : la complexation par un chélate lié de manière covalente au lipiodol,[139, 146] et la solubilisation d'un chélate préalablement marqué.[140, 148] La première stratégie modifie la structure même du lipiodol et peut donc entraîner une modification de sa biodistribution. La seconde stratégie, elle, laisse le lipiodol inchangé ; néanmoins, le métal n'étant pas lié de manière covalente au lipiodol, le composé radioélément-lipiodol est potentiellement moins stable que dans la première stratégie. En l'absence de liaison chimique, le métal pourrait éventuellement distribuer indépendamment du lipiodol.

Les études menées jusqu'à présent ont montré un comportement *in vivo* similaire à l'^{131}I-lipiodol, quel que soit le radioélément et quelle que soit la technique de marquage employée, avec une distribution préférentielle au niveau du foie, puis des poumons, après une injection intra-artérielle. En outre, dans le cas du ^{188}Re, après administration dans la veine caudale chez des souris, le site de fixation majeur est le poumon,[149] comme dans le cas de l'^{131}I-lipiodol.

Dans le cas de modèles animaux ou de patients présentant une tumeur hépatique, le lipiodol se fixe de manière préférentielle au niveau de la tumeur, en raison des caractéristiques vasculaires de cette dernière. Toutefois, les molécules décrites dans la littérature ne sont pas optimales, en raison d'un rendement de marquage trop faible[149] ou d'une lipophilie insuffisante.[148]

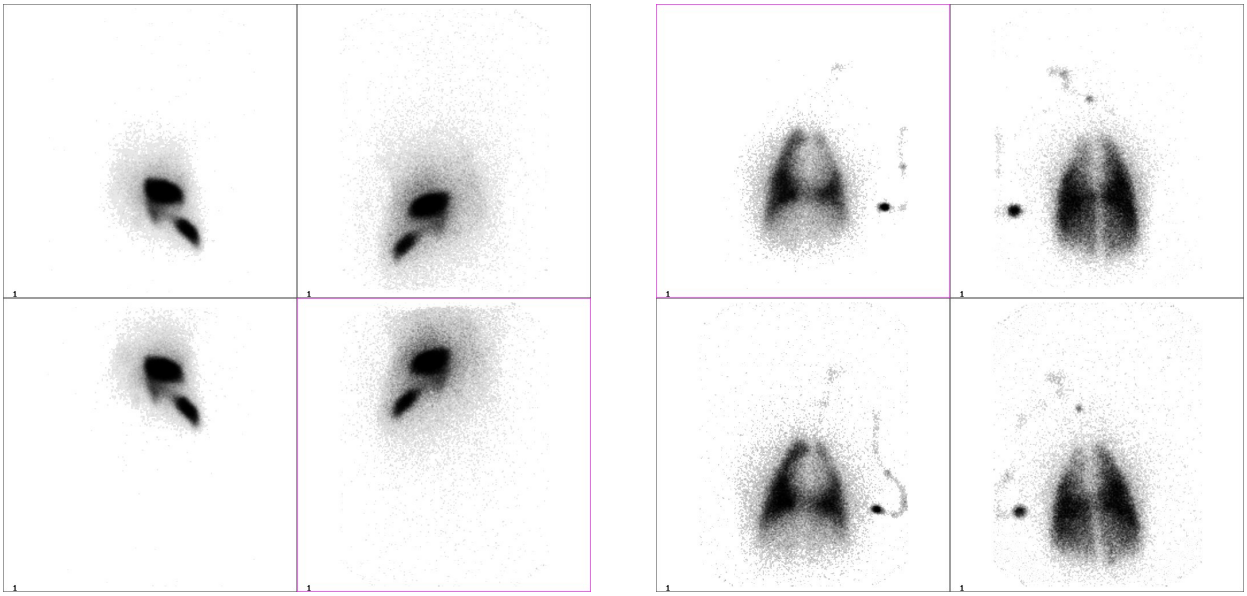
Le comportement *in vivo* du complexe [M($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)] (M = ^{99m}Tc, ^{188}Re) en solution dans le lipiodol (M-SSS lipiodol) a été étudié chez le porc sain, au centre de recherches de l'INRA de Saint-Gilles (UMR Veau et Porc) par Etienne Garin et Charles-Henri Malbert, dans le cadre d'une collaboration entre le laboratoire, le Centre de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis et la station porcine de l'INRA. Sa biodistribution a été déterminée *in vivo* par le biais d'images scintigraphiques et *ex vivo,* après sacrifice des animaux à différents temps, par comptage des organes majeurs. Finalement, afin de mieux comprendre

le mécanisme de fixation du lipiodol, des études autoradiographiques ont également été entreprises.

B- Biodistribution de [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)]

Des études préliminaires par F. Mévellec et coll.[232] sur un modèle de souris ont montré que l'activité se situait majoritairement au niveau du foie et de la rate. Ces résultats ne peuvent cependant être comparés directement avec les résultats obtenus avec le lipiodol radiomarqué, le complexe étant injecté dans la veine caudale, et non pas tel quel, mais après marquage *in vitro* du sang de la souris.

Le complexe [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] a également été injecté dans un porc sain, sans lipiodol, *via* l'artère hépatique. Les résultats, obtenus par scintigraphie, à 1 h post-injection, montrent une fixation hépatique quasi-exclusive, avec 93 % de fixation, le reste de l'activité (7 %) étant située au niveau des poumons (Figure 12a). Au contraire, le complexe injecté par voie veineuse (réalisé sur deux porcs) montre une fixation pulmonaire exclusive (Figure 12b).



a) b)

Figure 12 : Images scintigraphiques de [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] 1 h après injection intra-artérielle (a) et intraveineuse (b) chez le porc.

C- Biodistribution de ^{99m}Tc-SSS lipiodol

1- Images scintigraphiques

Le lipiodol, contenant le complexe [^{99m}Tc($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)], a été injecté dans l'artère hépatique, *via* un cathéter préalablement posé 48 h plus tôt, en aval de l'artère gastroduodénale. Les images scintigraphiques obtenues après 1 et 24 h montrent, comme attendu, une forte fixation au niveau hépatique (cf. Figure 13).

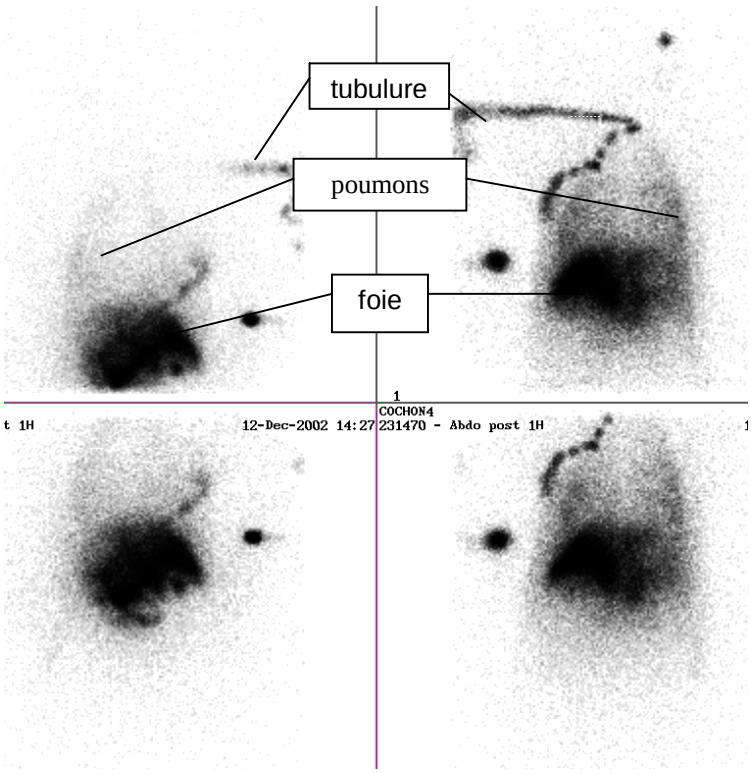


Figure 13 : Images scintigraphiques de ^{99m}Tc-SSS lipiodol 1 h après injection intra-artérielle chez le porc.

Les images à 1 h post-injection montrent une fixation hépatique prédominante, ainsi qu'une faible fixation pulmonaire. Aucun autre site de fixation n'est noté. Par analyse semi-quantitative, basée sur la définition de régions d'intérêt (ROI), l'activité présente dans le foie représente 90 ± 4 % de l'activité totale et l'activité pulmonaire 10 ± 4%. Nous avons considéré que la somme des activités hépatiques et pulmonaires représentait l'activité totale dans le porc à 1 h. A 24 h, l'activité est toujours principalement dans le foie, et faiblement dans les poumons. Une faible fixation digestive est également apparue. Les activités présentes dans le foie, les poumons et le tube digestif (système gastro-intestinal)

représentent respectivement 74,5 ± 0,7 %, 11,5 ± 3,5 % et 14,0 ± 2,8 %, d'après les ROI. Les résultats obtenus sont similaires à ceux obtenus chez des patients avec l'^{131}I-lipiodol, pour lesquels 76 ± 12 % de l'activité est localisée dans le foie.[77]

2- Biodistribution ex vivo

Les comptages *ex vivo* ont été effectués à 1 h et à 24 h, sur deux porcs pour chaque point. Les résultats des comptages montrent une faible fixation gastrique à 1 h, probablement due à un reflux dans l'artère gastroduodénale au moment de l'injection. En outre, les échantillons d'urine montrent une faible élimination urinaire du complexe ou de ses métabolites, représentant 2,6 ± 0,7 % de l'activité totale à 24 h. Les résultats des comptages à 1 h et 24 h sont résumés respectivement dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Activités moyennes par organe 1 h après injection dans 2 porcs.

	Foie	**Poumons**	**Estomac**	**Intestins**	**Rate**	**Reins**	**Cœur**	**Sang**
ID/g (%)	$6{,}05.10^{-2} \pm 5{,}2.10^{-3}$	$1{,}84.10^{-2} \pm 3{,}0.10^{-3}$	$0{,}07.10^{-2} \pm 1{,}0.10^{-2}$	$0{,}63.10^{-3} \pm 5{,}5.10^{-4}$	$2{,}22.10^{-3} \pm 2{,}6.10^{-3}$	$1{,}01.10^{-4} \pm 1{,}1.10^{-4}$	$2{,}27.10^{-4} \pm 2{,}6.10^{-4}$	$0{,}77.10^{-4} \pm 7{,}5.10^{-5}$
ID (%)	80,63 ± 1,8	5,82 ± 1,1	2,33 ± 3,17	$0{,}01 \pm 1{,}5.10^{-2}$	0,22 ± 0,2	$0{,}03 \pm 2{,}0.10^{-2}$	$0{,}05 \pm 6{,}4.10^{-2}$	nd

ID/g (%) = pourcentage de l'activité injectée par gramme de tissu

ID (%) = pourcentage de l'activité injectée dans l'organe

nd = non déterminé

Tableau 9 : Activités moyennes par organe 24 h après injection dans 2 porcs.

	Foie	**Poumons**	**Estomac**	**Intestins***	**Rate**	**Reins**	**Cœur**	**Urine**	**Sang**
ID/g (%)	$7{,}17.10^{-2} \pm 2{,}3.10^{-2}$	$2{,}69.10^{-2} \pm 1{,}2.10^{-2}$	$4{,}92.10^{-3} \pm 6{,}1.10^{-3}$	$2{,}72.10^{-3} \pm 2{,}2.10^{-3}$	$1{,}05.10^{-3} \pm 4{,}8.10^{-4}$	$4{,}24.10^{-3} \pm 9{,}4.10^{-4}$	$4{,}41.10^{-4} \pm 2{,}7.10^{-4}$	nd	$5{,}46.10^{-4} \pm 1{,}9.10^{-3}$
ID (%)	77,93 ± 14,9	11,01 ± 5,4	1,51 ± 1,7	9,24 ± 7,1	$0{,}09 \pm 3{,}6.10^{-2}$	0,62 ± 0,1	0,12 ± 0,1	2,63 ± 0,7	nd

Intestins* = intestins + fèces.

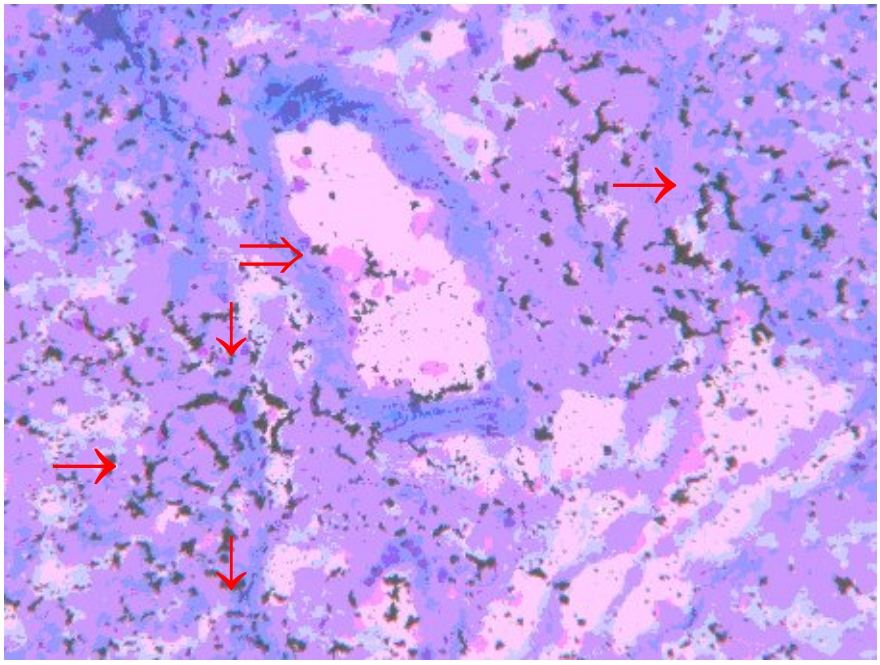
En plus d'exprimer les résultats en pourcentage de l'activité injectée par gramme de tissu (ID/g), nous avons exprimé nos résultats en pourcentage de l'activité injectée par organe (ID). Cela nous permet ainsi d'avoir une vision claire de l'activité présente dans chaque organe, ce qui ne peut être déduit de l'ID/g. Par exemple, à 1 h post-injection, le rapport de fixation foie sur poumon est de 2,7 exprimé en ID/g, alors qu'il est de 7,1 en ID.

Le mécanisme d'élimination du ^{99m}Tc-SSS lipiodol diffère de l'^{131}I-lipiodol, avec une élimination digestive modérée et variable à 24 h (9,4 $\pm$ 7,1 % de l'activité injectée), ainsi qu'une clairance urinaire très faible (2,6 $\pm$ 0,7 %). Dans le cas de l'^{131}I-lipiodol, moins de 3 % de l'activité injectée sont excrétés par voie digestive au cinquième jour, et 30 à 50 % de l'activité sont éliminés par les urines au huitième jour.[77]

3- Autoradiographie

Afin de déterminer la stabilité du marquage *in vivo*, il est indispensable de connaître la distribution du radiopharmaceutique ^{99m}Tc-SSS lipiodol à l'échelle microscopique. Parmi les différentes techniques envisageables pour obtenir des informations sur cette microdistribution, la méthode de choix est l'autoradiographie.[235] Le principe de cette méthode repose sur l'interaction des émissions de particules radioactives avec des cristaux de bromure d'argent présents dans l'émulsion en contact avec le tissu ou les cellules radiomarqués. Il est ainsi possible d'étudier la biodistribution cellulaire des radiopharmaceutiques au microscope. Cette technique est particulièrement bien adaptée pour le ^{188}Re, émetteur β^- de forte énergie, pour lequel elle permet d'obtenir des informations avec une bonne résolution (3,9 μm) même avec des échantillons relativement épais (5 μm).[236] Pour le ^{99m}Tc, qui est un émetteur γ pur, l'autoradiographie dépend d'émissions d'électrons secondaires (notamment des électrons Auger). Plus la couche d'émulsion et l'échantillon sont fins, meilleure sera la résolution. La densité des grains d'argent observés est proportionnelle à la concentration radioactive dans l'échantillon et l'observation de ceux-ci, ainsi que l'identification des structures histologiques et parfois même l'analyse d'images par informatique permettent de confirmer la sélectivité du radiopharmaceutique et de distinguer si le marquage est nucléaire ou cytoplasmique.

Nous avons réalisé une étude autoradiographique du radiopharmaceutique ^{99m}Tc-SSS lipiodol. La radioactivité se situe principalement au niveau intra-vasculaire à 1 h (cf. Fig. 14), comme le lipiodol froid qui, après injection par l'artère hépatique, est localisé à l'intérieur des vaisseaux : les petites artères hépatiques, les veines portes, les sinusoïdes et les veines.[237] Par contre, à 24 h, les résultats obtenus diffèrent de ceux de Kan puisque la radioactivité semble majoritairement être au niveau des hépatocytes. Une fixation du complexe ^{99m}Tc-SSS par les hépatocytes est envisageable, notamment en raison de la présence d'une élimination digestive conséquente.



La radioactivité (grains noirs) est localisée principalement au niveau des capillaires sinusoïdes (→) et à un moindre degré au niveau d'une branche artérielle hépatique d'un espace porte (⇒). Des images de passage de la radioactivité de l'espace porte vers les capillaires sinusoïdes sont également très nettement individualisables (↓).

Figure 14 : Autoradiographie du foie de porc 1 h après injection de ^{99m}Tc-SSS lipiodol (111 MBq).

Les résultats obtenus nécessitent cependant d'être confirmés, étant donné les faibles activités détectées à 24 h, et le fait qu'un seul échantillon ait été réalisé à 24 h. Un autre point notable est l'absence d'autres études autoradiographiques publiées portant sur le ^{188}Re-lipiodol.

D- Biodistribution de ^{188}Re-SSS lipiodol

1- Images scintigraphiques

L'émission γ de 155 keV du ^{188}Re permet l'obtention d'images scintigraphiques avec le même appareillage que pour le ^{99m}Tc (γ-caméra Elsint SP6). Toutefois, en raison d'une mauvaise qualité de ces images (diffusion importante autour du foie), une approche semi-quantitative du pourcentage d'activité présente par organe par la réalisation de ROI n'a pu être effectuée. Ceci est en partie lié à l'utilisation d'un collimateur basse énergie et à l'absence de correction de la diffusion. A cela s'ajoute une fixation hépatique exclusive (cf. Fig. 15). Des comptages ont été réalisés sur des ROI de tailles identiques centrées sur les

bases pulmonaires, le tube digestif et le bruit de fond péri-hépatique externe et n'ont pas mis en évidence de différences statistiquement significatives entre ces différentes zones.

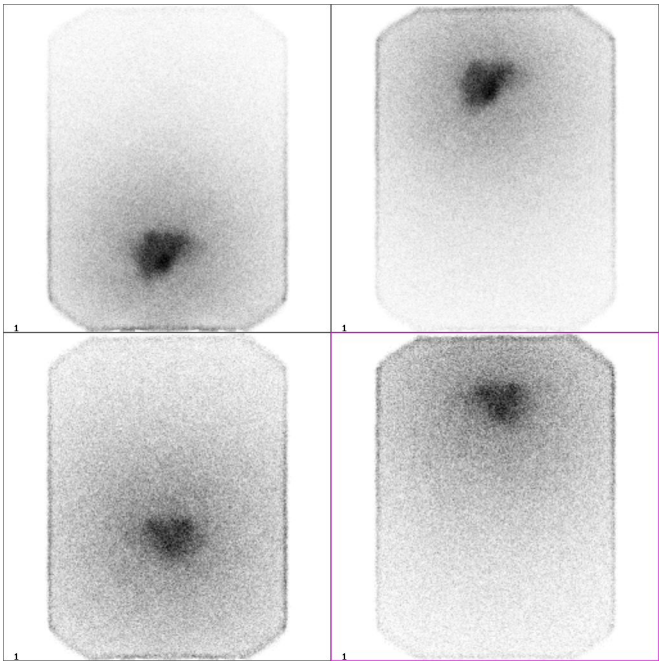


Figure 15 : Images scintigraphiques de ^{188}Re-SSS lipiodol 24 h après injection intra-artérielle chez le porc.

Ces acquisitions scintigraphiques ont tout de même permis d'obtenir une évaluation approximative de la biodistribution *in vivo*. Cette biodistribution est similaire à celle de l'^{131}I-lipiodol chez l'homme, pour lequel seuls des comptages réalisés à partir de scintigraphies sont disponibles[76-78] et qui indiquent une fixation hépatique majoritaire ; le reste de l'activité n'étant détecté que dans les poumons.

2- Biodistribution ex vivo

Les comptages des organes majeurs ont été effectués sur deux porcs à 1 h, 24 h et 48 h. Ils mettent en évidence une fixation hépatique quasi-exclusive, accompagnée d'une faible fixation pulmonaire et d'une légère fixation digestive à partir de 24 h, non détectées par scintigraphie. Ces résultats, résumés dans les tableaux 10, 11 et 12, sont comparables aux résultats précédemment obtenus avec le ^{99m}Tc-SSS lipiodol (*vide supra*).

Tableau 10 : Activités moyennes par organe 1 h après injection dans 2 porcs.

	Foie	**Poumons**	**Estomac**	**Intestins**	**Rate**	**Reins**	**Cœur**	**Sang**
ID/g (%)	$4{,}74.10^{-2}$ $\pm$ $5{,}8.10^{-2}$	$1{,}81.10^{-2}$ $\pm$ $2{,}4.10^{-2}$	$5{,}14.10^{-4}$ $\pm$ $9{,}9.10^{-5}$	$7{,}12.10^{-4}$ $\pm$ $7{,}2.10^{-5}$	$2{,}23.10^{-3}$ $\pm$ $1{,}9.10^{-3}$	$7{,}24.10^{-5}$ $\pm$ $7{,}5.10^{-5}$	$5{,}30.10^{-5}$ $\pm$ $5{,}6.10^{-5}$	$8{,}90.10^{-5}$ $\pm$ $9{,}2.10^{-5}$
ID (%)	97,3 $\pm$ 3,6	6,4 $\pm$ 8,3	$1{,}3.10^{-1}$ $\pm$ $1{,}2.10^{-1}$	$2{,}1.10^{-2}$ $\pm$ $2{,}5.10^{-3}$	$1{,}6.10^{-1}$ $\pm$ $2{,}0.10^{-1}$	$1{,}4.10^{-1}$ $\pm$ $1{,}3.10^{-2}$	$1{,}5.10^{-1}$ $\pm$ $1{,}2.10^{-2}$	nd

ID/g (%) = pourcentage de l'activité injectée par gramme de tissu

ID (%) = pourcentage de l'activité injectée dans l'organe

nd = non déterminé

Tableau 11 : Activités moyennes par organe 24 h après injection dans 2 porcs.

	Foie	**Poumons**	**Estomac**	**Intestins***	**Rate**	**Reins**	**Cœur**	**Urine**	**Sang**
ID/g (%)	$6{,}17.10^{-2}$ $\pm$ $2{,}5.10^{-3}$	$4{,}84.10^{-3}$ $\pm$ $8{,}6.10^{-4}$	$1{,}69.10^{-3}$ $\pm$ $8{,}9.10^{-4}$	$3{,}97.10^{-4}$ $\pm$ $1{,}3.10^{-5}$	$6{,}02.10^{-4}$ $\pm$ $1{,}3.10^{-4}$	$3{,}53.10^{-4}$ $\pm$ $8{,}3.10^{-5}$	$1{,}24.10^{-4}$ $\pm$ $3{,}3.10^{-5}$	$1{,}13.10^{-3}$ $\pm$ $2{,}8.10^{-5}$	$2{,}25.10^{-4}$ $\pm$ $7{,}6.10^{-4}$
ID (%)	98 $\pm$ 5,8	2,15 $\pm$ 0,6	$5{,}4.10^{-1}$ $\pm$ $4{,}0.10^{-1}$	1,2 $\pm$ $6{,}0.10^{-1}$	$8{,}1.10^{-2}$ $\pm$ $9{,}8.10^{-2}$	$6{,}6.10^{-2}$ $\pm$ $8{,}5.10^{-3}$	$6{,}5.10^{-2}$ $\pm$ $3{,}0.10^{-2}$	$7{,}9.10^{-1}$ $\pm$ $1{,}2.10^{-1}$	nd

Intestins* = intestins + fèces.

Tableau 12 : Activités moyennes par organe 48 h après injection dans 2 porcs.

	Foie	**Poumons**	**Estomac**	**Intestins***	**Rate**	**Reins**	**Cœur**	**Urine**	**Sang**
ID/g (%)	$5{,}51.10^{-2}$ $\pm$ $8{,}2.10^{-3}$	$1{,}09.10^{-2}$ $\pm$ $1{,}5.10^{-3}$	$1{,}15.10^{-3}$ $\pm$ $3{,}7.10^{-4}$	$1{,}68.10^{-3}$ $\pm$ $6{,}1.10^{-4}$	$4{,}31.10^{-3}$ $\pm$ $3{,}8.10^{-3}$	$6{,}73.10^{-4}$ $\pm$ $6{,}3.10^{-5}$	$1{,}78.10^{-4}$ $\pm$ $2{,}7.10^{-5}$	$1{,}65.10^{-3}$ $\pm$ $8{,}4.10^{-5}$	$3{,}66.10^{-4}$ $\pm$ $2{,}8.10^{-4}$
ID (%)	80,3 $\pm$ 3,5	4,6 $\pm$ 1,5	$4{,}3.10^{-1}$ $\pm$ $5{,}6.10^{-2}$	4,8 $\pm$ 1,9	$6{,}8.10^{-1}$ $\pm$ $2{,}7.10^{-1}$	$1{,}2.10^{-2}$ $\pm$ $1{,}4.10^{-3}$	$7{,}4.10^{-2}$ $\pm$ $2{,}6.10^{-2}$	2,3 $\pm$ $5{,}6.10^{-1}$	nd

Intestins* = intestins + fèces.

Le rapport tumeur/poumon, en pourcentage de l'activité injectée par organe (ID) est de 15,2, 45,6 et 17,5 à 1 h, 24 h et 48 h respectivement. En pourcentage de l'activité injectée par gramme de tissu, il est respectivement de 2,6, 12,7 et 5,1. Ces rapports montrent bien la fixation quasi-exclusive au niveau hépatique.

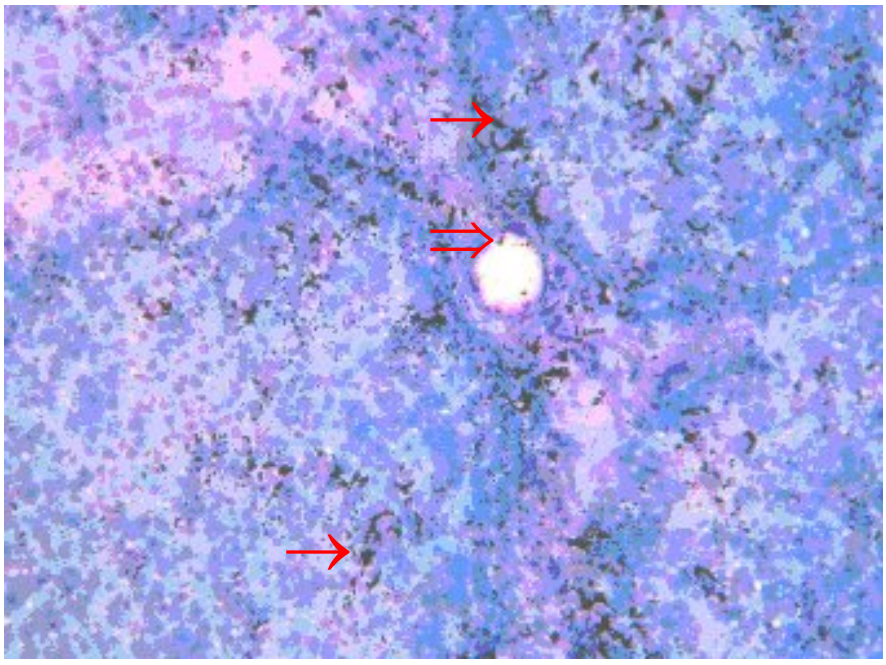
Ces résultats sont concordants avec les résultats publiés chez le rat pour le ^{188}Re-lipiodol, qui avaient également montré une fixation très majoritaire au niveau hépatique, associée avec des fixations pulmonaire et digestive faibles.[4, 146, 148] Comparativement à l'^{131}I-lipiodol, le mode d'élimination semble différent. Pour l'^{131}I-lipiodol, 30 à 50 % de l'activité injectée est éliminée dans les urines à J8, pour moins de 3 % de l'activité éliminée par les matières fécales (à J5). Au contraire, pour le ^{188}Re-SSS lipiodol, tout comme pour son analogue technétié (*vide supra*), l'élimination digestive prédomine (1,2 $\pm$ 1,8 % à 24 h et 4,8 $\pm$ 1,9 % à 48 h contre 0,79 $\pm$ 0,1 % et 2,3 $\pm$ 0,5 % pour l'élimination urinaire). L'élimination

urinaire est très faible comparée à celle de l'^{131}I-lipiodol, ce qui n'avait été jusqu'à présent pas mis en évidence. En effet, aussi bien sur les études animales[4, 146, 148] que chez l'homme,[152] l'élimination urinaire n'a pas été évaluée avec le ^{188}Re-lipiodol.

3- Autoradiographie

Nous avons également réalisé une étude autoradiographique, sur 3 porcs (2 à 1 h et 1 à 48 h post-injection). A notre connaissance, aucune étude autoradiographique n'est décrite dans la littérature. En ce qui concerne le lipiodol non marqué, il se localise rapidement au niveau des sinusoïdes,[69, 237] puis une quantité variable passe dans les veines centro-lobulaires puis dans la circulation générale. Le mode d'arrivée du lipiodol dans les sinusoïdes est controversé. Il y accède soit par passage direct des artérioles dans les sinusoïdes,[65, 238] soit par passage des artérioles dans les veines portes, puis dans les sinusoïdes.[237]

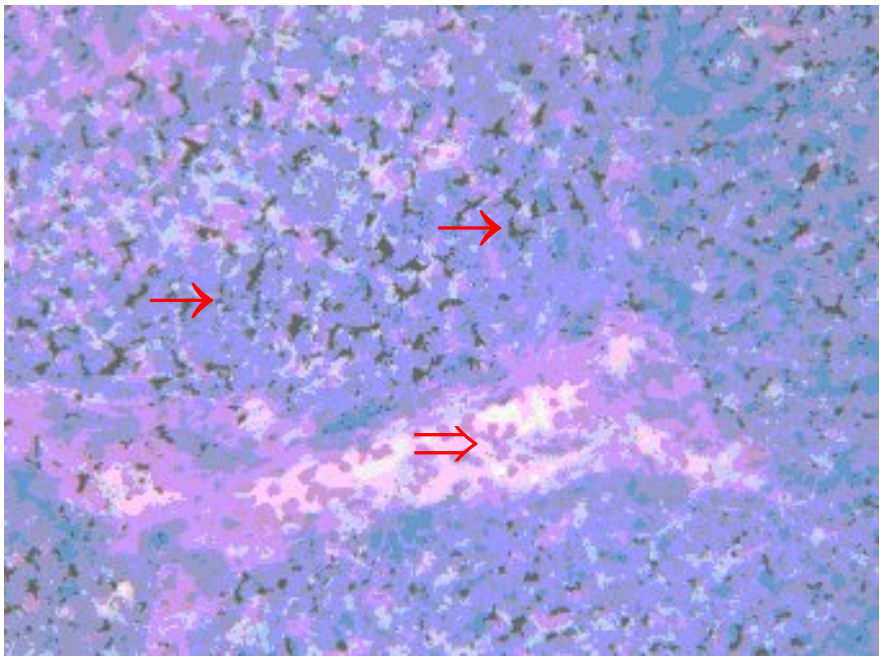
Le ^{188}Re-SSS lipiodol se localise lui aussi de façon majoritaire au niveau des sinusoïdes, et, à un degré moindre, au niveau des vaisseaux présents dans les espaces portes (artères et/ou veines) et des veines centro-lobulaires de la même manière que le lipiodol seul dans le foie sain (cf. Fig. 16).



La radioactivité (grains noirs) est faiblement repérable au niveau d'une artère hépatique d'un espace porte (⇒) et de façon abondante au niveau des capillaires sinusoïdes (→) ; coloration May Grumwald Giemsa, X 40.

Figure 16 : Autoradiographie du foie de porc 1 h après injection de ^{188}Re-SSS lipiodol.

48 h après l'injection, la radioactivité est exclusivement localisée au niveau des sinusoïdes (cf. Fig. 17), ce qui signifie que le complexe rhénié reste lié au lipiodol et que le radiopharmaceutique ^{188}Re-SSS lipiodol est stable *in vivo* au moins 48 h, même en l'absence de liaison chimique entre le ^{188}Re-SSS et le lipiodol. De plus, sa distribution intra-hépatique est très voisine de celle du lipiodol non marqué.



La radioactivité (grains noirs) est repérable au niveau des capillaires sinusoïdes de façon diffuse (→), la radioactivité ayant disparu des vaisseaux des espaces portes (⇒) ; coloration May Grumwald Giemsa, X 40.

Figure 17 : Autoradiographie du foie de porc 48 h après injection de ^{188}Re-SSS lipiodol.

E- Conclusion

La biodistribution du lipiodol marqué au ^{99m}Tc ou au ^{188}Re est similaire aux résultats obtenus avec l'^{131}I-lipiodol, aux niveaux macroscopique et microscopique, avec une fixation hépatique très majoritaire. Une différence existe, au niveau des modes d'élimination. En effet, l'élimination urinaire est beaucoup plus faible dans notre cas qu'elle ne l'est avec l'^{131}I-lipiodol. Les résultats obtenus avec le ^{188}Re sont comparables aux résultats décrits dans la littérature pour d'autres agents chélateurs. Avec ce radionucléide, les acquisitions scintigraphiques ne permettent pas d'approche semi-quantitative, du fait d'une mauvaise qualité d'image. Néanmoins, elles permettent d'obtenir une évaluation approximative de la biodistribution *in vivo* et restent le seul moyen de comparer les résultats obtenus chez

l'homme. Les comptages *ex vivo* permettent d'avoir des informations plus précises. Toutefois, il faut noter l'imprécision des mesures de comptage *ex vivo* puisque, dans aucun cas, la somme des pourcentages de l'activité n'est égale à 100 %.

Toutes les études que nous avons réalisées jusqu'à présent ont porté sur des animaux sains. Des études de biodistribution chez l'animal porteur d'une tumeur hépatique sont en projet afin de vérifier la rétention intra-tumorale. Il n'existe actuellement pas de modèle tumoral décrit chez le porc. Nous avons donc tenté d'appliquer à ce dernier un modèle tumoral décrit sur la brebis. Il consiste à immunosupprimer l'animal par de fortes doses de cyclosporine puis à injecter des cellules tumorales humaines,[239] mais ce modèle a malheureusement échoué. En effet, il n'y a pas eu de croissance tumorale au niveau des sites d'implantation. Nous allons donc prochainement tester la biodistribution du ^{188}Re-SSS lipiodol sur des rats porteurs de CHC, en collaboration avec l'unité INSERM ERIT-M 0104 à Angers, puisque, chez le rat, plusieurs modèles tumoraux sont bien maîtrisés.[4, 148, 240] L'étape suivante, une fois la rétention intra-tumorale vérifiée sera de tester le ^{188}Re-SSS lipiodol chez l'homme.

CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE

Au cours de cette deuxième partie, nous avons mis au point un kit pour la préparation de complexes du ^{188}Re, analogues des complexes du ^{99m}Tc précédemment synthétisés au laboratoire. Différents paramètres ont été évalués, et l'ajout d'un antioxydant (acide ascorbique) et d'oxalate s'est révélé nécessaire pour obtenir le complexe [^{188}Re$(PhCS_3)_2(PhCS_2)$] avec un bon rendement. La synthèse actuelle n'est cependant pas optimale et nécessite encore quelques améliorations, en raison notamment d'un précipité.

Les complexes rhénié et technétié ont été utilisés pour marquer le lipiodol, par dissolution des complexes dans la phase lipiodolée. En effet, l'utilisation de lipiodol marqué au ^{188}Re est prometteuse comme traitement du carcinome hépatocellulaire, en complément de l'^{131}I-lipiodol (Lipiocis®). Ce dernier a montré son efficacité, particulièrement dans le cas des CHC non opérables et en traitement adjuvant après résection. Cependant, les propriétés de l'^{131}I limitent son utilisation, sa longue demi-vie et sa forte composante gamma nécessitant notamment l'isolation des patients en chambre protégée, ainsi que des mesures de radioprotection afin de limiter l'irradiation du personnel médical. De plus, sa disponibilité et son coût limitent également son utilisation, particulièrement dans les pays en voie de développement, qui sont pourtant les régions de forte incidence du CHC. Les propriétés du ^{188}Re en font une alternative de choix, et les premiers essais, chez l'animal et chez l'homme, semblent prometteurs. La preuve en est le support apporté par l'AIEA aux recherches portant sur le développement du ^{188}Re-lipiodol.

Nous avons obtenu le ^{188}Re-lipiodol (^{188}Re-SSS lipiodol) avec un bon rendement de marquage (87 $\pm$ 9,1 %) et une PRC satisfaisante (93 $\pm$ 3,4 %), de manière reproductible. Ce complexe est stable au moins 48 h *in vitro* et *in vivo*. Ce complexe a été testé *in vivo* sur le porc sain, et sa biodistribution a été étudiée à 1 h, 24 h et 48 h, par acquisitions scintigraphiques et comptages *ex vivo*. Des études par autoradiographie ont également été réalisées. Les résultats obtenus montrent une distribution similaire aux résultats précédemment décrits dans la littérature chez le rat avec le ^{188}Re-lipiodol et chez l'homme avec l'^{131}I-lipiodol, avec une fixation hépatique quasi-exclusive, et une fixation pulmonaire et digestive faible. Les études autoradiographiques ont également mis en évidence une localisation semblable au niveau microscopique, avec une localisation intra-vasculaire au niveau des sinusoïdes. La radioactivité reste localisée à ce niveau 48 h après injection, ce qui indique la stabilité du marquage, même en l'absence de liaison chimique entre le complexe du ^{188}Re et le lipiodol. Il est intéressant de noter que les modes d'élimination du

^{188}Re-lipiodol et de l'^{131}I-lipiodol diffèrent, avec une élimination urinaire notablement plus importante pour ce dernier.

Nous projetons actuellement l'étude du ^{188}Re-lipiodol sur des animaux porteurs d'une tumeur hépatique, afin de vérifier la sélectivité du radiopharmaceutique pour la tumeur par rapport au foie sain. Le développement d'un modèle tumoral chez le porc n'ayant pas réussi, nous allons changer de modèle animal et passer sur le rat, pour lequel des modèles de tumeurs hépatiques sont connus. La rétention intra-tumorale sélective du radiopharmaceutique est à vérifier avant de tester ce dernier chez l'homme.

PARTIE EXPERIMENTALE

SYNTHESE DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Le pertechnétate [$^{99m}TcO_4$]$^-$, sous forme de sel de sodium en solution physiologique, est élué de générateurs $^{99}Mo/^{99m}Tc$ ELU III (CIS-bio international/Schering, France) disponibles au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis à Rennes. Le perrhénate [$^{188}ReO_4$]$^-$, sous forme de sel de sodium en solution physiologique, est élué d'un générateur $^{188}W/^{188}Re$ (CIS-bio international/Schering, France) disponible au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis à Rennes. Le lipiodol (Lipiodol ultra-fluide®, Guerbet, France) est fourni par le Centre Eugène Marquis.

La pureté radiochimique (PRC) est calculée comme étant le ratio de la radioactivité migrante sur la radioactivité totale présente sur le profil chromatographique. Les complexes migrent sous forme de spots radioactifs suivant leur nature chimique. La PRC des produits est évaluée par chromatographie sur couche mince (CCM). Les profils de radioactivité sont obtenus sur plaque de silice Merck 60 F_{254} éluées par un mélange EtOH/Toluène/Chloroforme/Acétate d'ammonium 0,5M dans l'eau 6/3/3/1 pour différencier le pertechnétate et le perrhénate (R_f = 0,5) et le complexe intermédiaire gluconate (R_f = 0) et par un mélange Ether de pétrole/Dichlorométhane 6/4 pour les complexes. Les différentes espèces présentent des profils identiques pour les deux métaux. Les PRC ainsi que les R_f sont déterminés à l'aide d'un phosphoimageur Fujix BAS 1000 en appliquant la méthode suivante : les plaques de silice après élution sont séchées à l'air puis recouvertes d'un film adhésif afin d'éviter toute contamination ; les CCM sont ensuite placées en contact avec une plaque photo Fuji Imaging BAS IIIS dans l'obscurité pendant 5 minutes. La pureté radiochimique ainsi que la localisation des spots radioactifs sont ensuite réalisées à l'aide du logiciel Fujix BAS 1000. Les résultats obtenus sont confirmés en découpant les plaques de silice en zones de R_f connus, la radioactivité étant comptée par la suite dans un activimètre CAPINTEC CR 120.

SYNTHESE DU COMPLEXE [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)]

Le radiopharmaceutique [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] est synthétisé par réaction du ligand dithiocarboxylate PhCS$_2$Na sur un intermédiaire [^{99m}TcO(gluc)$_2$]$^-$ préparé à l'aide d'un kit gluconate/SnCl$_2$ selon la méthode décrite par F. Mévellec et coll..[205]

Le [^{99m}Tc]-pertechnétate (2-5 mCi) est additionné à 1 mL d'une solution issue d'un kit contenant 75,0 mg de gluconate de sodium et 0,75 mg de SnCl$_2$, 2H$_2$O dissous dans 10 mL de sérum physiologique. Le mélange est agité 10 min à température ambiante. Puis 2 mg de ligand dithiobenzoate, dissous dans 1 mL de sérum physiologique, sont additionnés et la solution est chauffée à 100°C pendant 30 min.

SYNTHESE DU COMPLEXE [^{99m}Tc(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)] AVEC 100 mCi DE [^{99m}Tc]-PERTECHNETATE

Le [^{99m}Tc]-pertechnétate (100 mCi) est additionné à un kit contenant 75,0 mg de gluconate de sodium et 0,75 mg de SnCl$_2$, 2H$_2$O reconstitué dans 1 mL de sérum physiologique. Le mélange est agité 10 min à température ambiante. Puis 10 mg de ligand dithiobenzoate, dissous dans 1 mL de sérum physiologique, sont additionnés et la solution est chauffée à 100°C pendant 30 min.

PREPARATION DU KIT POUR LA SYNTHESE DU COMPLEXE [^{188}Re(PhCS$_3$)$_2$(PhCS$_2$)]

Différentes formulations de kits ont été testées pour la synthèse de l'intermédiaire sur lequel réagit le ligand dithiocarboxylate PhCS$_2$Na, à partir de préparations décrites dans la littérature (cf. chapitre III). La meilleure pureté radiochimique (PRC) est obtenue avec le kit suivant.

7,5 mg de gluconate de sodium, 30 mg d'acide ascorbique et 40 mg d'oxalate de potassium sont dissous dans 0,9 mL d'eau distillée dégazée par bullage d'azote. 0,8 mg de chlorure stanneux dihydrate sont dissous dans 0,1 mL d'acide chlorhydrique 1 N, puis sont ajoutés à la solution précédente. La solution finale est plongée dans un bain d'azote liquide, puis le flacon contenant la solution congelée est placé au lyophilisateur jusqu'à évaporation complète du solvant. Les flacons sont ensuite sertis, mis sous azote et stockés au réfrigérateur.

SYNTHESE DU COMPLEXE [$^{188}Re(PhCS_3)_2(PhCS_2)$]

Le [^{188}Re]-perrhénate (37-111 MBq, dans 0,5 mL) est additionné à un kit lyophilisé contenant 7,5 mg de gluconate de sodium, 30 mg d'acide ascorbique, 40 mg d'oxalate de potassium et 0,8 mg de $SnCl_2$, $2H_2O$ et reconstitué dans 0,5 mL de sérum physiologique. Le mélange est agité 15 min à température ambiante. Puis 20 mg de ligand $PhCS_2Na$, dissous dans 0,5 mL de sérum physiologique, sont additionnés et la solution est chauffée à 100°C pendant 30 min.

MARQUAGE DU LIPIODOL® AVEC LE COMPLEXE [$M(PhCS_3)_2(PhCS_2)$], (M = ^{188}Re, ^{99m}Tc) : M-SSS lipiodol

Le complexe [$M(PhCS_3)_2(PhCS_2)$], (M = ^{188}Re, ^{99m}Tc), en suspension dans le sérum physiologique, est extrait par 3 mL de lipiodol. Le flacon est centrifugé 10 min à 3500 tours/min pour bien séparer les phases. Ensuite, la phase aqueuse est retirée du flacon à l'aide d'une seringue, et la phase lipiodol, contenant le complexe, est passée, dans le cas du ^{188}Re, au vortex (Vibrofix VF1 ELECTRONIC, IKA-WERK) pendant 2 min afin d'homogénéiser le milieu.

La stabilité du complexe [$M(PhCS_3)_2(PhCS_2)$] (M = ^{188}Re, ^{99m}Tc) dans le lipiodol a été testée sur 24 h dans le cas du ^{99m}Tc et sur 48 h dans le cas du ^{188}Re, en présence de plasma sanguin et de sérum physiologique.

EXPERIENCES *IN VIVO* CHEZ L'ANIMAL

IMAGES SCINTIGRAPHIQUES

Les expériences ont été conduites au centre de recherche de l'INRA de Saint-Gilles (UMRVP) en respect des lois relatives à la conduite d'expérimentations animales (loi 0189.4 du 24 janvier 1990). Des porcs de 40 kg de race Large White croisé Landrace croisé Pietrin ont été utilisés. L'injection a été effectuée au niveau de l'artère hépatique, *via* un cathéter installé 48h plus tôt pour le ^{99m}Tc, ou installé de la manière suivante pour le ^{188}Re : l'artère hépatique (ou une de ses branches) a été identifiée puis disséquée ; un lac a été mis en place autour de l'artère hépatique, en aval de l'artère gastroduodénale, puis mis sous tension de manière à tendre l'artère afin d'avoir un meilleur angle pour réaliser l'injection ; un cathéter pédiatrique est mis en place en aval de ce lac, puis le radiopharmaceutique a été lentement injecté et le lac a été retiré.. Pour le complexe technétié, 4 porcs ont été utilisés (injections de 111 MBq pour une biodistribution à 1 h (n = 2), et 740 MBq pour une biodistribution à 24 h (n = 2)). Pour le complexe rhénié, 6 porcs ont été utilisés. Pour une biodistribution à 1 h (n = 2), 30 Mbq ont été injectés, pour une biodistribution à 24 h (n = 2), 92 MBq, et pour une biodistribution à 48 h, 130 MBq (n = 2). Les animaux sont anesthésiés par administration d'halothane (5 % v/v) et injection intramusculaire de kétamine (1M). L'acquisition des images scintigraphiques (matrice 256*256, 100 kcp pour le ^{99m}Tc et 150 à 300 kcp pour le ^{188}Re) ont été réalisées pour les faces antérieures et postérieures à l'aide d'une gamma-caméra Elsint SP6 (Haifa, Israel). Pour le ^{99m}Tc, les régions d'intérêt (ROI) ont été dessinées manuellement pour chaque organe (zones de fixation) et les moyennes géométriques ont été calculées pour l'activité présente dans chaque organe. Aucune correction d'atténuation n'a été appliquée. Pour le ^{188}Re, cette approche semi-quantitative n'a pas été réalisée du fait d'une mauvaise qualité des acquisitions scintigraphiques et d'une fixation hépatique exclusive.

BIODISTRIBUTION EX VIVO

1 heure, 12 h ou 48 h après l'injection, le cochon est sacrifié (1g de pentobarbital de sodium, puis overdose de KCl), les organes majeurs (foie, poumons, estomac, intestins, reins, rate et cœur) sont récupérés et pesés et la radioactivité associée à chaque organe est

comptée (échantillon homogène de l'organe) à l'aide d'un compteur gamma Auto gamma Cobra II (Packard, USA). La radioactivité par gramme de tissu ainsi que l'index de localisation, correspondant au pourcentage de radioactivité par gramme d'organe retrouvée dans les tissus par rapport à la dose injectée, sont calculés. Pour chaque cochon, un échantillon sanguin a également été prélevé pour une analyse du sang total. Pour certains cochons, l'urine et les matières fécales ont également été collectées.

MICROAUTORADIOGRAPHIE

Une étude par autoradiographie du foie a été effectuée afin de déterminer la localisation du complexe M-SSS lipiodol (M = ^{99m}Tc, ^{188}Re) au niveau microscopique, à 1 h (^{99m}Tc et ^{188}Re), 24 h (^{99m}Tc) et 48 h (^{188}Re).

L'autoradiographie a été réalisée sur des sections tissulaires déshydratées de 5 μm d'épaisseur par passages en solutions éthanoliques (70 %, 90 % et 100 % d'éthanol). Sous lumière rouge, l'émulsion LM1 (Amersham Pharmacia Biotech, Orsay, France) est dissoute dans de l'eau distillée au bain-marie à 43 °C et agitée manuellement pendant 45 minutes, à raison d'un tour par seconde, jusqu'à l'homogénéisation du milieu. Les lames contenant les échantillons sont ensuite trempées dans l'émulsion, à la verticale, pendant 2 secondes, égouttées et placées sous un angle de 80 °C pendant 10 minutes à température de la pièce, pour terminer le séchage. Les lames sont ensuite posées à plat pendant 10 minutes sur une plaque de verre glacée puis stockées à la verticale dans une boîte noire à 4°C avec un desséchant (Silicagel).

Après un jour d'incubation, les lames sont révélées. Sous lumière rouge, à température ambiante, elles sont plongées dans le révélateur (Kodak Lx 24) pendant 4 minutes, puis lavées à l'eau distillée (5 minutes), plongées dans le fixateur (ILFORD Hypman) pendant 5 minutes, et à nouveau rincées à l'eau distillée (10 minutes). Les cellules sont alors colorées au May-Grunwald Giemsa (1 % v/v) puis examinées au microscope optique.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

(1) D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani, *Int. J. Cancer*, 2001, **94**, 153; FX Bosch, J. Ribes, J. Borras, *Semin. Liver Dis.*, 1999, **19**, 271.

(2) E. Garin, P. Bourguet, in Ell and Gambir 3rd Ed., *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, Elsevier Science Ltd, Edinburgh, *sous presse*.

(3) W.Y. Lau, T.W.T. Leung, S.K.W. Ho, M. Chan, D. Machin, J. Lau, A.T.C. Chan, W. Yeo, T.S.K. Mok, S.C.H. Yu, N.W.Y. Leung, P.J. Johnson, *Lancet*, 1999, **353**, 797.

(4) S.J. Wang, W.Y. Lin, M.N. Chen, B.T. Hsieh, L.H. Shen, Z.T. Tsai, G. Ting, F.F. Knapp Jr., *Eur. J. Nucl. Med.*, 1996, **23**, 13.

(5) J. Bruix, M. Sherman, J.M. Llovet, M. Beaugrand, R. Lencioni, A.K. Burroughs, E. Christensen, L. Pagliaro, M. Colombo, J. Rodes, *J. Hepatol.*, 2003, **35**, 421.

(6) C; Wittekind, A. Tannapfel, *Chirurgische Gastroenterologie*, 1998, **14**, 175.

(7) J.-C. Trinchet, M. Beaugrand, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1999, **23**, 1286.

(8) S.D. Taylor-Robinson, G.R. Foster, S. Arora, S. Hargreaves, H.C. Thomas, *Lancet*, 1997, **350**, 1142.

(9) S. Deuffic, T. Poynard, L. Buffat, A.-J. Valleron, *Lancet*, 1998, **351**, 214.

(10) H.B. El Serag, A.C. Mason, *New. Engl. J. Med.*, 1999, **340**, 745.

(11) S. Deuffic, L. Buffat, T. Poynard, A.J. Valleron, *Hepatology*, 1999, **29**, 1596.

(12) J.M. Llovet, M. Beaugrand, *J. Hepatol.*, 2003, **38**, S136.

(13) T.-I. Huo, S.-D. Lee, J.-C. Wu, *Hepatology*, 2003, **38**, 269.

(14) S. Chevret, J.C. Trinchet, D. Mathieu, A.A. Rached, M. Beaugrand, C. Chastang, *J. Hepatol.*, 1999, **31**, 133.

(15) J.-L. Raoul, *Médecine Nucléaire-Paris*, 1999, **23**, 486.

(16) K. Okuda, *J. Hepatol.*, 2000, **32 (sup. 1)**, 225.

(17) G. Garcia-Tsao, *Gastroenterology*, 2001, **120**, 726.

(18) V. Grando-Lemaire, C. Guettier, S. Chevret, M. Beaugrand, J.-C. Trinchet, pour le Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire, *J. Hepatol.*, 1999, **31**, 508.

(19) EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, *J. Hepatol.*, 1999, **30**, 956.

(20) MILTS, *Contraception*, 1997, **56**, 275.

(21) H.E. Blum, U.T. Hopt, *Chirurg.*, 2003, **74**, 709.

(22) G. Marin-Hargreaves, D. Azoulay, H. Bismuth, *Crit. Rev. Oncol. Hemat.*, 2003, **47**, 13 ; V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci, S. Andreola, A. Pulvirenti, F. Bozzetti, F. Montalto, M. Ammatuna, A. Morabito, L. Gennari, *New Engl. J. Med.*, 1996, **333**, 693.

(23) W.S. Helton, A. Di Bisceglie, R. Chari, M. Schwartz, J. Bruix, *J. Gastroint. Surg.*, 2003, **7**, 401. ;

(24) J. Bruix, J.M. Llovet, *Hepatology*, 2002, **35**, 519.

(25) J.M. Llovet, J. Fuster, J. Bruix, *Hepatology*, 1999, **39**, 1434.

(26) S. Arii, Y. Yamaoka, S. Futagawa, K. Inoue, K. Kobayashi, M. Kojiro, M. Makuuchi, Y. Nakamura, K. Okita, R. Yamada, *Hepatology*, 2000, **32**, 1224.

(27) M. Di Stasi, L. Buscarini, T. Livraghi, A. Giorgio, A. Salmi, I. De Sio, F. Brunello, L. Solmi, E. Caturelli, F. Magnolfi, M. Caremani, C. Filice, *Scand. J. Gastroenterol.*, 1997, **32**, 1168.

(28) T. Livraghi, A. Giorgio, G. Marin, A. Salmi, I. De Sio, L. Bolondi, M. Pompili, F. Brunello, S. Lazzaroni, G. Torzilli, *Radiology*, 1995, **197**, 101.

(29) Y. Nagata, M. Hiraoka, K. Akuta, M. Abe, M. Takahashi, S. Jo, Y. Nishimura, S. Masunaga, M. Fukuda, H. Imura, *Cancer*, 1990, **65**, 1730.

(30) S. Okada, T. Okusaka, H. Ueno, in Colombo M. Schiff E. Eds., *Update in Hepatology: Hepatocellular Carcinoma*, Milan: UTET Periodici, 2002, 59.

(31) T. Livraghi, S.N. Goldberg, S. Lazzaroni, F. Meloni, L. Solbiati, G.S. Gazelle, *Radiology*, 1999, **210**, 655.

(32) Y. Suarez, M. Sala, J.M. Llovet, *Acta Gastroenterol. Belg.*, 1999, **LXII**, 410.

(33) S. Badvie, *Postgrad. Med. J.*, 2000, **76**, 4.

(34) A.S. Befeler, A.M. Di Bisceglie, *Gastroenterology*, 2002, **122**, 1609.

(35) J.M. Llovet, J. Bruix, *Hepatology*, 2003, **37**, 429.

(36) M. Varela, M. Sala, J.M. Llovet, J. Bruix, *Canter Treat. Rev.*, 2003, **29**, 99.

(37) J.-C. Trinchet, N. Ganne-Carrie, M. Beaugrand, *Alimant Pharmacol. Ther.*, 2003, **17 sup. 2**, 111.

(38) J.B. Kruskal, S. N. Goldberg, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2002, **13**, S253.

(39) C.L. Liu, S.T. Fan, *Am. J. Surg.*, 1997, **173**, 358.

(40) A. Venook, *J. Clin. Oncol.*, 1994, **12**, 1323.

(41) A. Roche, T. De Baere, V. Kuoch, *Acta Endoscopica*, 2001, **31**, 615.

(42) J.R. Buscombe, A. Padhy, *Nucl. Med. Com.*, 2001, **22**, 119.

(43) H. Ohishi, H. Uchida, H. Yoshimura, S. Ohue, J. Ueda, M. Katsuragi, N. Matsuo, Y. Hosogi, *Radiology*, 1985, **154**, 25.

(44) P. Michel, O. Goria, G. Riachi, *La Lettre de l'Hépato-Gastroentérologue*, 2001, **4**, 30.

(45) S.D. Ryder, P.M. Rizzi, E. Metivier, J. Karani, R. Williams, *Gut*, 1996, **38**, 125.

(46) B.M. Karlson, A.M. Lofberg, L.E. Lorelius, G. Jacobson, U. Haglund, *Ann. Chir. Gynaecol.*, 1999, **88**, 264.

(47) T. Achenbach, J.K. Seifert, M.B. Pitton, K. Schunk, T. Junginger, *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2002, **28**, 37.

(48) G. Pelletier, A. Roche, O. Ink, M.L. Anciaux, S. Derhy, P. Rougier, C. Lenoir, P. Attali, J.P. Etienne, *J. Hepatol.*, 1990, **11**, 181.

(49) Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire, *New. Engl. J. Med.*, 1995, **332**, 1256.

(50) E. Garin, N. Noiret, C.-H. Malbert, N. Lepareur, A. Roucoux, L. Dazord, S. Caulet-Maugendre, B. Turlin, A. Moisan, J. Lecloirec, J.-Y. Herry, E. Boucher, J.-L. Raoul, P. Bourguet, *Nucl. Med. Com.*, 2003, *accepté*.

(51) P.J. Blower, A.G. Kettle, M.J. O'Doherty, A.J. Coakley, F.F. Knapp Jr., *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000, **27**, 1405.

(52) A. Al-Nahhas, A. Padhy, *Nucl. Med. Com.*, 2002, **23**, 827.

(53) W.A. Volkert, T.J. Hoffman, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2269.

(54) T.E. Wheldon, *Int. J. Radiat. Biol.*, 1994, **65**, 109.

(55) C.A. Hoefnagel, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1991, **18**, 408.

(56) L.E. Feinendegen, *Strahlenther. Onkol.*, 1991, **167**, 619.

(57) S. Ho, W.Y. Lau, T.W.T. Leung, P.J. Johnson, *Cancer*, 1998, **83**, 1894.

(58) J.R. Buscombe, *Nucl. Med. Com.*, 2002, **23**, 837.

(59) N.B. Ackerman, W.M. Lien, E.S. Kondi, N.A. Silverman, *Surgery*, 1969, **66**, 1067 ; G. Lin, A. Lunderquist, I. Hagerstrand, E. Boijsen, *Surgery*, 1984, **96**, 517 ; Z. Kan, K. Ivancev, A. Lunderquist, P.A. McCuskey, K.C. Wright, S. Wallace, R.S. McCuskey, *Radiology*, 1993, **187**, 621.

(60) R.A.M. Al-Mufti, R.B. Pedley, D. Marshall, R.H.J. Begent, A. Hilson, M.C. Winslet, K.E.F. Hobbs, *Br. J. Cancer*, 1999, **79**, 1665.

(61) K. Nakakuma, S. Tashiro, K. Uemura, *Jap-Deutsche Med. Berichte*, 1979, **24**, 675.

(62) J.-F. Bretagne, J.-L. Raoul, P. Bourguet, R. Duvauferrier, Y. Deugneir, R. Faroux, A. Ramée, J.-Y. Herry, J. Gastard, *Radiology*, 1988, **168**, 547.

(63) P.M. Hewitt, D.W. Glenn, J.K. Seifert, D.L. Morris, *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1998, **24**, 558.

(64) R.A. Boyle, P.M. Hewitt, D.L. Morris, *Anticancer Res.*, 2001, **21**, 3725.

(65) K. Nakakuma, S. Tashiro, T. Hiraoka, K. Ogata, K. Ootsuka, *Radiology*, 1985, **154**, 15.

(66) Y. Yumoto, K. Jinno, K. Tokuyama, Y. Araki, T. Ishimitsu, H. Maeda, T. Konno, S. Iwamoto, K. Ohnishi, K. Okuda, *Radiology*, 1985, **154**, 19.

(67) F.I. Chou, K.C. Fang, C. Chung, W.Y. Lui, C.W. Chi, R.S. Liu, W.K. Chan, *Nucl. Med. Biol.*, 1995, **3**, 379.

(68) Z. Kan, *Acta Radiol.*, 1996, **37**, 6.

(69) D.L. Miller, T.J. O'Leary, M. Girton, *Radiology*, 1987, **162**, 849.

(70) H. Kobayashi, H. Inoue, J. Shimada, T. Yano, T. Maeda, T. Oyama, S. Shinohara, *Acta Radiol.*, 1987, **28**, 275.

(71) C. Park, S.I. Choi, H. Kim, H.S. Yoo, Y.B. Lee, *Liver*, 1990, **10**, 72.

(72) F.I. Chou, W.Y. Lui, C.W. Chi, W.K. Chan, *Proceedings of the National Science Council, Republic of China, Part B : Life Sciences*, 1994, **18**, 154.

(73) M. Comet, M. Vidal, *Radiopharmaceutiques, Chimie des radiotraceurs et applications biologiques*, Presses Universitaires de Grenoble, 1998.

(74) M.T. Madsen, C.H. Park, M.L. Thakur, *J. Nucl. Med.*, 1988, **29**, 1038.

(75) C.H. Park, J.H. Suh, H.S. Yoo, *Clin. Nucl. Med.*, 1986, **11**, 514.

(76) J.-L. Raoul, R. Duvauferrier, P. Bourguet, J.-F. Bretagne, S. Coornaert, P. Darnault, Y. Deugnier, J.-Y. Herry, J. Gastard, *J. Radiol.*, 1986, **67**, 797.

(77) J.-L. Raoul, P. Bourguet, J.-F. Bretagne, R. Duvauferrier, S. Coornaert, P. Darnault, A. Ramee, J.-Y. Herry, J. Gastard, *Radiology*, 1988, **168**, 541.

(78) M. Nakajo, H. Kobayashi, K. Shimabukuro, K. Shirono, H. Sakata, M. Taguchi, M. Uchiyama, T. Sonoda, S. Shinohara, *J. Nucl. Med.*, 1988, **29**, 1066.

(79) R.E. Hind, M. Loizidou, S. Perring, J. Fleming, V. Batty, S. Birch, I. Taylor, *Br. J. Surgery*, 1992, **79**, 952.

(80) J.-L. Raoul, R. Duvauferrier, J.-F. Bretagne, P. Bourguet, D. Heresbach, L. Siproudhis, M. Gosselin, *Scand. J. Gastroenterol.*, 1993, **28**, 217.

(81) H.S. Yoo, C.H. Park, J.T. Lee, K.W. Kim, C.S. Yoon, J.H. Suh, C.Y. Park, B.S. Kim, H.J. Choi, K.S. Lee, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1994, **33**, S128.

(82) K. Okuda, H. Musha, T. Yamasaki, *Radiology*, 1977, **122**, 53.

(83) C.H. Park, J.H. Suh, H.S. Yoo, J.T. Lee, D.I. Kim, B.S. Kim, *Nucl. Med. Com.*, 1987, **8**, 1075.

(84) Y. Yumoto, K. Jinno, S. Inatsuki, S. Moriwaki, T. Hanafusa, E. Yumoto, T. Shiota, T. Higashi, N. Koide, H. Hada, *Cancer Chemother. Radiopharm.*, 1992, **31**, S128.

(85) S. Maki, K. Toshimitsu, H. Maeda, *Cancer*, 1985, **56**, 751.

(86) B. Launois, G. Maddern, *Br. J. Surg.*, 2002, **89**, 1345.

(87) C.H. Park, H.S. Yoo, J.H. Suh, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1990, **16**, S143.

(88) J.H. Risse, F. Grünwald, H. Strunk, R. Kleinschmidt, H. Bender, H.J. Biersack, *Hybridoma*, 1999, **18**, 83.

(89) J.-L. Raoul, J.-F. Bretagne, J.-P. Caucanas, E.A. Pariente, J. Boyer, J.-C. Paris, H. Michel, P. Bourguet, G. Victor, F. Therain, *Cancer*, 1992, **69**, 346.

(90) J.-L. Raoul, D. Guyader, J.-F. Bretagne, R. Duvauferrier, P. Bourguet, D. Bekhechi, Y.M. Deugnier, M. Gosselin, *J. Nucl. Med.*, 1994, **35**, 1782.

(91) J.-L. Raoul, D. Guyader, J.-F. Bretagne, J. Heautot, R. Duvauferrier, P. Bourguet, D. Bekhechi, Y.M. Deugnier, M. Gosselin, *Hepatology*, 1997, **26**, 1156.

(92) Y. Kajiya, H. Kobayashi, M. Nakajo, *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 1993, **16**, 150.

(93) J. Seong, H.C. Park, K.H. Han, C.Y. Chon, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, **55**, 329.

(94) T. De Baere, P. Taourel, J.M. Tubiana, V. Kuoch, M. Ducreux, J. Lumbroso, A.J. Roche, *Radiology*, 1999, **212**, 665.

(95) W.T. Leung, W.Y. Lau, S. Ho, M. Chan, N. Leung, J. Lin, K.C. Ho, C. Metreweli, P.J. Johnson, A.K. Li, *J. Nucl. Med.*, 1994, **35**, 1313.

(96) S. Battacharya, J.R. Novell, G.M. Dusheiko, A.J. Hilson, R. Dick, K.E. Hobbs, *Cancer*, 1995, **76**, 2202.

(97) N. Chenoufi, J.L. Raoul, G. Lescoat, P. Brissot, P. Bourguet, *J. Nucl. Med.*, 1998, **39**, 900.

(98) J.-L. Raoul, E. Boucher, Y. Rolland, *J. Clin. Oncol.*, 2002, **21**, 563.

(99) B. Brans, K. van Laere, F. Gemmel, L. Defreyne, P. Vanlangenhove, R. Troisi, H. van Vlierberghe, I. Colle, B. de Hemptinne, R.A. Dierckx, *Eur. J. Nucl. Med.*, 2002, **29**, 928.

(100) C. Partensky, G. Sassolas, L. Henry, P. Paliard, G. Maddern, *Arch. Surg.-Chicago*, 2000, **135**, 1298.

(101) S. Pocock, I. White, *Lancet*, 1999, **353**, 943.

(102) S.B. Tan, Y.F.A. Chung, B.C. Tai, Y.B. Cheung, D. Machin, *Control. Clin. Trials*, 2003, **24**, 110.

(103) S.B. Tan, D. Machin, Y.B. Cheung, Y.F.A. Chung, B.C. Tai, *J. Clin. Oncol.*, 2002, **20**, 1709.

(104) B. Brans, F. De Winter, L. Defreyne, R. Troisi, P. Vanlangenhove, H. Vanvlierberghe, B. Lambert, M. Praet, B. De Hemptinne, R.A. Dierckx, *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2001, **4**, 333.

(105) L.A. Veilhan, E. Boucher, J.-L. Raoul, *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000, **27**, 941.

(106) L.A. Veilhan, Thèse de doctorat, Université de Rennes I, France, 1999.

(107) J.-L. Raoul, M. Messner, E. Boucher, Y. Gestin, J.-F. Bretagne, B. Meunier, *Program/Proceedings American Society of Clinical Oncology*, 1999, **18**, 243a.

(108) A.P. Preketes, S. Boyd, D. Cooper, E. McKay, R.C. Smart, R. Qulnn, W.B. Ross, P. Clingan, J.L. McCall, S.P. Butler, D. Glenn, E. Clark, D.L. Morris, *Reg. Cancer Treat.*, 1996, **9**, 21.

(109) J. Maublant, J. Lumbroso, F. Cachin, J.-L. Raoul, A. Syrota, J.-P. Vuillez, P. Cappelaere, *Bull. Cancer*, 2001, **88**, 35.

(110) T.W.T. Leung, W.Y. Lau, S.K.W. Ho, M. Phil, S.C. Ward, J.H.S. Chow, M.S.Y. Chan, C. Metreweli, P.J. Johnson, A.K.C. Li, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, **33**, 919.

(111) S. Ho, W.Y. Lau, W.T. Leung, M. Chan, K.W. Chan, P.J. Johnson, A.K. Li, *J. Nucl. Med.*, 1997, **38**, 1201.

(112) E. Garin, S. Laffont, Y. Rolland, D. Olivié, J. Lecloirec, J.-Y. Herry, E. Boucher, J.-L. Raoul, P. Bourguet, *Nucl. Med. Com.*, 2003, **24**, 671.

(113) J.H. Risse, C. Ponath, H. Palmedo, C. Menzel, F. Grünwald, H.J. Biersack, *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001, **28**, 914.

(114) J.H. Risse, F. Grünwald, C. Ponath, H.J. Biersack, *Nuklearmedizin*, 1998, **37**, A4.

(115) J.H. Risse, F. Grünwald, C. Ponath, H.J. Biersack, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1998, **24**, S16.

(116) J.H. Risse, T. Bultmann, F. Grünwald, C. Ponath, H.J. Biersack, *Reg. Cancer Treat.*, 1997, **(Sup.) 1**, 31.

(117) C.L. Maini, M.G. Scelsa, C. Fiumara, A. Tofani, R. Sciuto, L. Tipaldi, M. D'Annibale, E. Santoro, *Clin. Nucl. Med.*, 1996, **21**, 221.

(118) J.-L. Raoul, J.-F. Bretagne, P. Bourguet, *Invest. Radiol.*, 1996, **31**, 305.

(119) N.B. Ackerman, P.A. Hechmer, *Ann. J. Surg.*, 1980, **140**, 625.

(120) M.A. Burton, B.N. Gray, A. Coletti, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1988, **24**, 1373.

(121) M.A. Burton, B.N. Gray, G.W. Self, J.C. Heggie, P.S. Townsend, *Cancer Res.*, 1985, **45**, 5390.

(122) Y. Sasaki, S. Imaoka, Y. Hasegawa, S. Nakano, O. Ishikawa, H. Ohigashi, K. Taniguchi, H. Koyama, T. Iwanaga, T. Terasawa, *Cancer*, 1985, **55**, 311.

(123) S.E. Order, K.J. Klein, P.K. Leichner, J. Frincke, C. Lollo, D.J. Carlo, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1986, **12**, 277.

(124) P.K. Leichner, N.C. Yang, T.L. Frenkel, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988, **14**, 1033.

(125) T. De Baere, X. Zhang, B. Aubert, G. Harry, C. Lagrange, J. Ropers, J. Dufaux, J. Lumbroso, P. Rougier, M. Ducreux, A. Roche, *Radiology*, 1996, **39**, 900.

(126) M. Hamuro, K. Nakamura, Y. Sakai, M. Nakata, H. Ichikawa, Y. Fukumori, R. Yamada, *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 1999, **22**, 130.

(127) J.W. Kraut, H.S. Kaplan, M.A. Bagshaw, *Cancer*, 1972, **30**, 39 ; H.S. Kaplan, M.A. Bagshaw, *Radiology*, 1968, **91**, 1214.

(128) S.E. Order, G.B. Stillwagon, J.L. Klein, P.K. Leichner, S.S. Siegelman, E.K. Fishman, D.S. Ettinger, T. Haulk, K. Kopher, K. Finney, *J. Clin. Oncol.*, 1985, **3**, 1573 ; S.E. Order, T. Pajak, S. Leibel, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1991, **20**, 953.

(129) M.H. Falk, R.D. Issels, *Int. J. Hyperthermia*, 2001, **17**, 1.

(130) J. Overgaard, D. Gonzalez-Gonzalez, M.C. Hulshof, G. Arcangeli, O. Dahl, O. Mella, S.M. Bentzen, *Lancet*, 1995, **345**, 540.

(131) J.A. O'Donoghue, M. Bardiès, T.E. Wheldon, *J. Nucl. Med.*, 1995, **36**, 1902.

(132) T.E. Wheldon, J.A. O'Donoghue, A. Barret, *Radiother. Oncol.*, 1991, **21**, 91.

(133) J.L. Humm, *J. Nucl. Med.*, 1986, **27**, 1490.

(134) E. Towu, G. Boxer, R. Begent, J. Zweit, L. Spitz, K. Hobbs, M. Winslet, *Pediatr. Surg. Int.*, 2001, **17**, 609.

(135) S. Shen, G.L. DeNardo, A. Yuan, D.A. DeNardo, S.J. DeNardo, *J. Nucl. Med.*, 1994, **35**, 1381.

(136) F.F. (Russ) Knapp Jr., S. Mirzadeh, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1994, **21**, 1151.

(137) M. Chinol, R. Franceschini, G. Paganelli, A. Pecorale, A. Paiano, in *Bergmann H., Kroiss A., Sinzinger H. (Eds), Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research XXII. Birkhauser, Basel, Switzerland*, 1997, 327 ; B.T. Hsieh, G. Ting, H.T. Hsieh, L.H. Shen, *Appl. Radiat. Isot.*, 1993, **44**, 1473.

(138) S.J. Wang, W.Y. Lin, M.N. Chen, L.H. Shen, Z.T. Tsai, G. Ting, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1995, **22**, 233.

(139) S.J. Wang, W.Y. Lin, W.Y. Lui, M.N. Chen, Z.T. Tsai, G. Ting, *J. Nucl. Med.*, 1996, **37**, 332.

(140) J.Yu, U.O. Häfeli, M. Sands, Y. Dong, *Appl. Radiat. Isot.*, 2003, **58**, 567.

(141) M.N. Chen, S.J. Wang, C.H. Kao, Z.T. Tsai, *J. Nucl. Med.*, 1994, **35**, 241.

(142) M.L. Thakur, J.P. Lavender, R.N. Arnot, D.J. Silvester, A.W. Segal, *J. Nucl. Med.*, 1977, **18**, 1014.

(143) J.E. Bayouth, D.J. Macey, *Med. Phys.*, 1993, **20**, 1089.

(144) F.F. (Russ) Knapp Jr., *Cancer Biother Radiopharm.*, 1998, **13**, 337.

(145) L. Shi, Z. Zhang, D. Zhuang, H. Cheng, Y. Gao, M. Wu, *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2002, **40**, 814.

(146) S.J. Wang, W.Y. Lin, M.N. Chen, B.T. Hsieh, L.H. Shen, Z.T. Tsai, G. Ting, F.F. (Russ) Knapp Jr., *Appl. Radiat. Isot.*, 1996, **47**, 267.

(147) T.W. Jackson, M. Koshima, R.M. Lambrecht, *Aust. J. Chem.*, 2000, **53**, 983.

(148) J.M. Jeong, Y.J. Kim, Y.S. Lee, J.I. Ko, M. Son, D.S. Lee, J.K. Chung, J.H. Park, M.C. Lee, *Nucl. Med. Biol.*, 2001, **28**, 197.

(149) Y.S. Lee, J.M. Jeong, Y.J. Kim, J.W. Chung, J.H. Park, Y.G. Suh, D.S. Lee, J.K. Chung, M.C. Lee, *Nucl. Med. Com.*, 2002, **23**, 237.

(150) Y.J. Kim, J.M. Jeong, S.K. Kim, D.S. Lee, J.K. Chung, M.C. Lee, C.S. Koh, *J. Nucl. Med.*, 1998, **39**, 235P.

(151) G.H. Keng, F.X. Sundram, S.W. Yu, S. Somanesan, J. Premaraj, C.J. Oon, R. Kwok, H.M. Htoo, *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2002, **31**, 382.

(152) F.X. Sundram, J.M. Jeong, P.B. Zanzonico, P. Bernal, T. Chau, P. Onkhuudai, C. Divgi, F.F. (Russ) Knapp Jr., *World J. Nucl. Med.*, 2002, **1**, 5.

(153) F.X. Sundram, S.W.K. Yu, J.M. Jeong, S. Somanesan, J. Premaraj, M.M. Saw, B.S. Tan, *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2001, **30**, 542.

(154) J.T. Lee, K.H. Han, D.Y. Lee, J.Y. Won, H.J. Moon, N.C. Yoo, C.Y. Chon, Y.M. Moon, M.J. Kim, *J. Hepatol.*, 2003, **38 sup. 2**, 151.

(155) W.Y. Lee, E.Y. Moon, J. Lee, C.H. Choi, S.C. Nam, K.B. Park, J.M. Ryu, Y.H. Chung, S.J. Yoon, D.K. Lee, *Arzneimittelforschung*, 1998, **48**, 300.

(156) Y.S. Suzuki, Y. Momose, N. Higashi, A. Shigematsu, K.B. Park, Y.M. Kim, J.R. Kim, J.M. Ryu, *J. Nucl. Med.*, 1998, **39**, 2161.

(157) F. Nijsen, D. Rook, C. Brandt, R. Meijer, H. Dullens, B. Zonnenberg, J. de Klerk, P. van Rijk, W. Hennink, F. van het Schip, *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001, **28**, 743.

(158) J.F.W. Nijsen, B.A. Zonnenberg, J.R.W. Woittiez, D.W. Rook, I.A. Swildens-van Woudenberg, P.P. van Rijk, A.D. van het Schip, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1999, **26**, 699.

(159) B.N. Gray, J.E. Anderson,M.A. Burton, G. Van Hazel, J. Codde, C. Morgan, P. Klemp, *NZ J. Surg.*, 1992, **62**, 105.

(160) T.W.T. Leung, W.Y. Lau, S.K.W. Ho, S.C. Ward, J.H.S. Chow, M.S.Y. Chan, C. Metreweli, P.J. Johnson, A.K.C. Li, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, **33**, 919.

(161) G.J. Ehrhardt, D.E. Day, *Int. J. Appl. Instrum., Part B Nucl. Med. Biol.*, 1987, **14**, 233.

(162) S. Houle, T.C.K. Yip, F.A. Sheperd, L.E. Rotstein, K.W. Sniderman, E. Theis, R.H. Cawthorn, K. Richmond-Cox, *Radiology*, 1989, **172**, 857.

(163) B. Shapiro, J. Andrews, L. Fig, J. Carey, S. Walker-Andrews, J. Smith, W. Ensminger, in Schmidt HAE, Chambron J. (eds) *Nuclear Medicine – quantitative analysis in imaging and function*, Scattauer, Stuttgart, 1989, 589.

(164) S. Houle, K. Yip, F.A. Shepperd, L.E. Rotsein, K. Paul, K.D. Sniderman, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1990, **16**, S142.

(165) F.A. Shepherd, L.E. Rotsein, S. Houle, T.C. Yip, K. Paul, K.W. Sniderman, *Cancer*, 1992, **70**, 2250.

(166) Z.P. Yan, G. Lin, H.Y. Zhao, Y.H. Dong, *Cancer*, 1993, **72**, 3210.

(167) W.Y. Lau, W.T. Leung, S. Ho, N.W. Leung, M. Chan, J. Lin, C. Metreweli, P. Johnson, A.K. Li, *Br. J. Cancer*, 1994, **70**, 994.

(168) J.C. Andrews, S.C. Walker, R.J. Ackermann, L.A. Cotton, W.D. Ensminger, B. Shapiro, *J. Nucl. Med.*, 1994, **35**, 1637.

(169) W.Y. Lau, S. Ho, T.W.T. Leung, M. Chan, R. Ho, P.J. Johnson, A.K.C. Li, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1998, **40**, 583.

(170) X. Cao, N. He, J. Sun, J. Tan, C. Zhang, J. Yang, T. Lu, J. Li, *Chinese Med. J. (Engl)*, 1999, **112**, 430.

(171) J.E. Dancey, F.A. Shepherd, K. Paul, K.W. Sniderman, S. Houle, J. Gabrys, A.L. Hendler, J.E. Goin, *J. Nucl. Med.*, 2000, **41**, 1673.

(172) S. Ho, J.W.Y Lau, T.W.T. Leung, J.E. Dancey, J. Goin, *J. Nucl. Med.*, 2001, **42**, 1587.

(173) R. Salem, K.G. Thurston, B.I. Carr, J.E. Goin, J.-F. H. Geschwind, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2002, **13**, S223.

(174) R. Salem, Z. Sergie, V.J. Gates, R. Parikh, I. Boxwala, *J. Gastroint. Surg.*, 2003, **7**, 268.

(175) J.E. Goin, J.E. Dancey, G.A. Hermann, C.J. Sickles, C.A. Roberts, J.S. MacDonald, *World J. Nucl. Med.*, 2003, **2**, 216.

(176) R. Salem, V.L. Gates, J. Burdakin, R. Parikh, *J. Gastroint. Surg.*, 2003, **7**, 268.

(177) C.S. Marn, J.C. Andrews, I.R. Francis, M.D. Hollett, *Radiology*, 1993, **187**, 125.

(178) U.O. Häfeli, S. Casillas, D.W. Dietz, G.J. Pauer, L.A. Rybicki, S.D. Conzone, D.E. Day, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, **44**, 189.

(179) V.M. Meade, M.A. Burton, B.N. Gray, G.W. Self, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1987, **23**, 37.

(180) G. Wunderlich, J. Pinkert, W.-G. Franke, in *Technetium, Rhenium and other metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGEditoriali Padova, 1999, **5**, 709.

(181) H. Rösler, J. Triller, H.U. Baer, L. Geiger, L. Beer, C. Becker, L.H. Blumgart, *Nucl. Med.*, 1994, **33**, 206.

(182) H.A. Ziessman, J.H. Thrall, P.J. Yang, S.C. Walker, E.A. Cozzi, J.E. Niederhuber, J.W. Gyves, W.D. Ensminger, M.C. Tuscan, *Radiology*, 1984, **152**, 167.

(183) S.D. Chen, J.F. Hsieh, S.C. Tsai, W.Y. Lin, K.Y. Cheng, S.J. Wang, *Nucl. Med. Com.*, 2001, **22**, 121.

(184) J.H. Tian, B.X. Xu, J.M. Zhang, B.W. Dong, P. Liang, X.D. Wang, *J. Nucl. Med.*, 1996, **37**, 958.

(185) W.Y. Lin, S.C. Tsai, J.F. Hsieh, S.J. Wang, *J. Nucl. Med.*, 2000, **41**, 1892.

(186) S.J. Wang, W.Y. Lin, M.N. Chen, C.S. Chi, J.T. Chen, W.L. Ho, B.T. Hsieh, L.H. Shen, Z.T. Tsai, G. Ting, S. Mirzadeh, F.F. Knapp Jr., *J. Nucl. Med.*, 1998, **39**, 1752.

(187) J.F. Yu, D.Z. Yin, X.F. Min, Z. Guo, J. Zhang, Y.X. Wang, F.F. Knapp Jr., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, 1999, **42**, 233.

(188) J.F. Yu, R. Zhang, X. Dai, X.F. Min, X.J. Xu, W. Hu, D.Z. Yin, W. Zhou, H. Xie, Y.X. Wang, F.F. Knapp Jr., *Nucl. Med. Biol.*, 2000, **27**, 347.

(189) J.F. Yu, D.Z. Yin, X.F. Min, Z. Guo, J. Zhang, Y.X. Wang, F.F. Knapp Jr., *Nucl. Med. Biol.*, 1999, **26**, 573.

(190) P.P. Venkatesan, S. Shortkroff, M.R. Zalutsky, C.B. Sledge, *Nucl. Med. Biol.*, 1990, **17**, 357.

(191) P.K. Leichner, K.J. Klein, E.K. Fischman, S.S. Siegelman, D.S. Ettinger, S.E. Order, *Cancer Drug Delivery*, 1984, **1**, 321.

(192) K.D. Liu, Z.Y. Tang, Y.M. Bao, J.Z. Lu, F. Qian, A.N. Yuan, H.Y. Zhao, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1989, **16**, 309.

(193) Z.Y. Tang, K.D. Liu, Y.M. Bao, J.Z. Lu, Y.Q. Yu, Z.C. Ma, X.D. Zhou, R. Yan, Y.H. Gan, Z.Y. Lin, *Cancer*, 1990, **65**, 211.

(194) Z. Fan, Z. Tang, K. Liu, D. Zhou, J. Lu, A. Yuan, H. Zhao, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1992, **118**, 371.

(195) R.A. Abrams, T.F. Pajak, T.L. Haulk, M. Flam, S.O. Asbell, *Cancer J. Sci. Am.*, 1998, **4**, 178.

(196) J.L. Klein, T.H. Nguyen, P. Laroque, K.A. Kopher, J.R. Williams, B.W. Wessels, L.E. Dillehay, J. Frincke, *Cancer Res.*, 1989, **49**, 6383.

(197) Z.C. Zeng, Z.Y. Tang, H. Xie, K.D. Liu, J.Z. Lu, X.J. Chai, G.F. Wang, Z. Yao, J.M. Qian, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1993, **119**, 257.

(198) Z.C. Zeng, Z.Y. Tang, K.D. Liu, J.Z. Lu, X.J. Cai, H. Xie, *Cancer Immunol. Immunother.*, 1994, **39**, 332.

(199) Z.C. Zeng, Z.Y. Tang, K.D. Liu, J.Z. Lu, H. Xie, Z. Yao, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1998, **124**, 275.

(200) J.F. Eary, L. Durack, D. Williams, J.L. Vanderheyden, *Clin. Nucl. Med.*, 1990, **15**, 911.

(201) G. Kodina, T. Tulskaya, E. Gureev, G. Brodskaya, O. Gapuraova, B. Drosdovsky, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, Cortina International-Verona Raven Press-New York, 1990, **3**, 635.

(202) A.S. Hambye, A.A. Dobbeleir, A.M. Vervaet, F.F. Knapp Jr., *World J. Nucl. Med.*, 2002, **1**, 12.

(203) H.M. Park, O.W. Perkins, J.W. Edmonson, R.B. Schnute, A. Manatunga, *Thyroid*, 1994, **4**, 49.

(204) F.A. Leger, M. Izembart, F. Dagousset, L. Barriault, G. Baillet, A. Chevalier, J. Clerc, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1998, **25**, 242.

(205) F. Mévellec, A. Roucoux, N. Noiret, A. Moisan, H. Patin, A. Duatti, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, 2003, **46**, 319.

(206) V.J. Molinski, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1982, **33**, 811.

(207) E. Deutsch, K. Libson, J.-L. Vanderheyden, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, Cortina International-Verona Raven Press-New York, 1990, **3**, 13.

(208) E.Deutsch, K. Libson, J.-L. Vanderheyden, A.P. Ketring, H.R. Maxon, *Nucl. Med. Biol.*, 1986, **13**, 465.

(209) K. Hashimoto, S. Bagiawati, M. Izumo, K. Kobayashi, *Appl. Radiat. Isot.*, 1996, **47**, 195.

(210) K. Hashimoto, *Appl. Radiat. Isot.*, 1998, **49**, 351.

(211) K. Hashimoto, *Appl. Radiat. Isot.*, 1999, **51**, 307.

(212) M. Kohlickova, V. Jedinakova-Krizova, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 2000, **246**, 549.

(213) R. Konirova, M. Kohlickova, V. Jedinakova-Krizova, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 2000, **246**, 589.

(214) S.J. Oh, D.H. Moon, H.J. Ha, S.W. Park, M.K. Hong, S.J. Park, T.H. Choi, S.M. Lim, C.W. Choi, F.F. (Russ) Knapp Jr., H.K. Lee, *Appl .Radiat. Isot.*, 2001, **54**, 419.

(215) M. Koudelkova, V. Jedinakova-Krizova, *J. Chromatogr. A*, 2003, **990**, 317.

(216) C. Arteaga de Murphy, G. Ferro-Flores, M. Pedraza-Lopez, L. Melendez-Alafort, B.Y. Croft, F. De Maria-Ramirez, J. Padilla, *Appl. Radiat. Isot.*, 2001, **54**, 435.

(217) S. Banerjee, T. Das, G. Samuel, H.D. Sarma, M. Venkatesh, M.R.A. Pillai, *Nucl. Med. Com.*, 2001, **22**, 1101.

(218) S. Prakash, M.J. Went, P.J. Blower, *Nucl. Med. Biol.*, 1996, **23**, 543.

(219) R.J. Kowalsky, J.R. Perry, in *Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice*, S. Baum Ed., Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1987, 75.

(220) E.C. Lisic, S. Mirzadeh, F.F. Knapp Jr., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, 1993, **33**, 65.

(221) I. Pirmettis, G.S. Limouris, P. Bouziotis, M. Papadopoulos, F.F. Knapp Jr., E. Chiotellis, *Radiochim. Acta*, 2001, **89**, 115.

(222) F. Demaimay, thèse de doctorat, Université de Rennes I, ENSCR, France, 1997, n° 1911.

(223) E. Sailerova, M.W. Billinghurst, *Appl. Radiat. Isot.*, 2003, **58**, 353.

(224) C. Bolzati, A. Boschi, L. Uccelli, A. Duatti, R. Franceschini, A. Piffanelli, *Nucl. Med. Biol.*, 2000, **27**, 309.

(225) A. Boschi, C. Bolzati, L. Uccelli, A. Duatti, *Nucl. Med. Biol.*, 2003, **30**, 381.

(226) J.J. Vajo, D.A. Aikens, L. Ashley, D.E. Poeltl, R.A. Bailey, H.M. Clark, S.C. Bunce, *Inorg. Chem.*, 1981, **20**, 3328.

(227) A. Boschi, L. Uccelli, C. Bolzati, M. Marinelli, A. Duatti, in *Technetium, Rhenium and other metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGEditoriali Padova, 2002, **6**, 575.

(228) B.-T. Hsieh, A.P. Callahan, A.L. Beets, G. Ting, F.F. (Russ) Knapp Jr., *Appl. Radiat. Isot.*, 1996, **47**, 23.

(229) E.S. Verdera, J. Gaudiano, A. Leon, G. Martinez, A. Robles, E. Savio, E. Leon, D.W. McPerson, F.F. Knapp Jr., *Radiochim. Acta*, 1997, **79**, 113.

(230) P.J. Blower, A.S.K. Lam, M.J. O'Doherty, A.G. Kettle, A.J. Coakley, F.F. Knapp Jr., *Eur. J. Nucl. Med.*, 1998, **25**, 613.

(231) F.F. Knapp Jr., A.L Beets, S. Guhlke, P.O. Zamora, H. Bender, H. Palmedo, H.-J. Biersack, *Anticancer Res.*, 1997, **17**, 1783.

(232) F. Mévellec, Thèse de doctorat, Université de Rennes 1, ENSCR, France, 2000, n°2391.

(233) K. Kothari, D. Satpati, A. Mukherjee, H.D. Sarma, M. Venkatesh, M.R.A. Pillai, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, 2002, **45**, 675.

(234) M.M. Bisunadan, P.J. Blower, S.E.M. Clarke, J. Singh, M.J. Went, *Appl. Radiat. Isot.*, 1991, **42**, 167.

(235) M.R.B. Puncher, P.J. Blower, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1994, **21**, 1347.

(236) M.R.B. Puncher, P. J. Blower, *J. Nucl. Biol. Med.*, 1993, **37**, 159.

(237) Z. Kan, K. Ivancev, I. Hägerstrand, V.P. Chuang, A. Lunderquist, *Acta Radiol.*, 1989, **30**, 419.

(238) K. Nakakuma, K. Tashiro, T. Hiraoka, K. Uemura, T. Konno, Y. Miyauchi, I. Yokoyama, *Cancer*, 1983, **52**, 2193.

(239) J.H. Turner, A.H. Rose, R.J. Glancy, W.J. Penhale, *Br. J. Cancer*, 1998, **78**, 486.

(240) J.P. Thiery, I. Blazsek, S. Legras, S. Marion, M. Reynes, A. Anjo, R. Adam, J.L. Misset, *Hepatology*, 1999, **29**, 1406.

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ces travaux, nous avons évalué la stabilité d'une famille de complexes [M($RPhCS_3$)$_2$($RPhCS_2$)], M pouvant être le rhénium ou le technétium, aussi bien à l'échelle pondérale ($^{185/187}$Re, ^{99}Tc) qu'à l'échelle de la nanomole ($^{186/188}$Re, ^{99m}Tc), et R étant un groupement substituant sur le noyau aromatique en position *ortho*, *meta* ou *para*. A l'échelle pondérale, la réactivité de ces complexes vis-à-vis d'autres ligands potentiels a été testée, et a révélé une relative inertie vis-à-vis de plusieurs familles de ligands (thiols, xanthates, thioamides), ainsi que la possibilité d'échanger sélectivement le fragment dithiobenzoate par un dithiocarbamate, ouvrant la voie à la possible synthèse de complexes porteurs d'un fragment biologiquement actif, greffé *via* une fonction dithiocarbamate. Ces complexes ont également été étudiés par spectrophotométrie d'absorption UV-visible. Cette technique nous a permis d'obtenir des classements relatifs de l'acidité de Lewis des ligands dans les complexes en fonction des substituants sur les noyaux aromatiques des ligands. Les résultats ont ainsi mis en évidence une plus grande acidité de Lewis pour des ligands possédant des groupements en position *para*. Ceci est une première étape vers une meilleure compréhension 1) des interactions entre les ligands et le métal et donc sur les ligands offrant une meilleure stabilité et 2) de l'influence du substituant et de sa position sur la labilité du fragment dithiobenzoate et donc sur sa facilité à être échangé par un ligand dithiocarbamate. Des études de cinétique par spectrophotométrie sont en cours pour étudier le mécanisme des réactions d'échange.

A l'échelle du radiotraceur, la réactivité du complexe [^{99m}Tc($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)] vis-à-vis d'autres ligands potentiels a également été étudiée. Le rendement de la réaction d'échange par un dithiocarbamate reste à optimiser, de manière à obtenir le complexe avec une pureté radiochimique suffisante sans utiliser de moyens de purification coûteux en temps, qui est un facteur limitant étant donné la courte demi-vie du ^{99m}Tc.

La synthèse de l'analogue rhénié, potentiellement utilisable en radiothérapie métabolique, [^{188}Re($PhCS_3$)$_2$($PhCS_2$)] a également été réalisée. Pour cela, un kit a été mis au point, à partir des conditions utilisées pour le ^{99m}Tc. L'ajout de composants supplémentaires s'est révélé nécessaire, à savoir de l'oxalate de potassium pour faciliter la réduction du perrhénate et de l'acide ascorbique comme antioxydant. Ce complexe a ensuite été utilisé pour marquer le lipiodol, pour une utilisation potentielle contre l'hépatocarcinome, en collaboration avec le Centre de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis de Rennes. Le ^{188}Re-lipiodol, obtenu avec un bon rendement et une pureté radiochimique satisfaisante, a été testé *in vitro* et *in vivo* sur un modèle de porc sain. Il est stable *in vitro* en présence de plasma sanguin. Les acquisitions scintigraphiques et les comptages des divers organes *ex vivo* ont montré une fixation hépatique préférentielle, accompagnée d'une légère fixation pulmonaire et d'une légère fixation digestive apparaissant à partir de 24 h, comparable aux

résultats décrits dans la littérature par d'autres groupes. De plus, des études par autoradiographie ont mis en évidence que la distribution au niveau microscopique se fait principalement au niveau intra-vasculaire, similairement au lipiodol non radiomarqué. Elles ont également montré la stabilité du ^{188}Re-lipiodol puisque la radioactivité reste fixée au même endroit au moins 24 h, et ce, même en l'absence de liaison chimique covalente entre le ^{188}Re et le lipiodol, les deux composants étant liés par des interactions hydrophobes. Ayant également marqué le lipiodol avec le ^{99m}Tc selon la même technique, nous disposons d'une paire traceur/thérapeutique intéressante pour le traitement de l'hépatocarcinome. La rétention intra-tumorale sélective reste néanmoins à vérifier avant de passer chez l'homme. Pour cela, des études de biodistribution sur des rats porteurs d'un modèle de tumeur hépatique sont en projet, en collaboration avec l'unité INSERM ERIT-M 0104 à Angers.

Le ^{188}Re est un isotope très prometteur pour la radiothérapie métabolique de par ses propriétés. De plus, sa disponibilité grâce au générateur ^{188}W/^{188}Re et sa chimie s'appuyant sur les connaissances acquises depuis plusieurs décennies sur le ^{99m}Tc ajoutent à son intérêt. L'intérêt du présent travail repose sur la réalisation de recherches plus fondamentales à l'échelle pondérale et de recherches appliquées par la synthèse de molécules utilisables en médecine nucléaire, à la fois en diagnostic, par l'utilisation du ^{99m}Tc, et en thérapie, avec l'emploi du ^{188}Re.

Abstract

Research for new molecules for nuclear medicine is a field in constant development. Over the past few years, development of new radiopharmaceuticals for radiotherapy has renewed interest for rhenium chemistry. Indeed, its two isotopes ^{186}Re and ^{188}Re, owing to their ideal properties and their similitude with ^{99m}Tc, which is widely used as a radiotracer for diagnostic imaging, seem very promising for the preparation of radiopharmaceuticals.

In the first part of this manuscript, the synthesis of rhenium and technetium-99 complexes, $[M(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$ (M = Re, Tc), is described. The preparation of technetium-99m based radiopharmaceuticals, analogues to the pondered complexes, is also described. The stability/reactivity of these complexes has been studied by exchange reactions with potential ligands, specially dithiocarbamates, and also by UV-visible absorption spectroscopy and thermogravimetry.

The reactivity of the complexes towards dithiocarbamates leads to the possibility to bind biomolecules to the metallic core, *via* the dithiocarbamate moiety. This method represents a potential alternative to current ones using the so-called bifunctional approach.

In the second part of this manuscript, a new kit formulation for the ^{188}Re labeling of lipiodol is described, using a complex analogous to those described in the previous part. The labeled oil is a potential cure for hepatocellular carcinoma. The *in vitro* and *in vivo* stability of this ^{188}Re-SSS lipiodol and of its analogue ^{99m}Tc-SSS lipiodol has been studied, and also their *in vivo* behavior in healthy pigs.

This study has shown the quasi-exclusive hepatic fixation of the radiopharmaceutical, and has proven its good stability. Its selectivity for tumors remains to be shown before trying it on humans.

KEY-WORDS

- Radiopharmaceuticals, Technetium-99m, Technetium-99, Rhenium, Dithiobenzoate, Perthiobenzoate, Stability, Dithiocarbamate, UV-visible Spectrophotometry.
- Radiotherapy, Rhenium-188, Hepatocellular carcinoma, Lipiodol, SSS, Biodistribution, Liver, Animal.

Sommario

La ricerca di nuove molecole da utilizzare in medicina nucleare è un settore in crescente sviluppo. Negli ultimi anni, lo sviluppo di nuovi radiofarmaci per la radioterapia ha rilanciato l'interesse per la chimica del renio. Infatti, i sui due isotopi ^{186}Re e ^{188}Re, grazie a proprietà fisiche ottimali e alla loro analogia con il ^{99m}Tc, l'isotopo più usato in diagnostica, sembrano molto promettenti per la sintesi di radiofarmaci.

Nella prima parte di questa tesi è descritta la sintesi di complessi del renio e del tecnezio-99, $[M(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$ (M = Re, Tc). E' anche descritta la preparazione di radiofarmaci del tecnezio-99m, analoghi dei composti ottenuti alla scala ponderale. La stabilità/reattività di questi complessi è stata studiata attraverso reazioni di scambio con vari leganti, in particolare ditiocarbammati, e utilizzando anche tecniche quali la spettrofotometria UV-visibile e la termogravimetria.

La reattività dei complessi nei confronti dei ditiocarbammati porta alla possibilità di innestare biomolecole sul 'core' metallico, utilizzando come legante bifunzionale il frammento ditiocarbamato. Questa metoda rappresenta un possibile alternativa ai metodi attualmente in uso che sfruttano l'approccio bifunzionale.

Nella seconda parte di questo manoscritto è riportata la preparazione di un kit per la marcatura del lipiodol con renio-188, utilizzando un complesso di Renio analogo a quelli descritti nella prima parte. Il radiofarmaco ottenuto è potenzialmente utilizzaabile nel trattamento del cancro del fegato. E' stata investigata la stabilità in vitro e in vivo del complesso ^{188}Re-SSS lipiodol e del suo analogo ^{99m}Tc-SSS lipiodol, così come il loro comportamento in vivo in suini sani.

Questo studio ha evidenziato una captazione preferenziale del radiofarmaco nel fegato, e anche la sua stabilità. La sua selettività per il tumore resta da verificare prima di fare i primi test sull'uomo.

PAROLE-CHIAVE

- Radiofarmaci, Tecnezio-99m, Tecnezio-99, Renio, Ditiobenzoati, Pertiobenzoati, Stabilità, Ditiocarbamati, Spettrofotometria UV-visibile.
- Radioterapia, Renio-188, Cancro del fegato, Lipiodol, SSS, Biodistribuzione, Fegato, Animale.

Résumé

La recherche de nouvelles molécules pour la médecine nucléaire est un domaine en expansion croissante. Ces dernières années, le développement de nouveaux radiopharmaceutiques à visée thérapeutique a relancé l'intérêt pour la chimie du rhénium. En effet, les deux isotopes ^{186}Re et ^{188}Re, du fait de leurs propriétés adéquates et de leur analogie avec le ^{99m}Tc, largement utilisé pour les examens cliniques, semblent très prometteurs pour la préparation de radiopharmaceutiques.

Dans la première partie de ce manuscrit, la synthèse de complexes du rhénium et du technétium-99, $[M(RPhCS_3)_2(RPhCS_2)]$ (M = Re, Tc), est décrite. La préparation de radiopharmaceutiques à base de technétium-99m, analogues des composés obtenus à l'échelle pondérale, est également décrite. La stabilité/réactivité de ces complexes a été étudiée, au moyen de réactions d'échange avec d'autres ligands potentiels, et notamment par des dithiocarbamates, ainsi que par spectrophotométrie d'absorption UV-visible et analyse thermogravimétrique.

La réactivité des complexes vis-à-vis des dithiocarbamates conduit à la possibilité du greffage de biomolécules sur le cœur métallique, *via* le fragment dithiocarbamate. Cette méthode constitue une alternative potentielle aux procédures actuelles utilisant l'approche bifonctionnelle.

Dans la seconde partie de ce manuscrit, la mise au point d'un kit pour le marquage du lipiodol par le rhénium-188 est décrite, à partir du complexe analogue des complexes décrits dans la première partie. L'huile radiomarquée ainsi obtenue est potentiellement utilisable pour le traitement de l'hépatocarcinome. La stabilité *in vitro* et *in vivo* du complexe rhénié ^{188}Re-SSS lipiodol et de son analogue technétié ^{99m}Tc-SSS lipiodol a été étudiée, ainsi que leur comportement *in vivo* sur un modèle de porc sain.

Cette étude a permis de montrer la fixation quasi-exclusive du radiopharmaceutique au niveau du foie, ainsi que la stabilité de ce composé. Sa sélectivité pour les tumeurs reste à démontrer avant de passer aux premiers essais chez l'homme.

MOTS-CLES

- Radiopharmaceutiques, Technétium-99m, Technétium-99, Rhénium, Dithiobenzoate, Perthiobenzoate, Stabilité, Dithiocarbamates, Spectrophotométrie UV-visible.
- Radiothérapie, Rhénium-188, Hépatocarcinome, Lipiodol, SSS, Biodistribution, Foie, Animal.