



HAL
open science

Synthèse et marquage d'analogues estérifiés du glucose radioiodés en position -1 : influence sur la biodistribution chez la souris

Marie-Dominique Brunet

► **To cite this version:**

Marie-Dominique Brunet. Synthèse et marquage d'analogues estérifiés du glucose radioiodés en position -1 : influence sur la biodistribution chez la souris. Sciences pharmaceutiques. 1993. dumas-00832680

HAL Id: dumas-00832680

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00832680>

Submitted on 11 Jun 2013

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I
SCIENCES, TECHNOLOGIE, MEDECINE
U.F.R. DE PHARMACIE
DOMAINE DE LA MERCI - LA TRONCHE

ANNEE :1993

N° D'ORDRE :7001

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE

Soutenu le 8 Janvier 1993
par **Marie-Dominique BRUNET**
née le 6 Août 1963
à Belley (Ain)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 Octobre 1988 tient lieu de :

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

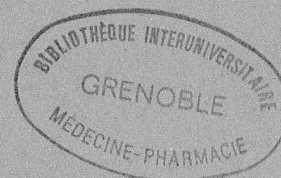
**Synthèse et marquage d'analogues estérifiés du
glucose radioiodés en position -1 :
influence sur la biodistribution chez la souris**

JURY

PRESIDENT : Mademoiselle le Professeur C. AGNIUS-DELORD
MEMBRES : Monsieur le Professeur M. COMET
Monsieur le Professeur J. ROCHAT
Monsieur C. MORIN



115 011265 9



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I
SCIENCES, TECHNOLOGIE, MEDECINE
U.F.R. DE PHARMACIE
DOMAINE DE LA MERCI - LA TRONCHE

ANNEE :1993

N° D'ORDRE :

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE

Soutenu le 8 Janvier 1993
par **Marie-Dominique BRUNET**
née le 6 Août 1963
à Belley (Ain)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 Octobre 1988 tient lieu de :

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Synthèse et marquage d'analogues estérifiés du
glucose radioiodés en position -1 :
influence sur la biodistribution chez la souris**

JURY

PRESIDENT : Mademoiselle le Professeur C. AGNIUS-DELORD
MEMBRES : Monsieur le Professeur M. COMET
Monsieur le Professeur J. ROCHAT
Monsieur C. MORIN

A mes parents

A Françoise et Cécile

A Marc

A mes amis

Qui m'ont toujours offert leur soutien et leur présence

Aux membres du jury :

A mademoiselle le Professeur C. Agnius-Delord,
Nous lui sommes reconnaissant de l'intérêt qu'elle a porté à notre étude.
Nous la remercions d'avoir accepté de présider notre jury.

A monsieur le Professeur M. Comet
Nous tenons à le remercier de la confiance qu'il nous a témoignée. Son
enthousiasme et son ouverture d'esprit restent pour nous un exemple.
Nous lui exprimons toute notre reconnaissance et notre respect.

A monsieur le Professeur J. Rochat
Nous le remercions pour l'honneur qu'il nous fait d'avoir bien voulu
accepter de siéger à notre jury de thèse.

A Christophe Morin
Ses conseils ont été (et seront toujours) indispensables dans l'apprentissage
de la chimie. Nous avons apprécié sa disponibilité et sa patience. Que ce
travail soit le début d'une longue coopération.
Qu'il trouve ici le témoignage de notre amitié.

Nous remercions monsieur le Professeur M. Vidal qui nous a accueilli avec beaucoup de gentillesse dans son laboratoire.

Nous remercions sincèrement l'équipe du L.E.D.S.S. IV :
Gilles, pour ses conseils avisés et son aide précieuse pour la bonne pratique de la chimie ; Amaury et tous ceux qui m'ont apporté soutien et explications.

Un grand merci à Jean-Paul Mathieu, le maître du marquage, à Sarah pour son humour et sa collaboration essentielle et à tout le personnel du laboratoire de biophysique.

Ce travail a été effectué au laboratoire d'études dynamiques et structurales de la sélectivité (L.E.D.S.S.IV) pour les synthèses et au laboratoire de biophysique médicale (laboratoire d'études des radiopharmaceutiques).

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
<u>PREMIERE PARTIE : RAPPELS</u>	
<u>I. METABOLISME</u>	
I.1 Intérêt	7
I.2 Transport du glucose	
I.2.1 <u>Les différents types de transport transmembranaire</u>	
I.2.2 <u>Les protéines de transport</u>	
I.2.2.1 Cotransporteurs sodium-glucose	8
I.2.2.2 Protéines de transport responsables de la diffusion facilitée (GLUT)	
a) Identité du transporteur	10
b) Mécanisme du transport	12
c) Stéréospécificité	13
d) Régulation	15
I.3 Métabolisme cellulaire du glucose	
I.4 Application au radiopharmaceutique idéal	16
 <u>II. GLUCOSE ET METABOLISME CARDIAQUE ET CEREBRAL ; intérêt de l'utilisation du glucose comme traceurs</u>	
 <u>III. UTILISATION DE MARQUEURS RADIOACTIFS DERIVES DU D-GLUCOSE EN IMAGERIE FONCTIONNELLE MYOCARDIQUE ET CEREBRALE</u>	
III.1 Radioisotopes utilisables pour le diagnostic <i>in vivo</i>	17
III.2 Analogues métaboliques émetteurs de positons : 2-fluoro[¹⁸ F]-2-déoxy-D-glucose, 2-[¹¹ C]-2-déoxy-D-glucose et dérivés	19
III.3 Analogues iodés du glucose déjà étudiés	21
 <u>IV. RAPPEL DES PRINCIPALES METHODES DE MARQUAGE DES HEXOSES A L'IODE</u>	
IV.1 Marquage à l'iode par échange isotopique	24

IV.2 Substitution nucléophile (I ⁻)	
IV.3 Halogénéation électrophile directe (I ⁺)	
IV.4 Iododémétallation	25
IV.5 Limites du marquage à l'iode	

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES ESTERS DU D-GLUCOSE
IODES EN POSITION -1

<u>OBJECTIFS</u>	27
------------------	----

I. MATERIEL ET METHODES

<u>I.1 Synthèses des esters du dérivé du D-glucose iodés en position -1</u>	
I.1.1 Matériel utilisé	29
I.1.2 Estérifications du β D-glucopyranoside de β' iodoéthyle	30
I.1.2.1 Méthode générale	
I.1.2.2 Cas particuliers	
-1- Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-propionyl- β D-glucopyranoside de β' iodoéthyle	
-2- Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-triméthylacétyl- β D-glucopyranoside de β' iodoéthyle	
-3- Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-caproyl- β D-glucopyranoside de β' iodoéthyle	
-4- Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-palmitoyl- β D-glucopyranoside de β' iodoéthyle	
-5- Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-méthoxy-acétyl- β D-glucopyranoside de β' iodoéthyle	
-6- Synthèse du 2,3,4,6 tétra-O-éthoxycarbonyl- β D-glucopyranoside de β' iodoéthyle	
<u>I.2 Marquage des esters iodés du glucose à l'iode 123</u>	
I.2.1 Réactifs et matériel utilisés	35
I.2.2 Mode opératoire	
I.2.3 Mesure du rendement de marquage et analyse du produit marqué	36
I.2.3.1 <u>Chromatographie d'échange d'anions</u>	
I.2.3.2 <u>Analyse par chromatographie sur couche mince</u>	
<u>I.3 Expérimentation chez la souris</u>	38

II. RESULTATS	
<u>II.1 Estérifications d'un dérivé du D-glucose iodés en position -1: le β D-glucose de β' iodoéthyle (ou BIG-1)</u>	
II.1.1 schéma général	40
II.1.2 Cas particuliers	41
II.1.2.1 <u>Extraction du dérivé G</u>	
II.1.2.2 <u>Synthèse particulière</u>	
II.1.3 Résultats et analyses	42
II.1.3.1 Rendements	
II.1.3.2 <u>Conditions de conservation</u>	
II.1.3.3 <u>Propriétés spectroscopiques des esters de β D-glucopyranoside de β'iodoéthyle</u>	
<u>II.2 Marquage à l'iode 123 des dérivés du glucose synthétisés</u>	
II.2.1 Echange isotopique en solution	44
II.2.2 Etude de la réaction d'échange dans l'acétone	
II.2.2.1 <u>Méthodes d'analyses</u>	
II.2.2.2 <u>Résultats</u>	
1) Calcul du rendement de marquage	
2) Pureté radiochimique	
<u>II.3 Etude de la biodistribution chez la souris des esters du D-glucose iodés en position -1</u>	46
III. DISCUSSION	50
CONCLUSION	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60
ANNEXES	72

ABREVIATIONS

AS : activité spécifique

B.H.E : barrière hémato-encéphalique

CCM : chromatographie sur couche mince

CE : capture électronique

Ci : Curie (1 Ci = $3,7 \cdot 10^{10}$ Bq ou DPS)

DPS : désintégrations par seconde

E : énergie

H.P.L.C. : chromatographie liquide haute performance

L.E.D.S.S. : laboratoires d'études dynamiques et structurales de la sélectivité

P.E.T : tomographie par émission de positons

RA : radioactivité

RMN : résonance magnétique nucléaire

S.P.E.C.T : simple photon emission computerized tomography (tomographie par émission de simples photons)

Tl : thallium

INTRODUCTION

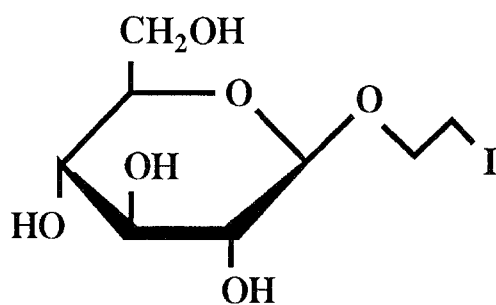
Les radiopharmaceutiques sont un outil de choix pour le diagnostic *in vivo* : il est en effet possible de suivre un phénomène biologique, sans le perturber, en introduisant un traceur en quantité très faible, mais détectable par émission de rayonnements. Actuellement, la médecine nucléaire est orientée vers la détection externe d'images dynamiques et fonctionnelles.

Ainsi, le glucose, de part ses propriétés biologiques, est rapidement apparu intéressant comme molécule vectrice dans de nouveaux radiotraceurs pour l'étude du métabolisme cérébral ou myocardique : le D-glucose est un substrat énergétique vital de toute cellule, en particulier pour le cerveau et le cœur, où il pénètre par un système de transport facilité.

Il a donc fallu rechercher des analogues marqués du glucose possédant une incorporation métabolique identique à celle du substrat normal : cette condition s'est trouvée réalisée après marquage de certains dérivés par des émetteurs de positons fluor 18 et carbone 11.

Néanmoins, les nombreux inconvénients de la tomographie par émission de positons (P.E.T.) font préférer l'emploi de marqueurs en tomographie par émission de simples photons (S.P.E.C.T.) tel l'iode 123. Or, il n'existe jusqu'à présent, aucun traceur iodé du glucose pouvant remplacer le 2-[¹⁸F]fluoro-2-déoxy-D-glucose (2-¹⁸FDG) qui reste le radiopharmaceutique de référence.

Le D-glucose a ainsi été marqué à l'iode sur différentes positions, la position -1 ayant toutefois fait exception. Un dérivé de ce type (BIG-1) vient cependant d'être préparé au L.E.D.S.S.(Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales et de la Sélectivité) [1] et a servi de point de départ à notre étude ; BIG-1 est un composé stable mais de faible capture cérébrale et myocardique.



BIG-1

Or, de manière générale, selon la littérature, les biodistributions des analogues du D-glucose marqués à l'iode sont meilleures lorsque les groupes hydroxyles sont sous forme estérifiée. Ce travail a donc consisté à estérifier la molécule initiale puis à déterminer l'influence des substituants propionyle, tertio-butyle, caproyle, palmitoyle, méthoxy-acétyle et éthoxycarbonyle sur la captation cellulaire et le devenir *in vivo* par comparaison avec le BIG-1.

PREMIERE PARTIE :

RAPPELS

I. METABOLISME :

I.1 Intérêt

Le glucose représente une source principale d'énergie pour les cellules eucaryotes et son métabolisme fournit de l'ATP (adénosine triphosphate) indispensable à l'activité cellulaire et à l'intégrité structurale, par glycolyse aérobie ou anaérobie [2]. En outre, il se trouve au cœur de chaînes métaboliques nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme.

A cause du rôle métabolique joué par le glucose, tout défaut de sa capture ou de son métabolisme va entraîner des altérations des fonctions cellulaires [3,4].

De plus, il sera possible d'apprécier l'intégrité du fonctionnement cellulaire en suivant la captation du glucose dans un organe considéré.

I.2 Transport du glucose

I.2.1 Les différents types de transport transmembranaire (figure 1)

Les sucres pénètrent dans la cellule par trois mécanismes indépendants :

- par diffusion passive :

cependant les sucres sont des molécules hydrophiles qui traversent trop lentement la bicouche lipidique pour répondre aux besoins métaboliques de la cellule. Cette voie reste minoritaire.

- par transport actif :

sous la dépendance d'un apport d'énergie et couplé à un cotransporteur sodium-glucose, il permet la concentration du glucose à l'intérieur de la cellule contre son gradient de concentration, essentiellement au niveau de l'intestin et des reins.

- par transport facilité :

la captation du glucose, dans la plupart des cellules eucaryotes, est réalisée par diffusion facilitée : elle nécessite une interaction réversible et transitoire avec un transporteur membranaire et est caractérisée par un certain nombre de critères [5] analogues à ceux d'une catalyse enzymatique.

transport facilité :

- bidirectionnel
- passif suivant le gradient de concentration
- rapide
- saturable (cinétique de type Michaelis-Menten)
- stéréospécifique avec compétition des monosaccharides entre eux
- inhibé de façon compétitive
- régulé par des facteurs endocrines et métaboliques

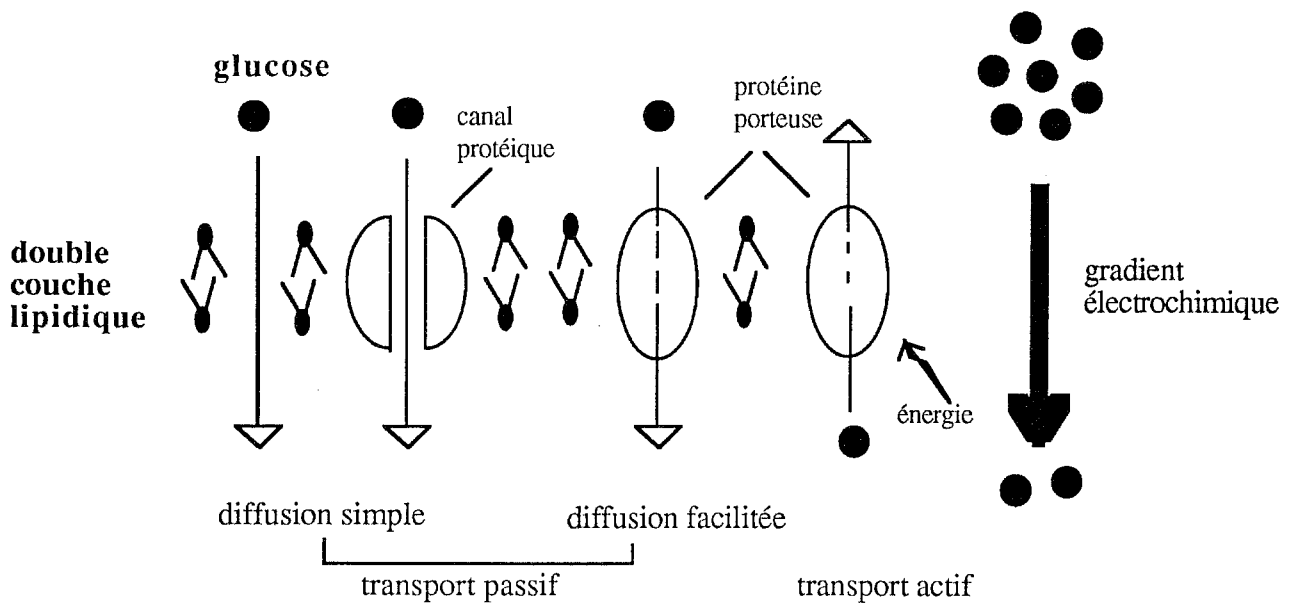


Figure 1. les différents types de transport transmembranaire du glucose

I.2.2 Les protéines de transport

Deux classes de transporteurs ont été mises en évidence dans les membranes plasmatiques humaines (tableau 1) :

I.2.2.1 **Cotransporteurs sodium-glucose :**

Limités au niveau rénal et intestinal [6] où un transporteur actif a été caractérisé (SGLT1), nous ne les développerons pas ici.

Désignation	Nombre d'acides aminés	Km pour le glucose (mM)	Distribution dans les principaux tissus	Fonctions	Réponse à l'insuline
Cotransporteur Na⁺/glucose					
<u>SGLT 1</u>	664		intestin grêle et reins	transport actif	
Protéines de transport facilité					
<u>GLUT 1</u>	492	2-10	ubiquitaire, érythrocytes, BHE, placenta, reins, colon	transport basal dans la cellule	+
<u>GLUT 2</u>	524	20-40	foie, cellules β de Langerhans, intestin grêle, reins	captation et libération par les hépatocytes, libération par les cellules intestinales et rénales, sensibilité des cellules β à la glycémie	-
<u>GLUT 3</u>	496	?	nombreux tissus chez l'homme : cerveau, placenta, reins ...	transport basal en particulier dans le cerveau	-
<u>GLUT 4</u>	509	2-10	adipocytes, muscles cardiaques et squelettiques	captation après stimulation par l'insuline	+++
<u>GLUT 5</u>	501	?	intestin grêle	absorption intestinale?	?

Tableau 1. Transporteurs du glucose chez l'homme d'après [3,14,15]



I.2.2.2 Protéines de transport responsables de la diffusion facilitée (GLUT) :

Malgré leur distribution tissulaire diverse [7,8], leurs propriétés et leur sensibilité aux régulations différentes, des études récentes utilisant la biologie moléculaire ont démontré leur appartenance à une famille de protéines [9,10]. Cinq isoformes, possédant une homologie importante de leur structure primaire mais une expression tissu-spécifique, ont été isolées et caractérisées [7-15] (voir tableau 1).

Des études portant sur l'identification, la cinétique et la régulation des protéines de transport ont été réalisées depuis de nombreuses années et Carruthers [16] a résumé les connaissances actuelles sur les caractéristiques du transport facilité.

a) Identité du transporteur

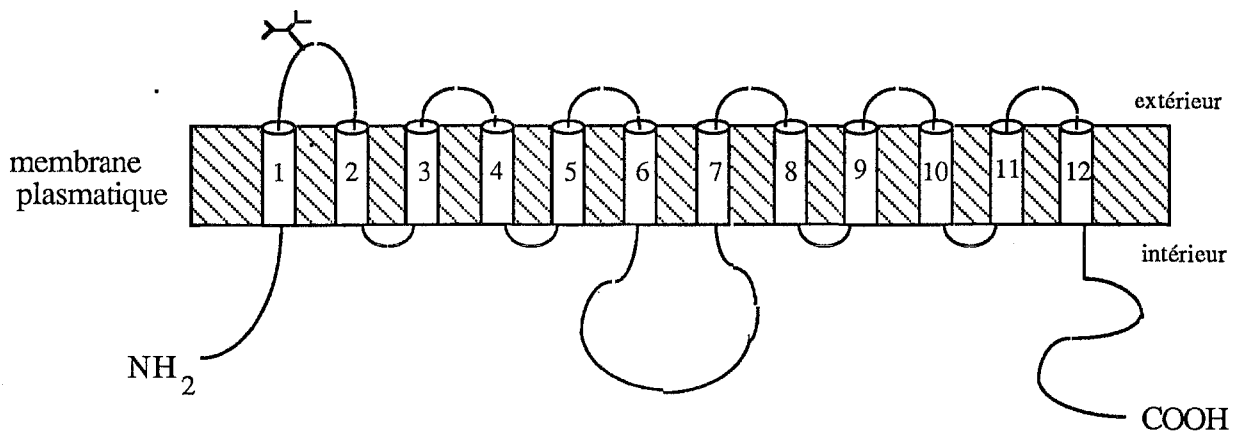
Les érythrocytes humains, dont la production énergétique dépend de la glycolyse anaérobie possédant donc une activité-transport du glucose très élevée, constituent depuis longtemps un excellent modèle [17].

Ainsi des études structurales ont été possibles sur le transporteur du glucose au niveau de la membrane du globule rouge humain après purification, reconstitution [18,19] et utilisation de méthodes immunologiques, de photomarquage ou d'inhibition [16,20] ; elles ont permis la mise en évidence d'une **glycoprotéine**, de poids moléculaire moyen de 55 KDa, migrant en une bande électrophorétique [21] appelée bande 4,5 dont la largeur est le reflet d'une glycosylation hétérogène de la protéine [22].

La séquence nucléotidique a été récemment déduite par clonage [23], permettant la définition d'une famille de transporteurs de forte homologie.

De par l'analyse similaire des séquences d'acides aminés, le modèle de l'orientation de la glycoprotéine dans la membrane est général pour les différents membres de la famille et la structure secondaire [23,24] consisterait en 12 domaines **transmembranaires** sous forme d'hélices dont certaines participeraient à la formation d'un canal hydrophile à travers lequel le glucose et l'eau pourraient pénétrer [25,26] (figure 2).

GLUT



**Figure 2. Modèle proposé pour l'orientation
du transporteur du glucose dans la membrane [3]**

(les 12 domaines transmembranaires sont numérotés ; les parties terminales NH₂ et COOH ainsi qu'une région hydrophile centrale seraient localisées du côté cytoplasmique)

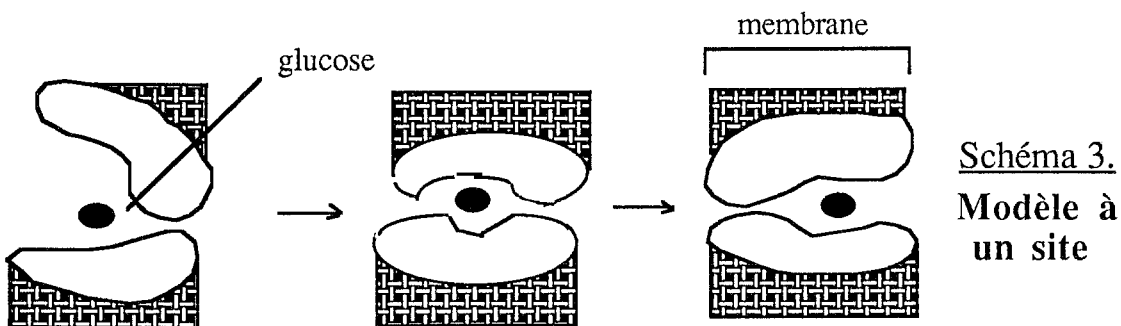
Actuellement, les recherches s'orientent vers la détermination du rôle des différentes régions de la protéine dans l'activité transport [27-30].

b) mécanisme du transport

Malgré de nombreuses études portant essentiellement sur la membrane érythrocytaire, le mécanisme de diffusion facilitée des monosaccharides reste encore peu connu ; plusieurs modèles cinétiques hypothétiques sont proposés [31,16,20] dont :

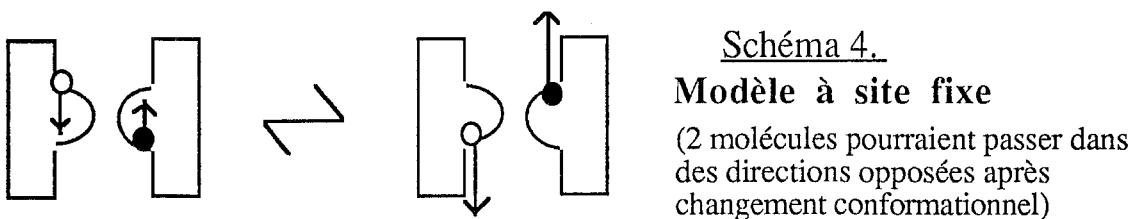
- un modèle de conformation alternative (schéma 3 [16]) :

le transporteur existerait sous deux conformations différentes ; un seul site de liaison serait alternativement exposé d'un côté de la membrane puis de l'autre grâce à un changement conformationnel, permettant ainsi la translocation du sucre après liaison [32-34].



- un modèle à site fixe (schéma 4 [34]) :

il suggère que deux sites de liaison seraient simultanément présents, l'un sur la face interne, l'autre sur la face externe de la membrane [35,36,16].



Malgré des modèles fondamentalement différents, un changement conformationnel pendant le transport serait au cœur des événements moléculaires intervenant pendant la translocation [37-39].

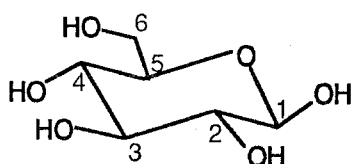
Toutefois, l'identité des régions protéiques qui sont affectées par le changement reste largement inconnue.

Bien que la plupart des tissus donne des résultats concordants avec les deux modèles de transporteurs, tous n'auraient pas le même degré de symétrie cinétique pour l'entrée et la sortie du glucose. Ainsi, l'asymétrie pour le globule rouge [40] n'a été mise en évidence ni pour les adipocytes [41], ni pour les autres tissus.

c) Stéréospécificité:

Les monosaccharides en solution aqueuse s'équilibrent par mutarotation sous différentes conformations et configurations [42]. Or le transporteur semble présenter une stéréospécificité assez large.

Le système de transport à la surface des globules rouges humains réagirait avec les D-stéréoisomères des pentoses ou hexoses : D-glucose, D-galactose, D-mannose et D-xylose. Des études d'inhibition [43,44] ont montré une liaison optimum avec la protéine transporteuse pour la conformation la plus stable c'est à dire le cycle *pyranose* du sucre sous la configuration chaise C₁ avec tous les hydroxyles en position *équatoriale* (configuration *D-gluco*).



β -D-glucopyranose

Dans cette hypothèse, l'anomère β du glucose qui possède cette configuration présenterait une affinité plus élevée que l'anomère α peu transporté.

De plus, tout substituant en position axiale diminuerait la stabilité par encombrement stérique et donc l'affinité [45].

Il a été suggéré, après des études de compétition entre différents sucres modifiés par comparaison avec le glucose, que la liaison du glucose au transporteur membranaire impliquait des liaisons hydrogènes entre les atomes d'oxygène des OH des sucres et les atomes d'hydrogène de la protéine [44-46] mais qu'aucun des hydroxyles n'était vraiment indispensable.

Selon les auteurs, les positions impliquées sur le glucose diffèrent (les positions en C1 (configuration β), C3, probablement C4, peut-être C6 (D-glucoconformation) ou l'O du cycle semblent plus ou moins intervenir) : la figure 5 représente un modèle proposé par Carruthers au niveau de la membrane érythrocytaire qui résume l'importance de la structure spatiale du sucre, et des liaisons hydrogènes : sucre- site actif de la protéine de transport [16].

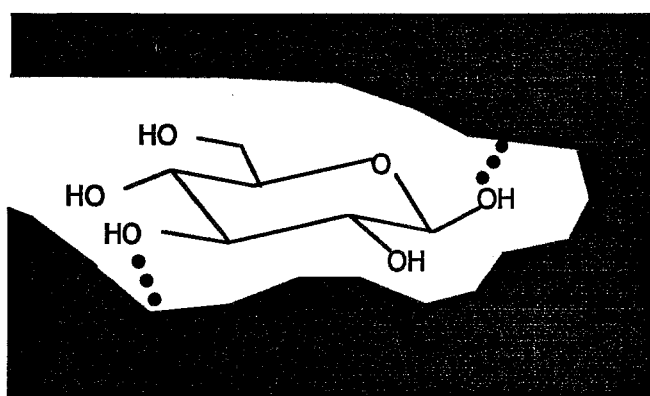


Figure 5

Modèle des interactions du D-glucose avec l'hypothétique site d'entrée de son transporteur érythrocytaire [16]

● ● liaison hydrogène

De même, suivant les tissus étudiés, cette relation structure-activité est plus ou moins vérifiée, notamment au niveau de la barrière hémato-encéphalique [47], des adipocytes [48], des hépatocytes [49] de rats.

D'autres auteurs ont mis en évidence l'asymétrie de structure du site de transport érythrocytaire [32,50] ou adipocytaire [51] lors de l'entrée et la sortie du glucose.

Bien qu'il paraisse important de connaître la stéréospécificité pour la synthèse de molécules qui soient transportées physiologiquement ou qui soient de bons inhibiteurs compétitifs à ce niveau, il faut interpréter avec prudence ces modèles structuraux qui font référence [43,44] car ils ne prennent pas en considération une éventuelle hydratation du substrat ou du transporteur, ni une modification des constantes d'affinité lors de la translocation du sucre ; de plus, l'interprétation peut différer suivant le modèle cinétique choisi [16], les tissus ou les techniques employées [52].

d) Régulation

La nature de la réponse des différentes isoformes du transporteur aux modifications hormonales et métaboliques dépend du tissu dans lequel elles sont exprimées [53,54]. Ainsi les cellules possédant une capacité de transport basse par rapport aux capacités métaboliques sont en général soumises à un système de régulation aigüe : les transporteurs des adipocytes, muscles squelettiques et cardiaques sont modulés par différents stimuli tels l'anoxie, l'insuline [55].

La diversité des transporteurs dont l'expression est spécifique des tissus et des cellules reflète le rôle physiologique de chacun d'entre eux et traduit une adaptation des cellules à leur environnement.

Toutefois, les mécanismes de régularisation du transport du glucose (facteurs endocrines et métaboliques) restent encore à élucider.

Des développements futurs sur la biologie moléculaire, les propriétés cinétiques, la spécificité de substrat [56], les fonctions et régulations des divers transporteurs permettront une meilleure compréhension de leur participation au maintien *in vivo* de l'homéostasie du glucose et leur rôle dans certaines pathologies caractérisées par un transport anormal du glucose (diabète, glycosurie rénale...) [57-59].

I.3 Métabolisme cellulaire du glucose:

La première étape intracellulaire consiste en l'action irréversible d'une hexokinase (glucokinase au niveau hépatique). Le glucose -6 phosphate chargé ainsi obtenu ne peut plus sortir de la cellule et est ensuite métabolisé.

Il est à noter que l'hexokinase est moins sélective que les autres enzymes de la glycolyse [60]. Toutefois, des modifications de structure du glucose sur les carbones 3 et 4 diminuent son affinité et un hydroxyle libre en 6 reste indispensable à son activité [61,62].

Cette enzyme est régulée par la concentration en glucose -6 phosphate à l'intérieur de la cellule.

Dans certaines cellules, le transport et la phosphorylation par l'hexokinase semblent couplés et sont les deux étapes limitantes de la capture du glucose.

En fait, *in vivo*, le transport est essentiellement unidirectionnel du fait de la non réversibilité de l'action de l'hexokinase [63].

Ainsi, la captation du glucose serait l'expression à la fois de son transport mais également de son métabolisme.

I.4 Application au radiopharmaceutique idéal

Le marquage par un radioisotope ne doit pas trop modifier la molécule de D-glucose afin que cette dernière conserve ses propriétés (reconnaissance par le système de transport et éventuellement son métabolisme).

Mais comme le D-glucose est rapidement catabolisé avec une clairance tissulaire rapide des produits de dégradation, le radiopharmaceutique optimal destiné à servir de traceur métabolique consiste en un analogue modifié tel le 2-¹⁸FDG, qui serait transporté et entrerait dans le cycle métabolique, où il ne subirait que la première étape de phosphorylation ; ainsi piégé à l'intérieur de la cellule pendant un temps suffisamment long, il pourrait permettre une imagerie par détection externe.

Le radiotraceur du glucose doit donc :

- être transporté par le système de transport facilité
- être piégé dans la cellule
- être marqué par un nucléide de demi-vie compatible avec sa clairance.

II. GLUCOSE ET METABOLISME CARDIAQUE ET CEREBRAL : intérêt de l'utilisation du glucose comme traceur

La contraction du muscle cardiaque repose sur un approvisionnement en ATP constant malgré les fluctuations importantes du travail musculaire et les variations des substrats métaboliques utilisés [64].

Dans des conditions physiologiques aérobie, le substrat principal du métabolisme cardiaque est constitué par les acides gras. Le restant des besoins métaboliques du muscle cardiaque est obtenu par le catabolisme du glucose et du lactate suivant leur concentration artérielle et l'insulinémie [2].

Cependant, lorsque l'approvisionnement en oxygène est compromis (anoxie ou ischémie), le principal substrat devient le glucose (par accélération du transport, de la phosphorylation, de la glycolyse anaérobie et de la dégradation du glycogène) [65,66].

L'augmentation de la captation du glucose marquera les territoires ischémiques mais viables, tandis que les cellules nécrosées auront une fixation nulle ; ainsi la captation du glucose peut être un bon reflet de la viabilité cellulaire.

Le glucose est la principale source d'énergie du cerveau [67] ; mais les cellules nerveuses n'ont pas de réserve : elles dépendent pour leur fonctionnement du transport du glucose plasmatique à travers la barrière hémato-encéphalique qui limite les échanges de substances entre le cerveau sain et le sang. Excepté dans les cas d'hypoglycémie sévère ou d'anoxie, le transport du glucose n'est pas une étape limitante [68]. Dans le cerveau, la captation du glucose est directement proportionnelle à l'activité métabolique.

Dans diverses pathologies affectant le cœur (ischémie [69,70]...) ou le système nerveux central (tumeurs [71], maladie d'Alzheimer [72], schizophrénie...), on note des modifications importantes de la consommation du glucose, dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution qu'il est intéressant de quantifier.

Toutes ces données soulignent l'importance de tels traceurs comme outils de diagnostic, mais également de recherche.

III. UTILISATION DE MARQUEURS RADIOACTIFS DERIVES DU D-GLUCOSE EN IMAGERIE FONCTIONNELLE MYOCARDIQUE ET CEREBRALE

III.1 Radioisotopes utilisables pour le diagnostic *in vivo*

La tomographie, méthode non invasive, va permettre après injection du radiopharmaceutique glucosé à l'état de traces et analyse des images de sa distribution, de quantifier l'utilisation locale du glucose et de mesurer l'activité fonctionnelle d'un organe.

Le tableau 2 résume les caractéristiques des différents isotopes utilisables pour le diagnostic *in vivo* et différencie les émetteurs de positons β^+ des émetteurs γ .

Le choix de l'émetteur dépend :

- de la nature et de l'énergie du rayonnement
 - de sa période physique
 - de sa disponibilité
 - de son activité spécifique
- pour une irradiation minimale du patient et une détection convenable [73].

	Avantages	Inconvénients
<i>Emetteurs β^+</i>	activité spécifique élevée (marquage de récepteurs)	- période courte - d'où infrastructure spéciale (nécessité d'un cyclotron proche de l'hôpital pour leur production et d'une caméra spéciale à positons permettant la détection en coïncidence des deux rayonnements γ d'annihilation de 511 Kev)
^{18}F	analogues proches des composés initiaux	chimie à faible rendement
^{11}C	universel	
<i>Emetteurs γ</i>	déTECTABLE par les gamma caméras classiques	aboutit à des analogues (modification de la molécule initiale)
^{123}I	activité spécifique bonne	coût
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	énergie du rayonnement adaptée à la détection	chimie de complexation
^{111}In	- énergie du rayonnement adaptée à la détection - période plus longue (marquage d'anticorps)	chimie de complexation

Tableau 2. Principaux radioisotopes utilisés pour le diagnostic *in vivo*

Les radionucléides les plus fréquents qui ont été testés comme traceurs dans les radiopharmaceutiques glucosés à utilisation *in vivo* sont le carbone 11, le fluor 18, le brome 75 (émetteurs β^+ de périodes respectives 20, 110 et 98 minutes) ou l'iode 123 (émetteurs γ de période 13,3 heures).

Pour l'étude des fonctions métaboliques, le marquage par les radioisotopes des atomes organiques tels que l'hydrogène, le carbone et l'azote, qui ne changent pas la structure ni les propriétés chimiques, est préférable mais leur coût et leur distribution limitent leur utilisation.

III.2 Analogues métaboliques émetteurs de positons : 2-fluoro[¹⁸F]-2-déoxy-D-glucose, 2-[¹¹C]-2-déoxy-D-glucose et dérivés.

Le marquage du glucose et de ses analogues par les radioisotopes fluor 18 et carbone 11 a abouti à des composés "glucose-like", utilisés comme radiopharmaceutiques pour mesurer *in vivo* le métabolisme régional du glucose [74].

Il a paru judicieux dans un premier temps d'utiliser le carbone 11 pour préparer un traceur métabolique [75]. Or, le ¹¹C-D-glucose présente une diminution de la radioactivité trop rapide, due à un turn-over important des organes concernés, pour être utilisé efficacement en tomographie par émission de positons.

En substituant un hydrogène à un groupement hydroxyle OH sur le second carbone du glucose, on obtient un analogue du glucose 2-[¹¹C]-2-déoxy-D-glucose qui a toutes les caractéristiques du glucose, y compris son transport et son utilisation, sauf qu'il ne subit pas la glycolyse enzymatique qui suit la phosphorylation initiale [76,77]. De même, on sait que l'on peut substituer un fluor F (le ¹⁸F est préféré au ¹¹C pour sa demi-vie de 110 minutes) à un OH dans un grand nombre de substrats biologiques sans modifier leurs propriétés biochimiques [78] ; la position 2 a été choisie car c'est elle qui diminuerait le moins l'affinité pour le transporteur et l'hexokinase. Le 2-fluoro[¹⁸F]-2-déoxy-D-glucose, stable, s'est révélé un excellent radiopharmaceutique pour l'étude qualitative ou quantitative du métabolisme cérébral et myocardique [74,79-81].

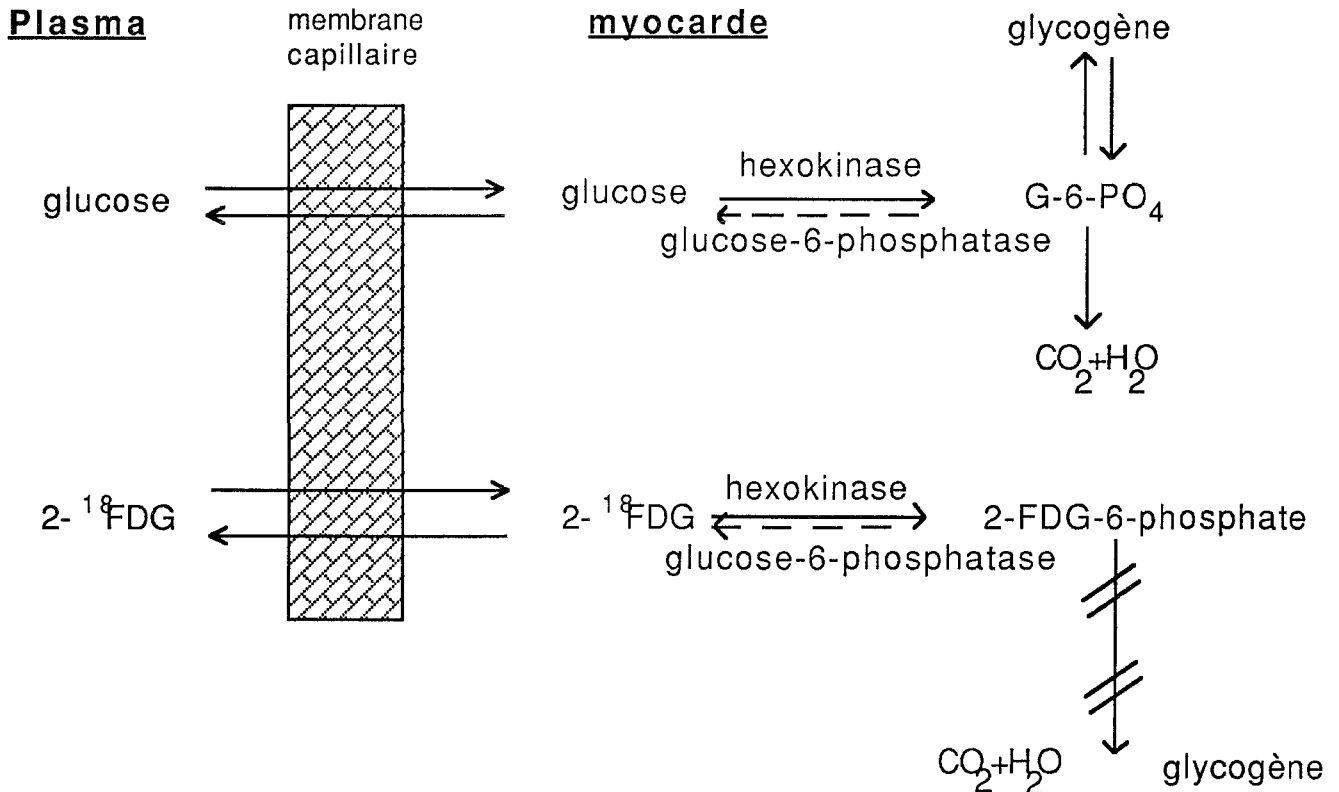
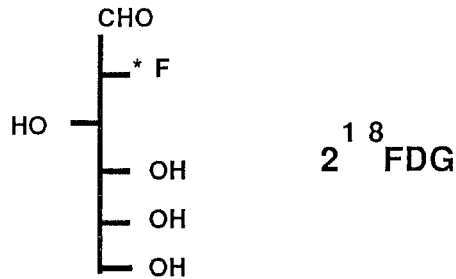


Figure 6. Représentation schématique de l'utilisation myocardique du glucose et du 2-¹⁸F-DG

La figure 6 représente schématiquement l'utilisation myocardique du glucose et du 2-¹⁸F-DG.

Le 2-¹⁸F-DG s'échange à travers les membranes capillaires et cellulaires en fonction du métabolisme glucidique. Il est transporté principalement dans la cellule par la protéine de transport des hexoses et se comporte comme un substrat pour l'hexokinase. Mais le ¹⁸F-DG-6-phosphate qui reflète uniquement l'apport exogène, ne subit pas de transformation enzymatique supplémentaire (ni vers la glycolyse, ni vers le stockage sous forme de glycogène), ni ne diffuse à travers les membranes (figure 6) ;

son accumulation dans le cœur et le cerveau [82], proportionnelle à l'activité cellulaire, permet l'imagerie fonctionnelle cérébrale ou myocardique ; les images de sa distribution sont utilisées ultérieurement pour les besoins de la modélisation.

La détection externe de la radioactivité par des techniques tomographiques sera donc le reflet de la capacité du cerveau ou du cœur à transporter, phosphoryler, et donc utiliser le glucose *in vivo*.

D'autres analogues détectables en P.E.T. ont été étudiés : 3-fluoro[^{18}F]-3-déoxy-D-glucose [83,84], 2-fluoro[^{18}F]-2-déoxy-D-mannose [85] qui présentent une biodistribution semblable, 3-O-[^{11}C]-méthyl-D-glucose (pour la mesure du transport.[86,87])... mais ces molécules apportent peu de renseignements par rapport au 2- ^{18}F FDG.

Des dérivés (glucose ou mannose) bromés ont également fait l'objet d'études sans résultats probants [88-90].

Bien que le 2- ^{18}F FDG constitue un radiopharmaceutique de choix pour une investigation non invasive du cœur et du cerveau *in vivo*, les émetteurs de positons présentent de nombreuses contraintes (période courte de 20 mn pour le ^{11}C et 110 mn pour le ^{18}F et des équipements sophistiqués que peu de centres médicaux possèdent).

C'est pourquoi, les recherches se sont orientées vers des traceurs S.P.E.C.T d'utilisation clinique plus aisée, ayant ces mêmes caractéristiques de traceurs métaboliques.

Bien que des essais aient été portés sur le marquage du glucose au technétium (chimie de complexation), ce sont surtout les analogues iodés qui ont fait l'objet de développement.

Pour le moment, aucun de ceux qui ont été obtenus ne remplace le 2- ^{18}F FDG, ni ne permet l'étude spécifique du métabolisme cardiaque ou cérébral.

III.3 Analogues iodés du glucose déjà étudiés

De nombreuses études, portant sur la mise au point de sucres radioiodés essentiellement sur le carbone 2 (qui semble le moins "perturbé" par des modifications) mais également 3, 4 et 6 ont été menées :

- de structure proche du 2-¹⁸FDG, le 2-déoxy-2-iodo[¹²³I]-D-glucose s'est révélé instable *in vivo*, car la liaison carbone sp³-iode très fragile entraîne une désiodation facile *in vivo* et *in vitro* [91]. Quant au 3-déoxy-3-iodo[¹²³I]-D-glucose, les biodistributions chez la souris ont indiqué une trop faible accumulation cérébrale et myocardique [90].

- des essais de stabilisation avec un iode porté par un carbone de type sp² ont emprunté deux approches différentes :

- branchement d'un substituant **iodovinyle** en position -2 [92,93], en -3 [94] du D-allose (figure 7).

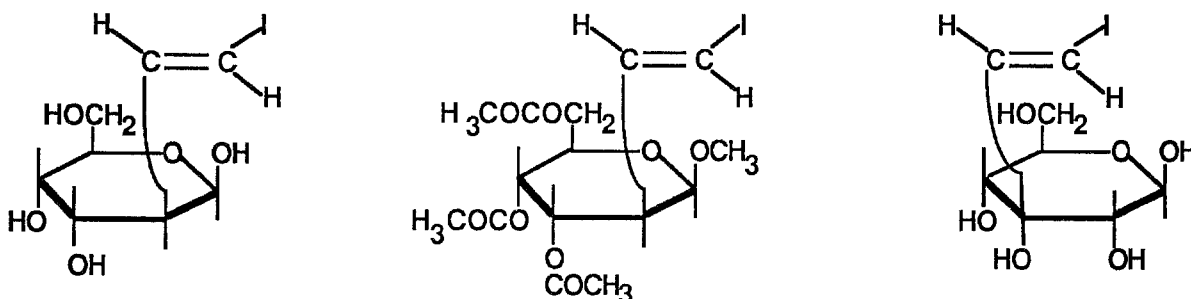
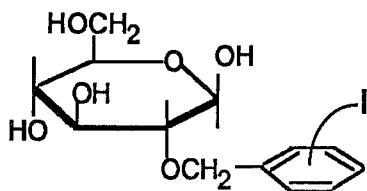


Figure 7

Ces dérivés greffés ne présentent certes pas de désiodation *in vivo* (peu d'activité au niveau de la thyroïde), mais pas la configuration "active" du D-glucose ; ceci se traduit chez le rat par une fixation cérébrale insuffisante de même qu'un rapport activité myocardique / activité sanguine faible. Des composés similaires possédant la structure "gluco" ont été synthétisés mais non testés (en -4 [95]).

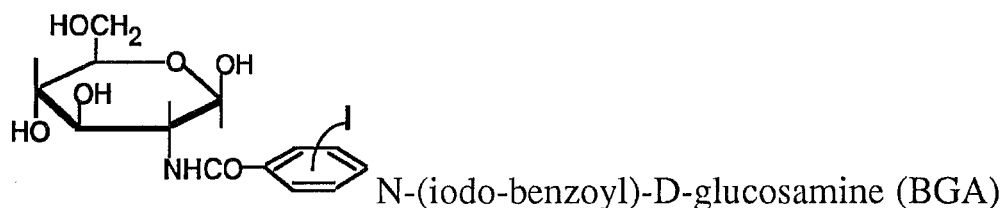
- Substitution de l'hydroxyle en C₂
 α par un groupe **iodobenzyle** [96,97].



2-O-(p.iodobenzyl)-D-glucose (IBG)

Non reconnu par l'hexokinase, il semble toutefois être transporté à travers la barrière hémato-encéphalique (B.H.E) par diffusion facilitée comme le glucose (études d'inhibition compétitive) ; ce composé chimiquement stable présente une clairance tissulaire élevée après injection chez la souris.

□ Préparation d'un analogue **N-iodobenzyl-glucosamine**.



Ces analogues iodés stables *in vivo* sont capables de servir de substrat à l'hexokinase [98]. Toutefois, cet analogue ne semble pas traverser la barrière hémato-encéphalique et de ce fait est peu capté.

- L'introduction d'un iode en -6 entraîne également une désiodation *in vivo* après quelques heures [99] ; de plus par nature, ce composé ne peut être phosphorylé.

Ainsi, aucun de ces dérivés iodés des hexoses ne répond aux critères d'un traceur métabolique utilisable comme radiopharmaceutique pour l'imagerie cérébrale ou myocardique c'est à dire une reconnaissance minimum par le système de transport.

Ils présentent tous une capture faible et une élimination rapide.

Néanmoins, des études effectuées avec ces mêmes analogues iodés, mais estérifiés, montrent une meilleure pénétration cellulaire [89,90,93,100].

IV. RAPPEL DES PRINCIPALES METHODES DE MARQUAGE DES HEXOSES A L'IODE [101]

Les radiopharmaceutiques marqués à l'iode sont largement utilisés en médecine nucléaire.

La stratégie adoptée par les auteurs diffère suivant les étapes de synthèse préalables des hexoses à marquer. L'iode radioactif est commercialisé sous forme d'iodure de sodium (NaI*).

Le choix de la méthode de marquage [102-105] va dépendre de :

- l'activité spécifique à obtenir
- du taux de marquage
- la facilité de synthèse
- la sensibilité de la molécule à l'oxydation
- la préservation de l'activité biologique de la molécule

IV.1 Marquage à l'iode par échange isotopique



Il s'agit d'une substitution nucléophile par I⁻ largement utilisée.

Cette technique s'effectue sur un dérivé préalablement iodé et peut être réalisée dans des conditions très variables : Magata [97] marque les dérivés iodo benzyles à 95°C en présence d'un catalyseur Cu⁺⁺ et Flanagan [99] le 6-déoxy-6-iodo[¹²³I]-D-galactose en solution, au point de fusion.

Elle est basée sur le fait que l'iode est à la fois un bon nucléophile et un excellent nucléofuge. Cette technique, où produits "froid" (iode entraîneur) et "chaud" ne sont pas séparables, aboutit à de faibles activités spécifiques et donc nécessite des rendements élevés.

IV.2 Substitution nucléophile (I⁻)

Elle donne lieu à peu d'applications.

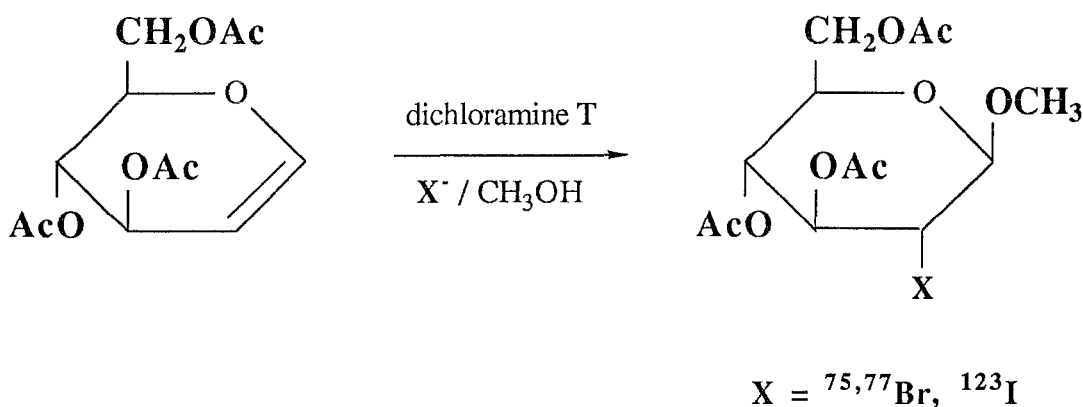
L'iodation d'un dérivé allofuranose est un intermédiaire de la synthèse du 3-déoxy-3-iodo[¹²³I]-D-glucose [90] : la substitution nucléophile intervient sur un intermédiaire trifluorométhanesulfonyloxy (triflate) avec un rendement peu élevé.

IV.3 Halogénéation électrophile directe (I⁺)

Elle a lieu préférentiellement sur des noyaux aromatiques activés par des groupements donneurs d'électrons.

L'espèce électrophile (I⁺) est obtenue par des méthodes diverses comme l'addition de chlorure d'iode ou de réactifs oxydants (chloramine T, iodogène, lactoperoxydase...).

La synthèse du méthyl 2-déoxy-2-iodo[^{123}I]- β -D-glucopyranoside (Kloster [90]) passe par l'attaque électrophile de la double liaison d'un dérivé glucal par la NN-dichloramine T dans le méthanol.



Le 2-déoxy-2-bromo-D-mannose et le 2-déoxy-2-bromo-D-glucose ont été obtenus de la même façon [88].

Cette méthode à bon rendement et sans entraîneur est limitée par son agressivité et la dégradation possible de la molécule à marquer.

IV.4 Iododémétallation

La synthèse de composés radiomarqués passe par des intermédiaires organométalliques stables et accessibles ; le groupement métallique est alors échangé avec l'halogène. Goodman pour la synthèse des dérivés iodovinyles [92-95] a utilisé des intermédiaires stanniques. Cette méthode sans entraîneur et à haut rendement permet d'introduire l'iode au dernier moment (composés hautement réactifs vis à vis des halogènes).

IV.5 Limites du marquage à l'iode

Alors que le ^{18}F est similaire à un groupement OH en taille et électronégativité et que le ^{11}C peut facilement remplacer un carbone non radioactif, le marquage à l'iode présente de nombreuses difficultés dont :

- le manque de stabilité de la liaison carbone - iode qui peut entraîner une déshalogénéation *in vitro* ou *in vivo* [102].
- une modification importante de la structure par rapport à la molécule originelle.

Il faut avoir à l'esprit que le comportement biologique de l'analogue (c'est à dire une molécule modifiée par l'introduction d'un atome radioactif n'appartenant pas à la structure de la molécule (exemple du glucose iodé)) peut être différent de celui du précurseur froid car il peut posséder des propriétés physicochimiques et biologiques différentes de celles souhaitées [102].

Or, le radiopharmaceutique doit pouvoir tracer la réponse physiologique ou biochimique au niveau d'organes spécifiques. Ainsi, le marquage ne doit pas faire perdre les qualités recherchées.

DEUXIEME PARTIE :

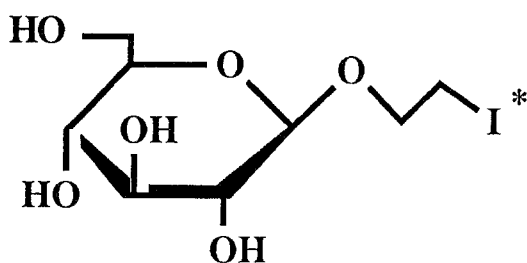
**ETUDE DES ESTERS DU
D-GLUCOSE IODES EN
POSITION -1**

OBJECTIFS

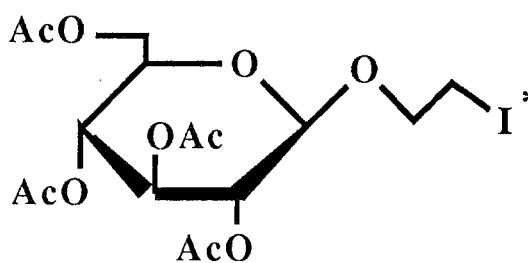
Nous nous sommes intéressés à la mise au point d'analogues radioiodés du glucose qui puissent être détectés par les caméras classiques utilisées en médecine nucléaire.

La synthèse et le marquage à l'iode 123 de 2 analogues du D-glucose iodés en position -1 (composés 1 et 2) ont récemment été effectués au L.E.D.S.S. :

avec AC = COCH₃



composé 1
BIG-1



composé 2
BIGAC-1

Ces deux analogues se sont révélés stables *in vitro* et ne se désiodent pas *in vivo* (thèse Gilles BIGNAN en cours).

Cependant, le BIG-1 ne présente pas de capture spécifique dans les organes et la biodistribution de ces dérivés marqués a montré une captation myocardique et cérébrale supérieure lorsque les différents hydroxyles étaient "masqués" sous forme d'acétate.

Bien que ces composés ne puissent vraisemblablement pas être reconnus par le système de transport spécifique, il a paru intéressant d'élargir cette voie de recherche en étudiant d'autres analogues portant le même motif iodé mais divers groupements esters et de comparer l'influence de ces substituants en positions -2, -3, -4 et -6 :

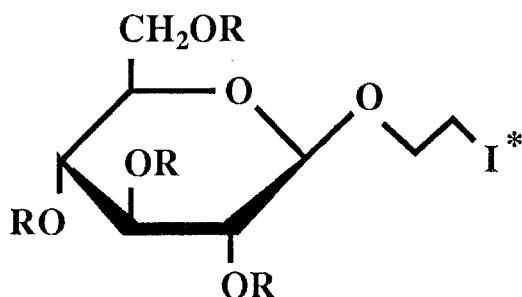
- sur la pénétration transcellulaire (la liposolubilité a-t-elle un rôle?)
- ou sur la vitesse d'hydrolyse enzymatique en émettant l'hypothèse que des estérases cellulaires libéreraient le glucose iodé entraînant ainsi sa rétention prolongée et éventuellement sa phosphorylation.

Dans la littérature, les glucose ou hexose radioiodés ont le plus souvent été étudiés parallèlement à leur dérivé acétylé ; bien qu'une augmentation de leur captation ait été remarquée, aucun auteur ne s'est penché sur l'intérêt des acyl glucose.

Notre travail a donc porté :

- sur la synthèse des esters du BIG-1
- sur leur marquage
- sur l'étude de leur biodistribution chez la souris en comparaison avec le BIG-1 et le 2 FDG dans le but d'obtenir des agents pour l'imagerie cérébrale et myocardique.

Les analogues étudiés sont les suivants :



ESTER 2	R : CH ₃ - CO -	acétyl déjà étudié
ESTER 3	R : CH ₃ - CH ₂ - CO -	propionyl
ESTER 4	R : CH ₃ - C(CH ₃) ₂ - CO -	triméthyl acétyl
ESTER 5	R : C ₅ H ₁₁ - CO -	caproyl
ESTER 6	R : C ₁₅ H ₃₁ - CO -	palmitoyl
ESTER 7	R : CH ₃ - O - CH ₂ - CO -	méthoxy acétyl
ESTER 8	R : CH ₃ - CH ₂ - O - CO -	éthoxy carbonyl

I. MATERIEL ET METHODES

I.1 Synthèses des esters du dérivé du D-glucose iodés en position -1

I.1.1 Matériel utilisé :

- Résonance magnétique nucléaire du proton, du carbone et du phosphore :

Les spectres sont enregistrés sur appareillage BRUKER, dans le chloroforme, à 200,13 MHz pour le proton, 50,32 MHz pour le carbone 13 sauf indication contraire. La référence interne est l'adsorption résiduelle du chloroforme.

Les abréviations ont la signification suivante :

s : singulet	q : quadruplet	J : constante de couplage en Hz
d : doublet	M : massif	
t : triplet	m : multiplet	

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

- Chromatographie sur colonne :

Les purifications sur colonne sont effectuées sur silice (Kieselgel 60 de Merck)

- Chromatographie liquide moyenne performance (C.L.M.P.) [113] :

Les purifications sont effectuées sur gel de silice (silice TLC Kieselgel 60 H de Merck)

- Chromatographies analytiques sur plaque (C.C.M.)

Elles sont réalisées sur plaque de silice Kieselgel 60 Merck (0,063-0,2 mm). Le révélateur est une solution d'anisaldéhyde (5%) et d'acide sulfurique (5%) dans l'éthanol (90%) (vaporisation et chauffage).

- Point de fusion : F

Les points de fusion sont mesurés dans des tubes capillaires sur l'appareil Buchi et ne sont pas corrigés.

I.1.2 Estérifications du β D-glucopyranoside de β 'iodoéthyle

I.1.2.1 Méthode générale

** Synthèse:*

Le β -D-glucopyranoside de β 'iodoéthyle [1] (0,5 mmole ; 167 mg) est dissous dans du dichlorométhane (1 ml) et de la pyridine (1 ml) ; sous agitation à 4°C, nous avons ajouté un cristal de 4-diméthylaminopyridine puis goutte à goutte le chlorure ou l'anhydride d'acide désiré (5 mmoles au départ puis en excès si la réaction s'est révélée incomplète) dilué dans du dichlorométhane (0,5 ml).

L'agitation plus ou moins longue (une nuit à plusieurs jours) est réalisée à l'abri de la lumière à température ambiante.

Le tableau 3 récapitule les différentes conditions opératoires de la réaction d'estérification.

$(\text{RCO})_2\text{O}$ ou RCOCl	anhydride ou chlorure d'acide	quantité ou volume ajouté	durée de la réaction
$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}$ 3	anhydride d'acide propionique	129 μl	4 jours
$(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$ 4	chlorure d'acide triméthyl acétique	124 μl	48 heures
$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OCl}$ 5	chlorure d'acide caproïque	2 ml	20 jours
$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{OCl}$ 6	chlorure d'acide palmitique	1,52 ml	10 jours
$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{COCl}$ 7	chlorure d'acide méthoxyacétique	540 mg	4 jours

Tableau 3.

Différents réactifs utilisés pour l'estérification du BIG-1

* *Extraction:*

Après vérification de la fin de la réaction (chromatographie sur couche mince), le mélange réactionnel est hydrolysé en versant un même volume de glace dans le ballon. Nous avons extrait la phase aqueuse avec du dichlorométhane (3 x 10 ml), puis nous avons rassemblé les phases organiques pour les laver à l'eau (3 x 10 ml) puis les sécher sur du sulfate de sodium anhydre.

* *Purification:*

Après filtration et évaporation du solvant sous pression réduite sans chauffer, le résidu huileux obtenu est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice.

Nous avons vérifié la pureté du produit obtenu par résonance magnétique nucléaire (RMN).

I.1.2.2 Cas particuliers-1- Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-propionyl- β D-glucopyranoside de β 'iodoéthyle (3)

Après purification par chromatographie sur gel de silice, en utilisant le dichlorométhane/méthanol (95/5) comme éluant, l'ester 3 pur se présente sous forme d'une huile brunâtre.

Caractéristiques:

RMN ^{13}C , 200 MHz, (CDCl_3) : 173,9-173,5-172,7 (CO) ; 100,7 (C_1) ; 72,3-71,9-70,8-70,3 (C_2 à C_5) ; 67,9 (C'_1) ; 61,6 (C_6) ; 29,5-27,2 (CH_2CH_3) ; 8,9-8,9 (CH_2CH_3) ; 1,9 (C'_2)

RMN ^1H , 80 MHz, (CDCl_3) : 0,9 à 1,3 (M, 12 H, CH_3) ; 2,1 à 2,5 (M, 8H, CH_2CH_3) ; 3,1 à 3,35 (m, 2H, CH_2I) ; 3,5 à 4,3 (M, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ et H_5, H_6) ; 4,5 (d, $J=8$, 1H, H_1) ; 4,8 à 5,3 (M, 3H, H_2, H_3 ET H_4)

-2- Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-triméthylacétyl- β D-glucopyranoside de β 'iodoéthyle (4)

Nous avons obtenu un produit pur par élution sur colonne de silice avec l'éluant dichlorométhane/méthanol (98/2) ; l'évaporation du solvant sous pression réduite permet de récupérer de fins cristaux de 4.

Caractéristiques:

F = 77°C

RMN ^{13}C , 200 MHz, (CDCl_3) : 180-178,7 ($\underline{\text{CO}}$) ; 102,8 (C_1) ; 76,4-74,4-72,1-70,5 (C_2 à C_5) ; 69,5 (C'_1) ; 63,3 (C_6) ; 38,4 ($(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$) ; 27,1-27,0 ($\underline{\text{CH}_3}$) ; 2,7 (C'_2)

RMN ^1H , 200 MHz, (CDCl_3) : 1,35 (4s, 36 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$) ; 3,2-3,4 (m, 2H, CH_2I) ; 3,5 à 4,4 (M, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ et H_5, H_6) ; 4,5 (d, J=8, 1H, H_1) ; 4,9 à 5,1 (M, 3H, H_2, H_3 et H_4)

-3- Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-caproyl- β D
glucopyranoside de β' iodoéthyle (5)

Le brut de réaction est purifié sur colonne avec dichlorométhane (80%) et cyclohexane (20%) et stocké sous forme d'huile brunâtre. Le spectre RMN montre pour le pic C'_2 (CH_2I) un déplacement inhabituel à 42,2.

Caractéristiques:

F = 59°C

RMN ^{13}C , 300 MHz, (CDCl_3) : 178,9-173,4-172,8-172,0 ($\underline{\text{CO}}$) ; 101,0 (C_1) ; 72,3-72,1-70,8-69,7 (C_2 à C_5) ; 68,2 (C'_1) ; 61,8 (C_6) ; 42,2 (C'_2); pics de la chaîne carbonée 32,3-31,2-26,6-24,4-22,2 ($\underline{\text{CH}_2}_{14}$) ; 13,7 (CH_3)

RMN ^1H , 300 MHz, (CDCl_3) : 0,9 (t déformé, CH_3) ; 1,1 à 1,75 (m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$) ; 2,15-2,4 (m, CH_2CO) ; 3,5-3,6 (m, 2H, CH_2I) ; 3,65 à 4,2 (M, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ et H_5, H_6) ; 4,5 (d, J=8, 1H, H_1) ; 4,8 à 5,3 (M, 3H, H_2, H_3 et H_4)

-4- Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-palmitoyl- β D
glucopyranoside de β' iodoéthyle (6)

Le même mode opératoire que précédemment est utilisé pour la synthèse (exceptée l'addition de 5 ml de dichlorométhane pour dissoudre le solide blanc qui se forme) et pour l'extraction.

Puis après évaporation sous pression réduite, le résidu est repris par 10 ml de dichlorométhane puis est extrait successivement par 3 ml d'acide sulfurique 5%, par 3x3 ml de soude 5%, par 3 ml d'acide sulfurique 5%, par 3 ml de solution saturée d'hydrogénate de sodium et 3 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium [106].

La phase organique est séchée par du sulfate de sodium anhydre, filtrée et est évaporée sous pression réduite.

La purification par chromatographie sur gel de silice est obtenue avec la fraction éluante dichlorométhane/méthanol (99,5 / 0,5).

Après évaporation sous pression réduite, des cristaux blancs de C se sont formés et sont recristallisés : ils sont solubilisés dans de l'isopropanol chauffé au bain-Marie à 50°C puis reprécipitent à froid.

Caractéristiques:

F = 59°C

RMN ^{13}C , 300 MHz, (CDCl_3) : 174,5-173,4-172,8-172,0 (CO) ; 100,8 (C_1) ; 72,2-72,1-70,8-70,5 (C_2 à C_5) ; 68,1 (C'_1) ; 61,8 (C_6) ; pic large vers 29 ($(\text{CH}_2)_{14}$) ; 14,1 (CH_3) ; 1,8 (C'_2)

RMN ^1H , 300 MHz, (CDCl_3) : 0,85 (t déformé, CH_3) ; 1,25 (s large, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_2$) ; 2,2-2,35 (m, CH_2CO) ; 3,1-3,22 (m, 2H, CH_2I) ; 3,5 à 4,3 (M, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ et H_5, H_6) ; 4,5 (d, J=8, 1H, H_1) ; 4,8 à 5,3 (M, 3H, H_2, H_3 et H_4)

-5- Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-méthoxy-acétyl- β D-glucopyranoside de β' iodoéthyle (7)

* Synthèse:

Le chlorure d'acide méthoxy-acétique est préparé extemporanément et est dissous dans 2 ml de dichlorométhane avant d'être ajouté au β D-glucopyranoside de β' iodoéthyle. Puis nous avons ajouté du méthanol, goutte à goutte, à 4°C, au mélange réactionnel (formation de $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ qui s'évapore facilement).

* Extraction identique aux composés précédents.

* Purification sur colonne chromatographique.

La fraction éluante dichlorométhane/méthanol (95/5) aboutit, après évaporation sous pression réduite, au composé 7 pur, sous forme d'une huile jaunâtre.

Caractéristiques :

RMN ^{13}C , 300 MHz, (CDCl_3) : 169,9-169,6-169,0-168,8 ($\underline{\text{C}}\text{O}$) ; 100,3 (C_1) ; 72,8-71,6-71,2-70,4 (C_2 à C_5) ; 69,4-69,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCH}_3$) ; 68,3 (C'_1) ; 61,6(C_6) ; 59,3 ($\text{CH}_2\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 1,9 (C'_2)

RMN ^1H , 300 MHz, (CDCl_3) : de 3,1 à 4,4 (M, avec 4 s à 3,35, $\text{CH}_2\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, et 4 s vers 4,0, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCH}_3$) ; 4,8 5,4 (M, 3H, H_2 , H_3 et H_4)

-6- Synthèse du 2,3,4,6 tétra-O-éthoxycarbonyl- β D-glucopyranoside de β 'iodoéthyle (8)

1^{ère} étape :

Préparation de l'éthylfluoroformate effectuée selon le mode opératoire de [107].

2^{ème}étape :

Au BIG-1 (0,5 mmole ; 167 mg) et au fluorure de potassium (3,14 mmoles ; 0,18 g), solubilisés dans du diméthylsulfoxyde sec prélevé sous argon (3 ml), nous avons ajouté du fluoroformate d'éthyle (0,379 g ; 4,14 mmoles).

Après 10 heures à 60°C, nous avons effectué une hydrolyse aqueuse puis une extraction par du dichlorométhane (5 ml). Nous avons lavé la phase organique par de l'eau distillée (3 x 5 ml) ; puis nous l'avons séchée par du sulfate de sodium et ensuite filtrée.

Après évaporation sous pression réduite, sans chauffer, nous avons effectué une RMN sur le résidu huileux qui montre une absence de pic C'_2 (CH_2I) aux valeurs habituelles et un déplacement de ce pic à 42,1 ppm comme pour l'ester caproïque.

Caractéristiques

RMN ^{13}C , 300 MHz, (CDCl_3) : 154,7-154,2-153,8 ($\underline{\text{C}}\text{O}$) ; 100,7 (C_1) ; 75,9-74,5-72,2-71,5 (C_2 à C_5) ; 69,9 (C'_1) ; 65,3-64,9-64,6-64,4 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$) ; 42,1(C'_2) ; 14,0($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$)

(RMN ^1H , 300 MHz, (CDCl_3) : de 1,25 à 1,35 (M, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 3,55 (M, avec CH_2I) ; 3,7 à 3,8 (m, H_5) ; 4,0 à 4,1 (M, $\text{ICH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$) ; 4,1 à 4,35 (M, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$) ; 4,55 (d, H_1) ; 4,75 à 4,9 (M, H_3 et H_4) ; 5,1 (t, H_2)

I.2 Marquage des esters iodés du glucose à l'iode 123

I.2.1 Réactifs et matériel utilisés :

- * solution d'iodure ^{123}I de sodium pour marquage CIS Biointernational. (10 mCi / ml) I 123-S-1 B.
- * acétone fraîchement distillée sur KMnO_4
- * solution d'iodure de sodium entraîneur à $2 \mu\text{g} / \text{ml}$ (par dilution de la solution mère à $1\text{mg}/\text{ml}$ dans l'acétone). Conservation 3 semaines à $+ 4^\circ \text{C}$.
- * tween 80 à $40 \text{ mg}/\text{ml}$

- résine échangeuse d'anions : Dowex A-G 1X8, de 200 à 400 mesh, forme chlorure. La résine anionique est préalablement lavée 2 fois à l'acide chlorhydrique à 10% puis à la soude 1 N et enfin avec une solution de chlorure de sodium 0,15 M jusqu'à l'obtention d'un $\text{PH} = 5$ en sortie de colonne. La résine est ensuite conservée au réfrigérateur.

- plaques prêtes à l'emploi pour chromatographie sur couche mince avec indicateur fluorescent (épaisseur : $0,25 \text{ mm}$) phase normale. Silice Gel 60 F-254-Merck 20×20 .

- lecteur de radiochromatogramme Berthold LB 2842 (compteur proportionnel).

I.2.2 Mode opératoire :

La réaction d'échange isotopique est réalisée en solution, en chauffant afin d'améliorer le rendement du marquage.

Dans un flacon type pénicilline, 5 à 10 mg (environ $10 \mu\text{moles}$) d'ester iodé du glucose préalablement synthétisé sont pesés : les différents glucosides à marquer sont réunis dans le tableau 4. Ils sont dissous dans 1 ml de solution d'iodure de sodium à $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ dans l'acétone.

A cette solution, sont ajoutés $20 \mu\text{l}$ d'iodure de sodium ^{123}I , correspondant à une activité de $240 \mu\text{Ci}$. Le flacon est alors disposé dans un contenant en plomb. L'iode, par l'oxydation des iodures par l'oxygène de l'air ou d'autres oxydants, a tendance à être volatil ; l'introduction de la solution radioactive est effectuée dans une boîte à gants plombée avec aspiration.

Le mélange réactionnel est chauffé à 105°C dans un bain-Marie sec pendant 30 minutes (ou 15 minutes pour les esters 5 et 8) dans le flacon de pénicilline serti.

ester de glucopyranoside de β' iodoéthyle (à marquer)	mg	μ moles
3	4,4	7,9
4	6,7	10
5	5	6,9
6	9,9	7,7
7	5,4	8,7
8	5	8,1

Tableau 4. Exemple de la quantité d'esters utilisée pour un marquage

I.2.3 Mesure du rendement de marquage et analyse du produit marqué

I.2.3.1 Chromatographie d'échange d'anions :

Sur une colonne (formée d'une pipette Pasteur et d'un morceau de laine de quartz) contenant la résine échangeuse d'anions (environ 2 cm de hauteur), conditionnée à l'acétone, nous avons déposé une aliquote de chacun des mélanges réactionnels bruts précédents.

Le sucre marqué débarrassé des iodures est récupéré après passage d'acétone sur 2 hauteurs de résine.

Il faut préciser que l'ester palmitoyl 6 étant insoluble à froid, on dilue 20 μ l de la solution marquée dans 1 ml d'acétone / NaI ; nous en avons déposé une aliquote sur le sommet de la résine.

Les mesures de radioactivité ont été effectuées au moyen d'une chambre d'ionisation (ou d'un détecteur à scintillation NaI (Tl) (cristal d'iodure de sodium dopé au thallium) dans le cas du glucoside ⑥ dont l'activité déposée est trop faible). Pour chacun des marquages, le rendement est calculé en comptant :

- la radioactivité du filtrat contenant le sucre marqué à l'iode 123 :
RA ¹²³I-glucoside
- et la radioactivité restant sur la résine (RA associée au sucre + RA associée aux iodures).

Calcul du rendement de marquage :

Le rendement (Rt) est donné par le calcul suivant :

$$Rt = (RA \text{ } ^{123}\text{I-glucoside} / RA \text{ totale}) \times 100$$

Mesure de l'activité spécifique :

$$A.S. = \frac{RA \text{ } ^{123}\text{I-glucoside}}{\text{poids de ligand utilisé}}$$

I.2.3.2 Analyse par chromatographie sur couche mince :

Une goutte de mélange réactionnel avant et après passage sur colonne est déposée sur un support de silice. Après élution, la plaque est séchée, révélée en fluorescence ($\lambda = 254 \text{ nm}$) puis est analysée par comptage de la radioactivité à l'aide d'un lecteur de radiochromatogramme Berthold.

Les bonnes conditions analytiques de séparation ont été obtenues sur silice normale avec différents éluants (chloroforme pur, à 2 ou 10% de méthanol).

On suit dans les mêmes conditions d'élution la migration du glucoside froid sur plaque fluorescente.

La pureté radiochimique après purification sur colonne est établie par :

$$\frac{RA \text{ associée au sucre}}{RA \text{ totale}} \quad (RA \text{ associée au sucre} + RA \text{ associée aux iodures})$$

I.3 Expérimentation chez la souris

Après mise au point de la technique de marquage, l'étude de la biodistribution tissulaire a été effectuée sur des souris femelles de souche Swiss pesant environ 25 grammes.

Les mêmes conditions de marquage ont été utilisées avec une quantité d'iode radioactif supérieure (100 μ l ; 1,45 μ Ci).

Après chauffage, la solution radioactive est immédiatement purifiée sur colonne de résine Dowex et l'éluat récupéré dans un flacon pénicilline.

La colonne est rincée avec 2 fois 2 ml d'acétone. L'activité est mesurée dans la chambre d'ionisation et le rendement de marquage déterminé. Une aliquote de cette solution est prélevée pour le contrôle de la pureté par chromatographie sur silice.

Une fois, le contrôle effectué, 20 μ Ci de la solution radioactive sont dilués dans 1 ml d'éthanol et 4 ml de sérum physiologique (avec et sans tween (0,5 ml) pour l'ester ⑥), puis 50 μ l sont injectés en intra-veineuse dans la queue de souris.

A 2, 5, 10, 15 et 30 minutes après injection, les animaux (3 à 4 animaux par temps) sont tués par fracture cervicale et les organes sont prélevés, lavés et séchés.

Après pesée et mesure de la radioactivité (par un détecteur à scintillation NaI (TI)) de chaque organe, les résultats sont exprimés en pourcentage de la dose injectée par gramme de tissu.

$$\frac{\text{DPS / g de tissu}}{\text{DPS injectés}} \times 100 = \% \text{ de la dose}$$

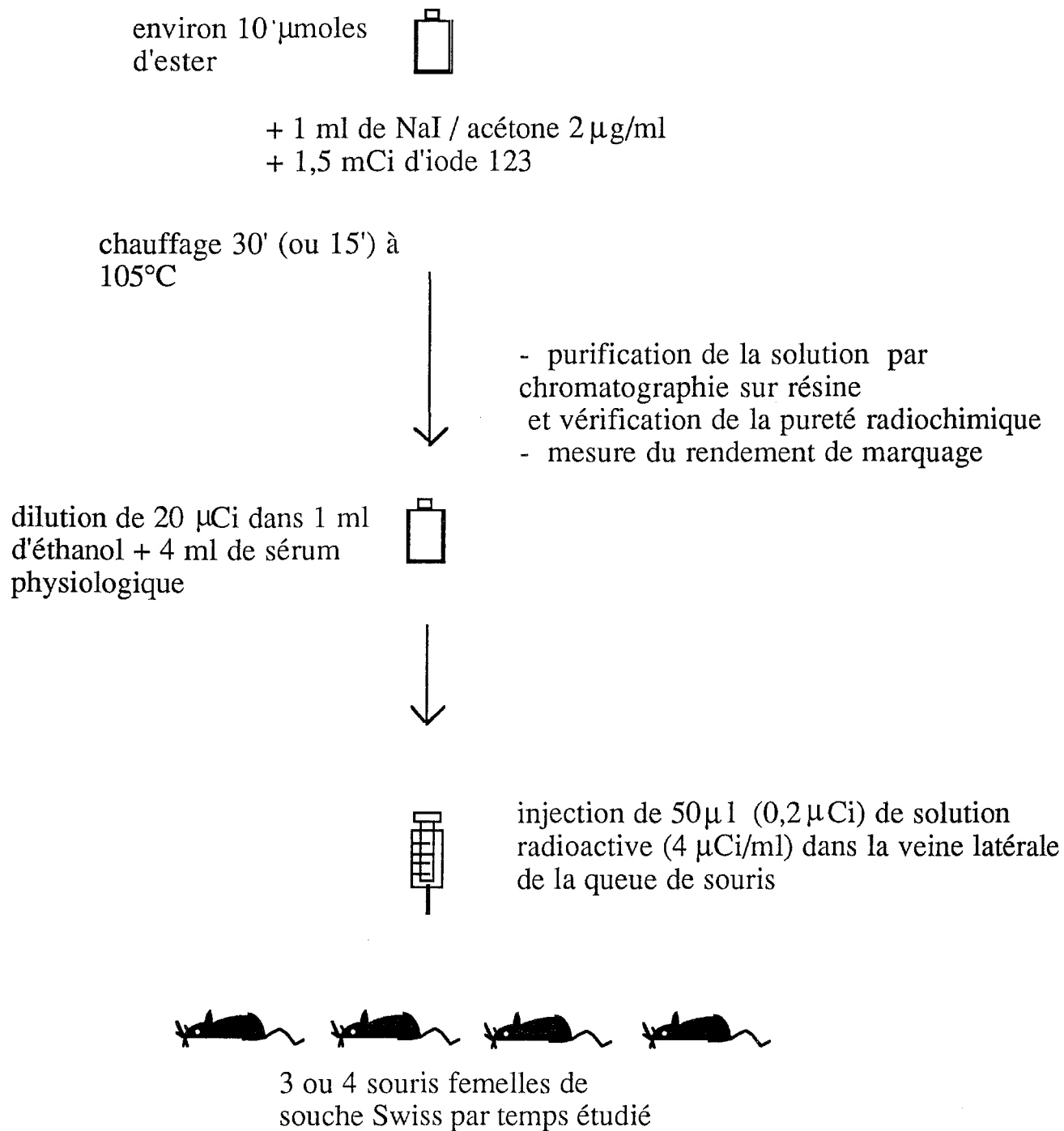


Figure 8. Protocole utilisé pour l'étude *in vivo*

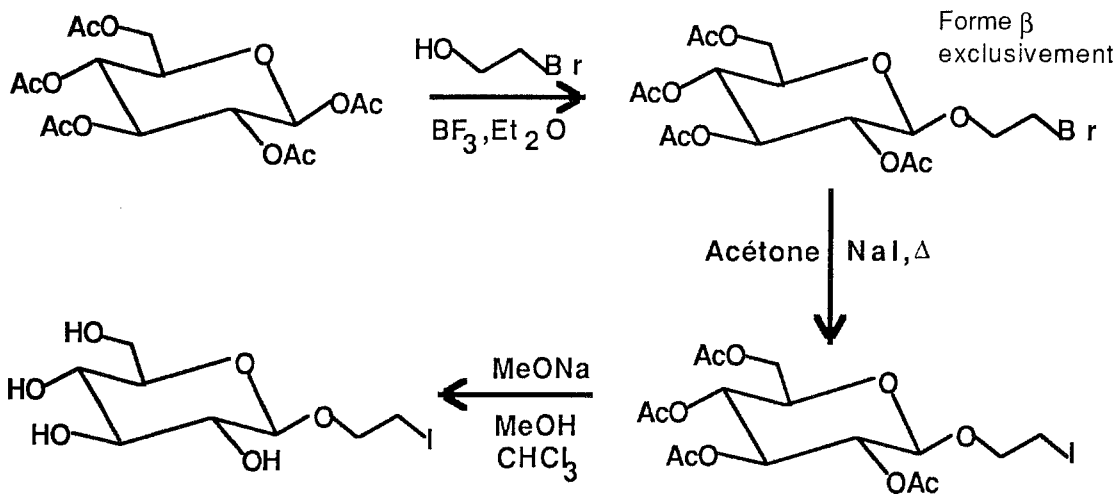
II. RESULTATS

II.1 Estérifications d'un dérivé du D-glucose iodé en position -1; le β D-glucose de β' iodoéthyle (ou BIG-1).

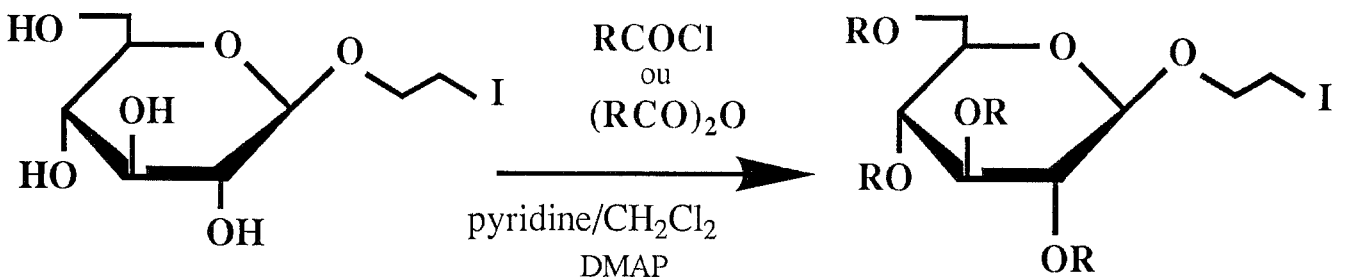
II.1.1 schéma général

Pour la synthèse de ces dérivés estérifiés, le BIG-1 a été choisi comme matière première et a été préparé selon le schéma réactionnel utilisé par l'équipe du L.E.D.S.S. IV [1]. (déplacement du 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β D-glucopyranoside de β' bromoéthyle puis désacétylation).

Ainsi il servira de molécule "témoin" pour les études ultérieures.

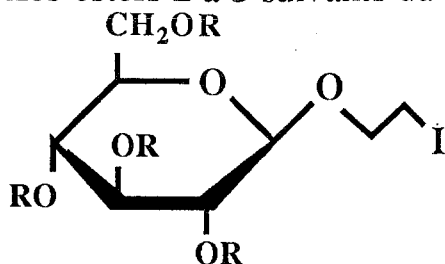


L'estérification du BIG-1 est, de manière générale, obtenue par action d'un anhydride d'acide ou du chlorure d'acide, éventuellement en présence d'un agent d'acylation : le 4-diméthylaminopyridine (DMAP).



Cette réaction étant incomplète après une semaine pour les esters caproyle et palmitoyle avec un rapport 1 (BIG-1) pour 5 (anhydride d'acide ou chlorure d'acide), nous avons ajouté un excès de réactif.

Les esters 2 à 8 suivants du BIG-1 ont ainsi été synthétisés :



ESTER 3	R : CH ₃ - CH ₂ - CO -	propionyl
ESTER 4	R : CH ₃ - C(CH ₃) ₂ - CO -	triméthyl acétyl
ESTER 5	R : C ₅ H ₁₁ - CO -	caproyl
ESTER 6	R : C ₁₅ H ₃₁ - CO -	palmitoyl
ESTER 7	R : CH ₃ - O - CH ₂ - CO -	méthoxy acétyl
ESTER 8	R : CH ₃ - CH ₂ - O - CO -	éthoxy carbonyl

II.1.2 Cas particuliers :

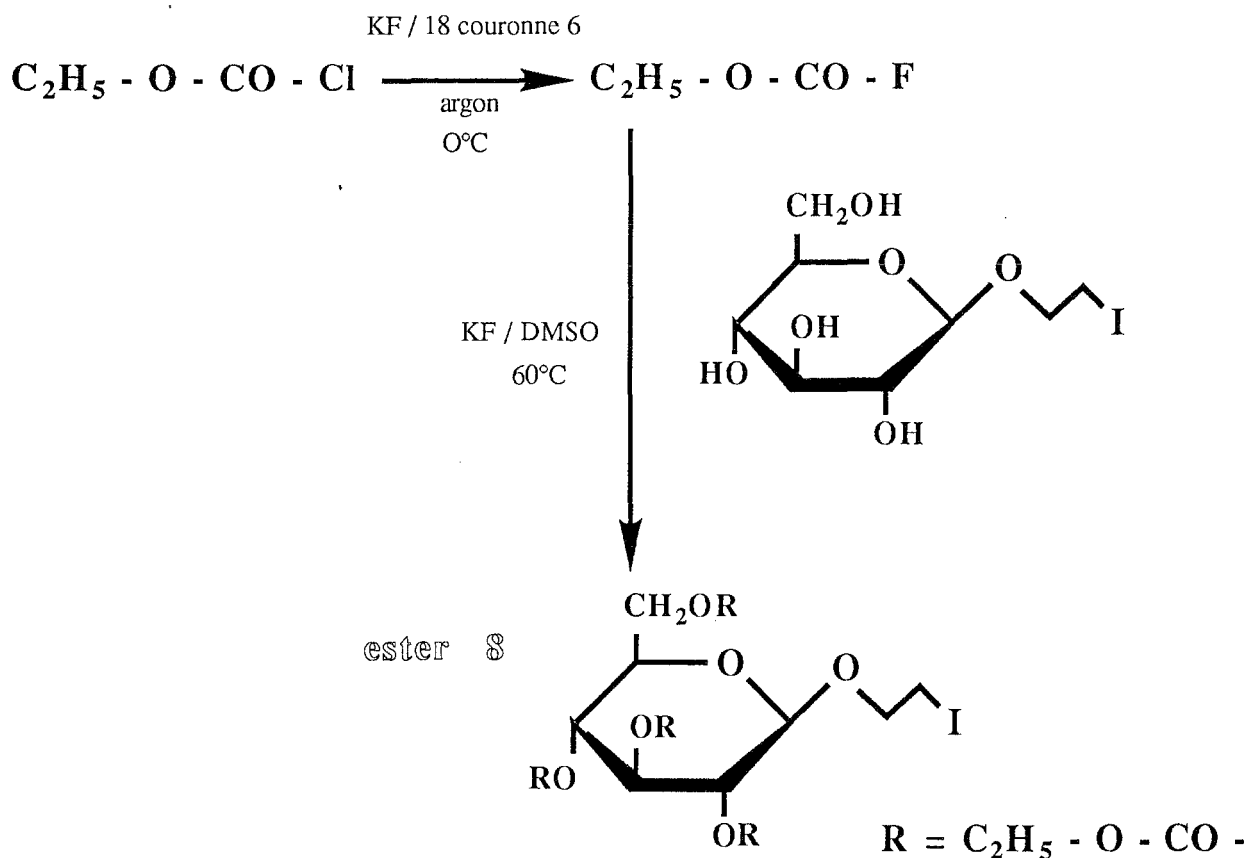
II.1.2.1 Extraction du dérivé 6 :

Pour le composé 6, il a été nécessaire d'éliminer l'excès de réactif hydrolysé (acide palmitoïque non volatil dans ce cas et qui ne passe pas dans la phase aqueuse) par un traitement acide-base [106].

II.1.2.2 Synthèse particulière :

La synthèse du dérivé 8 a été envisagée d'après la méthode de Vu Ahn Dang et coll. [107] utilisant le fluoroformate comme agent de carboalkylation sur le β D-glucose.

La réaction entre le fluoroformate d'éthyle et le BIG-1 est ainsi réalisée selon :



Toutefois le sucre obtenu à la fin de la réaction présente un déplacement chimique inhabituel pour le carbone portant l'iode ; le spectre RMN étant compatible avec la structure proposée et le dosage d'iode par analyse pondérale correspondant au pourcentage d'iode théorique dans la molécule désirée, ce dérivé a été testé (ainsi que l'ester 5 qui présente le même déplacement).

II.1.3 Résultats et analyses :

II.1.3.1 Rendements : (tableau 5)

esters synthétisés	rendement de la réaction
3	50 %
4	40 %
5	50 %
6	40 %
7	20 %
8	20 %

Tableau 5
Rendements des réactions d'estérification

Les rendements ne sont guère élevés (inférieurs à 50 %) mais ce sont des produits purs que l'on cherche à obtenir, à l'issue de plusieurs recristallisations lorsque cela est nécessaire.

II.1.3.2 Conditions de conservation :

Le stockage des produits iodés, qui se sont révélés stables chimiquement au minimum 6 mois après leur synthèse, s'effectue à l'abri de la lumière, le plus souvent sous forme non cristallisée (pureté suffisante) et au froid.

II.1.3.3 Propriétés spectroscopiques des esters de β D-glucopyranoside de β 'iodoéthyle :

La R.M.N. du ^{13}C est l'outil de choix pour la confirmation de structure :

- *de la partie sucre (β D-glucopyranoside)*

- * C_1 vers 100 ppm
- * $\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5$ de 75 à 69 ppm
- * C_6 vers 61 ppm

- *de la chaîne iodée*

- * C'_1 vers 68 ppm
- * C'_2 (CH_2I) vers 2 ppm (excepté pour \mathfrak{S} et \mathfrak{S})

- *ainsi que des chaînes esters*

- * CO vers 170 ppm

- *et autres groupes caractéristique des chaînes esters.*

L'annexe 1 donne un exemple de spectre R.M.N. ^{13}C (CDCl_3).

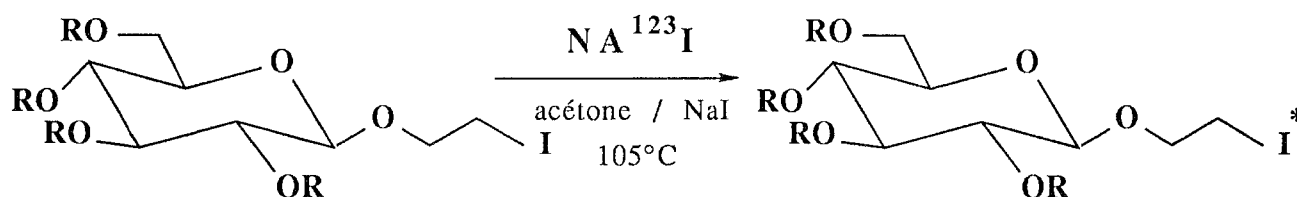
Ceci est appuyé par la R.M.N du proton qui montre en plus des résonances caractéristiques du motif β 'iodoéthyle (3,2 et 4,5 ppm) et de celles du squelette sucre, celles propres aux groupes esters.

L'intégration vérifie que *toutes* les positions ont été estérifiées.

II.2 Marquage à l'iode 123 des dérivés du glucose synthétisés

L'objectif de ces expériences a été de mettre au point les conditions permettant un marquage rapide et reproductible, pour l'étude de la biodistribution et du devenir *in vivo* de ces dérivés glucosés.

II.2.1 Echange isotopique en solution



La substitution nucléophile par $^*I^-$ a été effectuée sur le dérivé glucosé halogéné en solution dans l'acétone.

La réaction a duré 30 minutes pour les composés iodés sauf pour les esters § caproyle et § éthoxycarbone ; ces derniers ont révélé une dégradation importante, lors de l'analyse chromatographique sur silice, qui a été réduite en diminuant le chauffage à 15 minutes.

II.2.2 Etude de la réaction d'échange dans l'acétone

II.2.2.1 Méthodes d'analyses

Un système qui sépare les iodures des molécules radioiodées est nécessaire pour la détermination de l'activité spécifique et de la quantité d'iode incorporée, de même que la vérification de la pureté radiochimique (après réaction, la solution peut contenir différents produits : ligand dégradé, agrégats, impuretés) [108].

L'évaluation du marquage est fondée sur deux méthodes essentielles d'analyse :

- chromatographie sur colonne de résine échangeuse d'ions :

Des essais préliminaires [109] ont démontré que, dans ces conditions, les espèces négatives (I^- , I_3^- , et les ions oxygénés éventuellement en équilibre avec ces derniers : IO^- , IO_2^- , IO_3^-) sont retenus sur les résines, tandis que les produits covalents sont facilement élués.

Les mesures d'activité de la résine et du filtrat permettent donc la détermination du taux d'échange I -I*.

La quantité d'iode incorporée peut être mesurée directement après séparation sur colonne.

- chromatographie sur couche mince :

Les solutions sont analysées sur support de silice ; on cherche une bonne séparation entre les espèces ioniques de l'iode et le glucoside marqué ; l'éluant utilisé varie en fonction de sa capacité à entraîner le sucre.

Les ions oxygénés de l'iode, ainsi que les iodures libres ne migrent pas ($R_f=0$), alors que le glucoside marqué radioactif est repéré par un R_f situé entre 0,5 et 1. La lecture de la radioactivité sur la plaque permet de détecter les différentes espèces en solution dans le mélange réactionnel (présence d'iodures ou dégradation de la molécule radioactive) et donc de vérifier la pureté radiochimique.

II.2.2.2 Résultats

1) Calcul du rendement de marquage :

Le tableau 6 indique les caractéristiques des glucosides iodés après marquage ; le rendement est une moyenne pour les trois essais de mise au point et l'activité spécifique est celle obtenue avant injection à la souris.

Marquage des glucosides	3	4	5	6	7	8
rendement (%) pour n = 3 marquages	95	93	80	90	85	8
activité spécifique initiale $\mu\text{Ci}/\mu\text{mol}$ $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$	183 0,33	145 0,22	210 0,29	196 0,15	167 0,27	1 0,
activité spécifique finale $\mu\text{Ci}/\mu\text{mol}$ $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$	174 0,31	135 0,20	158 0,22	176 0,13	138 0,33	1 0,

Tableau 6. Résultats du marquage à l'iode 123 des esters iodés du glucose.

2) Pureté radiochimique :

Le lecteur de radiochromatogramme détecte l'activité correspondant à chacune des molécules marquées après migration (exemple de radiochromatogramme dans l'annexe 2).

Pour chacun des radiochromatogrammes, on obtient un seul pic étroit dont le Rf se superpose à celui du sucre froid détecté sur C.C.M. avec support fluorescent, correspondant donc au sucre iodé (pas de dégradation de la molécule) (tableau 7), et une très faible activité au point de dépôt (iodures). Le rapport des activités RA au niveau du pic (RA associée au sucre) / RA totale (qui indique la pureté radiochimique) est supérieur à 97 % pour tous les esters.

esters du BIG-1	glucoside 3	glucoside 4	glucoside 5	glucoside 6	glucoside 7	glucoside 8
éluant	CCl ₄	CCl ₄ / CH ₃ OH (2%)	CCl ₄	CCl ₄	CCl ₄ / CH ₃ OH (2%)	CCl ₄ / CH ₃ OH (2%)
Rf du sucre froid (par fluorescence)	0,48	0,21	1	1	0,50	0,80
Rf du sucre marqué (mesure de radioactivité)	0,46	0,18	1	1	0,50	0,84

Tableau 7. Rf des pics radiochromatographiques

II.3 Etude de la biodistribution chez la souris des esters du D-glucose iodés en position -1

L'étude a été faite immédiatement après marquage pour éviter les problèmes de radiolyse.

La biodistribution des analogues iodés du glucose chez la souris aux temps 2, 5, 10, 15 et 30 minutes après injection a été réalisée ; les résultats sont regroupés dans les tableaux 8 à 13.

% de la dose injectée par gramme de tissu*					
	2 min	5 min	10 min	15 min	30 min
cœur	6,3 ± 1	4,3 ± 0,4	3,8 ± 0,6	3,5 ± 0,5	2,5 ± 0,8
poumons	6,6 ± 0,7	5,4 ± 0,4	5 ± 0,3	4,1 ± 0,5	2,7 ± 0,8
foie	8,6 ± 0,6	6,6 ± 1,9	6,7 ± 1,3	3,6 ± 0,6	1,5 ± 0,6
reins	16,4 ± 1,7	24 ± 2,6	31,7 ± 5	25 ± 7,9	7,2 ± 0,8
cerveau	2,2 ± 0,2	1,5	1,5	1,1	1,1

* moyenne ± écart-type de l'échantillon pour 3 ou 4 souris

Tableau 8. Distribution de la radioactivité dans les organes de souris après injection I.V. de l'ester 3

% de la dose injectée par gramme de tissu *					
	2 min	5 min	10 min	15 min	30 min
cœur	7,1 ± 0,8	4,6 ± 0,4	3,0 ± 0,6	2,6 ± 0,8	1,9 ± 0,4
poumons	8,9 ± 0,6	6,8 ± 0,6	6,6 ± 0,3	6,4 ± 0,7	4,5 ± 0,1
foie	10,2 ± 2,2	9,6 ± 0,4	6,5 ± 0,5	5,5 ± 0,5	3,2 ± 0,8
reins	12,8 ± 0,6	17,2 ± 3,9	17,3 ± 3,2	18,4 ± 1,4	10,8 ± 1,7
cerveau	1,8	1,8	1,0	1,5	0,6

* moyenne ± écart-type de l'échantillon pour 3 ou 4 souris

Tableau 9. Distribution de la radioactivité dans les organes de souris après injection I.V. de l'ester 4

% de la dose injectée par gramme de tissu*					
	2 min	5 min	10 min	15 min	30 min
cœur	7,6 ± 2,5	4,8 ± 0,5	2,1 ± 0,1	2,6 ± 0,2	1,7 ± 0,3
poumons	9,5 ± 0,8	11,5 ± 0,9	10,2 ± 0,7	9,7 ± 0,9	7,3 ± 1,3
foie	22,2 ± 4,4	15,2 ± 0,7	6,5 ± 1,4	5,3 ± 0,5	3,4 ± 0,5
reins	6,8 ± 1,0	5,5 ± 0,3	4,1 ± 0,5	3,9 ± 0,8	3,0 ± 0,6
cerveau	0,6	0,6	0,4	0,4	0,2

* moyenne ± écart-type de l'échantillon pour 3 ou 4 souris

Tableau 10. Distribution de la radioactivité dans les organes de souris après injection I.V. de l'ester 5

% de la dose injectée par gramme de tissu*					
	2 min	5 min	10 min	15 min	30 min
cœur	23,2 ± 6	12,6 ± 7,4	7,5 ± 2,2	9,4 ± 3,9	6,4 ± 2
poumons	118,5 ± 33,5	152,1 ± 26,7	127,9 ± 11,4	160 ± 73	112,9 ± 18,4
foie	17,3 ± 2,6	24,6 ± 3,2	16,8 ± 7,9	33,3 ± 15,3	32,5 ± 2,9
reins	6,4 ± 1	5,2 ± 0,5	4,4 ± 0,3	5,3 ± 2,4	3,8 ± 0,2

* moyenne ± écart-type de l'échantillon pour 3 ou 4 souris

Tableau 11a. Distribution de la radioactivité dans les organes de souris après injection I.V. de l'ester 6 sans addition de tween

% de la dose injectée par gramme de tissu*					
	2 min	5 min	10 min	15 min	30 min
cœur	5,5 ± 2,8	3,2 ± 1,5	3,4 ± 0,9	1,7 ± 1,5	1,5 ± 0,3
poumons	17,1 ± 0,6	5,3 ± 0,4	5,2 ± 1,2	5,3 ± 0,9	3,3 ± 0,9
foie	31,6 ± 10	51,3 ± 5,6	49,3 ± 0,5	45,3 ± 21,6	50,4 ± 5,4
reins	2,8 ± 0,8	2,3 ± 0,6	3 ± 1,6	4,7 ± 3,5	2,3 ± 1,3
cerveau	0,5	0,2	0,2	0,15	0,15

* moyenne ± écart-type de l'échantillon pour 3 ou 4 souris

Tableau 11 b. Distribution de la radioactivité dans les organes de souris après injection I.V de l'ester 6 avec addition de tween 80.

% de la dose injectée par gramme de tissu ou par ml de sang*					
	2 min	5 min	10 min	15 min	30 min
cœur	7,3 ± 1	5,2 ± 0,5	3,9 ± 0,1	3,4 ± 0,3	1,8 ± 0,4
poumons	17,0 ± 1,3	8,6 ± 0,9	5,2 ± 0,8	4,6 ± 1,1	1,9 ± 0,4
foie	5,3 ± 0,9	4,2 ± 0,2	2,8 ± 0,5	2,4 ± 0,4	1,2 ± 0,2
reins	27,4 ± 1,2	34,1 ± 2,7	21,0 ± 2,4	20,5 ± 4,2	13,4 ± 1,9
cerveau	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2
sang	9,7 ± 1,3	7,2 ± 0,9	5,8 ± 1,4	4,6 ± 1,8	1,8 ± 0,2

* moyenne ± écart-type de l'échantillon pour 3 ou 4 souris

Tableau 12. Distribution de la radioactivité dans les organes de souris après injection I.V. de l'ester 7

% de la dose injectée par gramme de tissu*					
	2 min	5 min	10 min	15 min	30 min
cœur	6,9 ± 1,5	3,8 ± 1	2,6 ± 0,3	2,1 ± 0,5	1,9 ± 0,2
poumons	11,3 ± 0,4	9,9 ± 0,5	6,5 ± 0,3	6,1 ± 0,2	5,4 ± 0,5
foie	5,4 ± 0,6	6,2 ± 1,0	5,1 ± 0,8	5,7 ± 0,2	4,6 ± 0,5
reins	25,2 ± 1,2	20,7 ± 7,5	6,7 ± 1,7	10,1 ± 3,4	4,6 ± 0,6
cerveau	0,9	0,4	0,5	0,7	0,3

* moyenne ± écart-type de l'échantillon pour 3 ou 4 souris

**Tableau 13. Distribution de la radioactivité
dans les organes de souris après injection I.V. de l'ester §**

Les données de la biodistribution des esters montrent une pénétration rapide dans la plupart des tissus (maximum à 2 min).

Ces composés estérifiés présentent une captation cardiaque supérieure aux dérivés non estérifié BIG-1 et acétylé BIGAC-1 (tableaux 15 et 16) : à 5 min, de 3,2 à 5,2 % contre 1,9% pour 1 et 2,9% pour 2.

Toutefois, ils ont une clairance élevée (excepté dans le cerveau où le taux reste à peu près stable de 2 à 30 min) ; dès 15 minutes, l'activité détectée dans tous les organes est très faible. Ils ne s'accumulent donc ni dans le cœur, ni dans le cerveau : l'activité cérébrale faible (maximum 2% pour 3) et la concentration dans le cœur, inférieure à celle des poumons et du foie, montrent qu'ils ne sont pas captés spécifiquement par ces deux organes.

L'élimination est essentiellement rénale (forte activité dans les reins) pour les composés 3, 4, 7 et 8 qui sont plus hydrophiles alors qu'elle est hépatique pour les esters 5 et 6 à longue chaîne carbonée.

Une première injection du composé 6 a entraîné une forte rétention dans les poumons, qui ont joué le rôle de filtre.

En effet, le produit précipite dans la solution d'injection au cours du temps. Aussi, du tween 80 a été ajouté avant injection pour stabiliser la solution : la captation est alors essentiellement hépatique, certainement provoquée par le caractère lipophile de la molécule. Or l'activité myocardique, augmentée sans addition de tween, reste faible lors de son adjonction.

III. DISCUSSION

Dans l'objectif de développer un radiopharmaceutique qui permette de tracer la pharmacocinétique du glucose en S.P.E.C.T., nous avons utilisé l'iode 123 comme marqueur.

De nombreux essais sur des analogues du glucose radioiodés se sont heurtés à leur désiodation *in vivo* ou à leur faible captation spécifique.

Ce travail a porté sur des dérivés du glucose iodés en position -1 ; il a été montré [44,46] qu'en substituant le carbone -1 du D-glucose, la reconnaissance par le transporteur était perturbée ; l'introduction d'un atome d'iode à ce niveau nous permet d'étudier l'influence des groupes esters sur les autres positions indépendamment du transporteur.

Nous nous sommes intéressés au comportement des différents esters de cet analogue iodé en espérant améliorer la pénétration transmembranaire [89,93,100]. En effet, l'hypothèse suivante a été soulevée : à la suite d'une meilleure pénétration, une éventuelle hydrolyse par des estérases cellulaires (comme l'a mis en évidence Magata [100]) pourrait aboutir à un glucose iodé, substrat pour l'hexokinase, non relargué par la cellule, donc s'accumulant et pouvant être un bon agent en imagerie nucléaire.

Nous n'excluons pas alors une diffusion passive en fonction du gradient de concentration (reflet du débit sanguin?) (une augmentation de ce processus passif pourrait-elle être le témoin possible d'une diminution de concentration intracellulaire?).

Après leur synthèse, les dérivés à étudier ont été marqués par échange isotopique, puis injectés à la souris pour l'étude de leur biodistribution.

SYNTHESE

Il est à noter que la structure de base est un β' iodoéthyle (en -1, éthyl sur lequel est fixé l'iode de façon covalente) et non l'iodure de D-glucose qui est instable ; il a été établi que la chaîne comportant deux carbones était le motif le plus court permettant la conservation de l'oxygène en position -1 (qui rendrait possible la liaison hydrogène avec le site de reconnaissance du transporteur).

Des études menées à Grenoble ont montré sa stabilité comme pour les motifs iodovinyle ou iodobenzyle (travaux de Goodman et de Magata).

Différents types d'esters ont été introduits, ce qui nous a conduit à faire varier la longueur des chaînes (les chaînes palmitoyles sont à peu près de la dimension de l'épaisseur de la membrane plasmique) ainsi que leur encombrement.

Il est à noter que les esters \mathfrak{S} et \mathfrak{S} présentent un déplacement chimique inhabituel pour le carbone portant l'iode malgré un spectre RMN identique pour les autres carbones. L'influence des chaînes esters de la position -2 sur "l'environnement "de C'₂ est donc différent pour ces composés.

Le premier objectif a été mené à terme avec la synthèse à haut degré de pureté et de stabilité.

MARQUAGE

Choix de l'isotope

Le but de ce marquage est d'obtenir un traceur, détectable in vivo en tomographie par émission de simples photons ou imagerie γ .

L'iode est un radioélément très utilisé en médecine nucléaire, notamment pour la réalisation de molécules marquées. En effet, un atome d'halogène se rapproche des constituants de la matière organique (le volume d'un atome d'iode équivaut à celui d'un groupement méthyl ou éthyl [103]) et permet la préparation d'analogues (liaison covalente) par les méthodes classiques de chimie.

C'est pourquoi, il a été intéressant de synthétiser des molécules iodées froides pour procéder ensuite au marquage par simple échange isotopique (iode froid - iode radioactif).

Parmi les isotopes de l'iode, l'iode 123 est l'isotope de choix pour la détection et le diagnostic in vivo :

- période de 13,3 h
- désintégration par capture électronique sans radiations ionisantes β^- et émission d'un seul rayonnement γ dont l'énergie est bien adaptée aux détecteurs actuels.

Différentes méthodes de production donnent une pureté différente. L'iode utilisé dans nos manipulations est de l'iode 123 issu de la réaction 2 (**annexe 3**) [110].

Le choix de synthétiser des dérivés iodés froids est justifié par le bon caractère nucléofuge de l'iode, qui doit faciliter le marquage par la réaction d'échange $I^- \text{--}^*I^-$ et par le fait qu'après marquage, une étape de purification ne soit pas indispensable..

Réaction d'échange isotopique

Lorsque une activité spécifique élevée n'est pas nécessaire, l'échange isotopique est la méthode de choix [103] car elle donne un haut rendement et car les propriétés de la molécule de départ sont connues.

Les iodures sont de bons agents réducteurs donc sont facilement oxydés. Comme l'iode peut être facilement oxydé en iode moléculaire (I_2) et iodates (IO_3^-), par des impuretés présentes en solution, cette oxydation ne peut que diminuer le rendement de marquage et augmenter le pourcentage d'iode radioactif non échangé.

C'est pourquoi, nous avons toujours opéré en ajoutant de l'iode entraîneur (solution de NaI froid) en excès qui, "protecteur" évite l'oxydation des ions radioactifs iodures [111].

Après le marquage, il faut pouvoir séparer les iodures qui n'ont pas réagi ; différentes méthodes peuvent être utilisées (H.P.L.C., gel filtration...) [108] ; nous avons choisi leur élimination sur colonne échangeuse d'anions, technique déjà employée pour le marquage des acides gras [111].

Quant à la vérification de la pureté radiochimique, nous avons adopté la chromatographie sur couche mince habituellement utilisée [95,97].

Plusieurs remarques peuvent être dégagées :

- le glucoside **6** s'est révélé peu soluble dans l'acétone à froid (soluble à partir de 2 mg / ml), mais soluble à chaud.

- la structure ne modifie pas de façon notable le rendement de marquage par échange isotopique ; toutefois, nous avons remarqué que les esters caproyle **5**

et éthyloxy carbonyle § étaient les plus sensibles à un chauffage long et donnaient les rendements les moins élevés. La relation avec une perturbation de leur spectre RMN peut être établie mais reste inexplicée.

- les rendements de marquage sont élevés (> 80%) en accord avec la littérature (60 [94] à 97 % [100]), donc peu d'iodures radioactifs se retrouvent sous forme libre ; ceci est également important car il n'est pas possible de séparer la molécule initiale froide du produit final radioactif.

- une méthode de marquage avec entraîneur (iode non radioactif) peut être utilisée car une activité spécifique élevée n'est pas nécessaire dans ce cas. L'activité spécifique obtenue est faible (Magata obtient une A.S. de 1 mCi / ml [97] et Wassenaar de 21 mCi / ml [112]) mais suffisante pour le marquage, le but étant l'exploration d'une fonction d'accumulation dans un organe.

La réaction d'échange isotopique employée a conduit à des rendements de marquage élevés avec une grande pureté radiochimique et a donc été retenue car on peut envisager l'étude des molécules, sans purification autre qu'une simple chromatographie d'échange d'ions.

ETUDE IN VIVO

Les articles de Magata [98] et Kloster [90] indiquent une meilleure pénétration pour des analogues iodés estérifiés.

Au vu de nos résultats, l'introduction de carbones supplémentaires confirme l'augmentation de la perméabilité tissulaire en particulier myocardique en comparaison avec le dérivé BIG-1 (tableaux 14 et 15 [1]) sur lequel les OH sont libres.

% de la dose injectée par gramme de tissu			
	15 sec	2 min	5 min
cœur	3,5 ± 0,9	2,5 ± 0,7	1,9 ± 0,15
poumons	6,7 ± 1,2	4,5 ± 0,95	3,6 ± 0,6
foie	5,9 ± 3,7	4,6 ± 0,4	3 ± 1,4
reins	28,3 ± 13,6	49 ± 10	41 ± 7,4
cerveau	0,4	0,3	0,2

Tableau 14. Distribution tissulaire chez la souris du BIG-1

% de la dose injectée par gramme de tissu*			
	15 sec	2 min	5 min
cœur	12,4 ± 1,9	4,9 ± 0,3	2,9 ± 0,7
poumons	10,6 ± 3,3	7,5 ± 0,4	6 ± 0,5
foie	4 ± 1,6	7,4 ± 0,4	5,3 ± 0,1
reins	19,1 ± 2,2	21 ± 5,7	29,2 ± 1,9
cerveau	1,9 ± 0,4	1,4 ± 0,3	1,55

Tableau 15. Distribution tissulaire chez la souris du BIGAC-1

La biodistribution du 2-FDG (tableau 16) [79] constitue la référence d'un traceur fonctionnel myocardique et cérébral.

Distribution tissulaire chez la souris après injection I.V. de 2- ¹⁸ FDG % de la dose injectée par gramme de tissu*					
	1 min	15 min	30 min	60 min	120 min
cœur	39,76 ± 3,36	27,5 ± 6,4	32,7 ± 8,6	31,66 ± 2,66	32,33 ± 2,7
poumons	5,38 ± 0,41	2,71 ± 0,03	2,45 ± 0,03	2,53 ± 0,23	2,39 ± 0,13
foie	9,60 ± 0,38	1,64 ± 0,21	1,10 ± 0,07	0,82 ± 0,08	0,89 ± 0,10
reins	13,27 ± 1,42	2,47 ± 0,14	2,09 ± 0,54	1,14 ± 0,11	0,52 ± 0,05
sang	7,07 ± 0,69	1,54 ± 0,18	0,89 ± 0,11	0,55 ± 0,10	0,40 ± 0,11
cerveau	4,33 ± 0,46	6,07 ± 0,94	5,31 ± 0,94	4,57 ± 0,75	3,52 ± 0,28

* moyenne ± écart-type de l'échantillon pour 4 - 8 souris

Tableau 16

Une accumulation du 2-FDG dans le cœur et le cerveau et une diminution rapide de l'activité dans le foie, les reins et le sang sont à remarquer ; de plus, les activités cérébrales et cardiaques restent stables pendant 2 heures au minimum.

Ces résultats sont à opposer à nos molécules : le devenir biologique des analogues testés est différent de celui du 2-FDG ; en fait, les cinétiques de captation myocardique sont des cinétiques d'élimination (figure 9 : exemple de la biodistribution de l'ester propionique 3) : à 30 minutes, seulement moins de 2 % de la dose injectée par gramme d'organe est présent dans le cœur (33 % pour le 2-FDG).

La figure 10 représente la comparaison de la fixation myocardique du 2-FDG et des différents esters synthétisés.

Au niveau du cerveau, la radioactivité détectée est trop faible pour être prise en compte. Seul l'ester 3 présente une rétention relativement constante (environ 2,5 % de la dose injectée par gramme d'organe) qui peut être le reflet d'un passage à travers la BHE. Les études de Magata et de Lutz [97,96,100] sur le iodobenzyl-D-glucose IBG (qui est capté à peu près au même taux) ont mis en évidence son transport spécifique dans le cerveau par les protéines de transport du glucose [97]. Toutefois, la trop faible activité comparée aux autres organes exclut l'utilisation *in vivo*.

Les travaux de Lutz [96] sur différents isomères de l'IBG ont indiqué que la lipophilie avait une influence sur la captation tissulaire et a émis l'hypothèse qu'elle favorisait la diffusion passive.

Dans ce cas, les esters caproyle 5 et palmitoyle 6 les plus lipophiles devraient plus diffuser ; or, la radioactivité myocardique et cérébrale n'est pas significativement supérieure aux autres esters : les molécules synthétisées présentent des biodistribution similaires ; il ne semble donc pas que la longueur des chaînes puisse jouer.

Le mécanisme par lequel le dérivé propionique 3 entre dans le cerveau reste ainsi inconnu.

Ces travaux soulignent l'importance d'une meilleure connaissance des mécanismes de fixation des radiopharmaceutiques.

Les esters synthétisés ne pourront pas être développés comme agents d'imagerie pour la mesure de la consommation du glucose *in vivo* (après le passage de la membrane) : ils ne présentent pas les caractéristiques de l'analogue de référence : le 2-FDG.

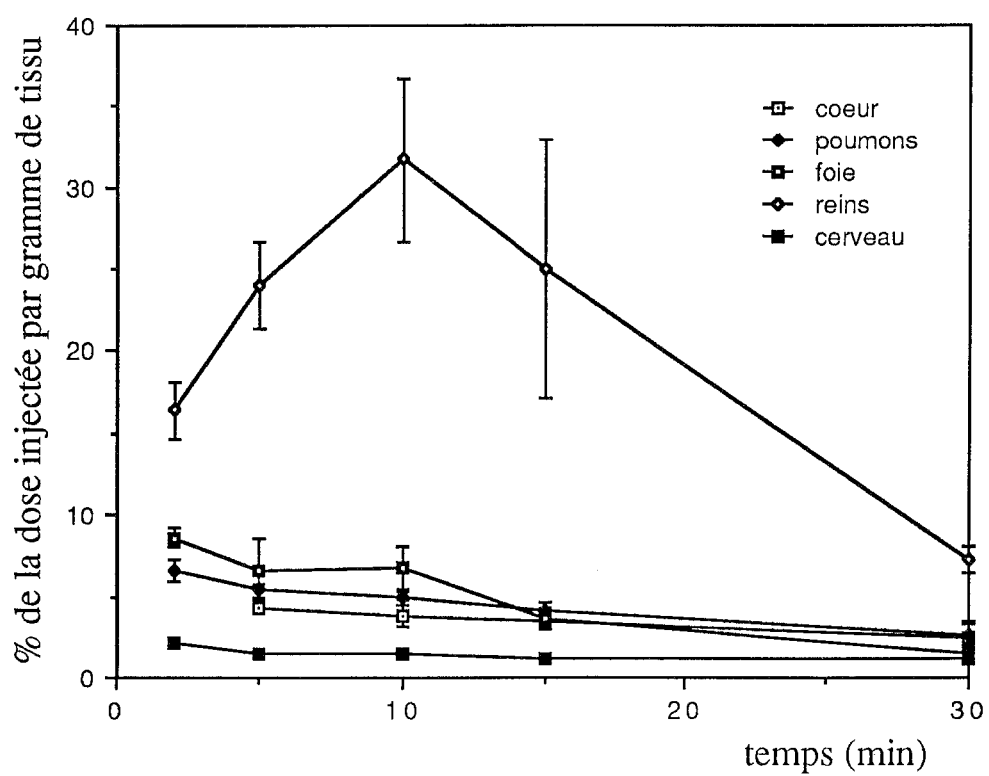


Figure 9. Biodistribution de l'ester propionique 3 chez la souris.

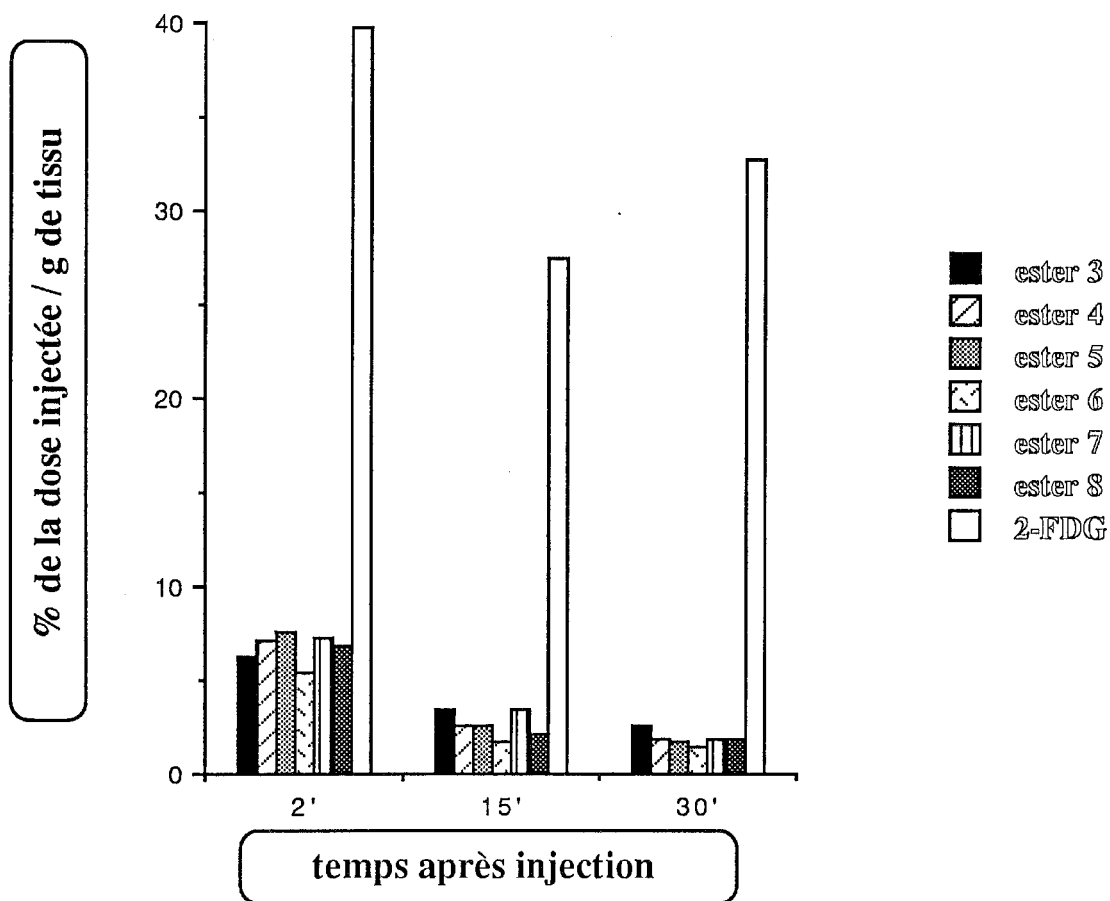


Figure 10. Comparaison de la captation myocardique du 2 FDG et des esters 3, 4, 5, 6, 7, 8

Notre travail a mis en évidence la nécessité de préparer des analogues qui possèdent la structure "active" du glucose ; l'addition des substituants acyles n'apporte pas de réelles améliorations à la captation d'une molécule non reconnue par le système de diffusion facilitée.

Une meilleure connaissance de la stéréospécificité du transporteur, par des études de modélisation, pourrait déboucher sur la synthèse de radiopharmaceutiques possédant la structure indispensable au transport et donc spécifiques du métabolisme du glucose.

PERSPECTIVES

La synthèse et l'étude d'analogues du glucose portant le même motif β' iodoéthyle (stable) sur différentes positions du cycle pyranoside ont déjà été abordées mais les autres hydroxyles restant libres (puisque ce travail vient de montrer que la nature des esters n'influe pas sur la biodistribution), toujours dans le but de la découverte d'un meilleur traceur S.P.E.C.T. du glucose.

CONCLUSIONS

L'intérêt potentiel en analyse clinique des analogues iodés radioactifs du D-glucose (^{123}I) est reconnu tant sur le plan de l'évaluation des débits sanguins cérébral et myocardique que sur le plan de l'évaluation du fonctionnement métabolique des cellules myocardiques (en insuffisance d'oxygène) et cérébrales.

Après la synthèse de plusieurs esters du glucose iodés en position -1, une réaction d'échange isotopique a conduit au marquage à l'iode 123 avec un très bon rendement et une grande pureté radiochimique.

L'étude de la biodistribution de ces analogues du glucose chez la souris a permis de préciser l'influence de ces substituants esters sur la captation myocardique et cérébrale. Bien que le passage transcellulaire soit augmenté en comparaison avec la molécule non estérifiée (ce qui confirme les données de la littérature), ces composés sont éliminés rapidement et ne sont donc pas retenus spécifiquement à l'intérieur des cellules myocardiques et cérébrales : leur faible accumulation implique qu'ils ne pourront être détectés comme traceurs *in vivo* de la consommation régionale du glucose.

L'importance du glucose, comme traceur fonctionnel, implique un développement futur d'autres radiopharmaceutiques S.P.E.C.T., analogues du glucose, stables *in vivo*, de plus grande captation tissulaire spécifique, utilisables pour les imageries myocardique et cérébrale et par là intéressants dans certaines pathologies (notamment comme traceurs de la viabilité myocardique).

CONCLUSIONS

Mémoire soutenu par Marie-Dominique BRUNET

Le 2-[¹⁸F]fluoro-2-déoxy-D-glucose permet l'étude *in vivo* du métabolisme cardiaque et cérébral. Toutefois, les inconvénients de la tomographie par émission de positons font préférer l'emploi de radiopharmaceutiques émetteurs γ et il paraît intéressant de développer un analogue du glucose marqué à l'iode 123.

Des essais sur un premier dérivé iodé en position -1 montrant une pénétration supérieure lorsque ce composé est acétylé, nous avons étudié l'influence de différents substituants esters sur la captation myocardique et cérébrale de cet analogue du glucose.

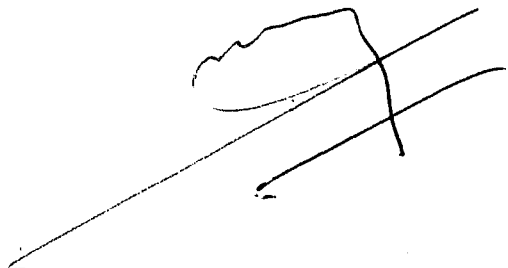
Après synthèse de plusieurs esters du D-glucose iodé en position -1, une réaction d'échange isotopique a conduit au marquage à l'iode 123 avec un très bon rendement et une grande pureté radiochimique.

L'étude de la biodistribution de ces analogues du glucose chez la souris a permis de préciser leur pénétration tissulaire.

Bien que le passage transcellulaire soit augmenté en comparaison avec la molécule non estérifiée, ces composés sont éliminés rapidement et ne sont donc pas retenus spécifiquement à l'intérieur des cellules myocardiques et cérébrales : leur faible accumulation implique qu'ils ne pourront être détectés comme traceurs *in vivo* de la consommation régionale du glucose.

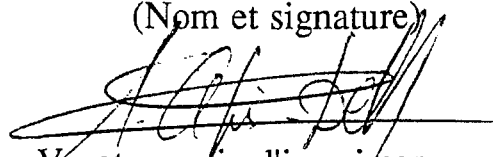
Cependant, l'importance du glucose comme traceur fonctionnel implique la synthèse d'autres analogues du glucose, iodé sur d'autres positions, stables *in vivo*, de plus grande captation tissulaire spécifique.

Vu, le Doyen de la faculté,
J.ROCHAT



Le Président du jury

(Nom et signature)



Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 17. 12. 92

Le Président de l'université

J. FOURIER

Le Président de l'Université
Joseph-Fourier - Grenoble I



A. NEMOZ

1- BIGNAN G.

DEA de chimie moléculaire, 1991, L.E.D.S. IV, université Joseph Fourier, Grenoble.

2- RANDLE P.J., TUBBS P.K. *Carbohydrates and fatty acid metabolism.*

in : Handbook of physiology ; section 2 : Circulation. Eds R.E. BERNE ; WILLIAMS and WILKINS company, Baltimore, 1978, 805-844.

3- ELSAS L.J., LONGO N. *Glucose transporters.*

Annu. Rev. Med., 1992, 43 : 377-393.

4- GARVEY W.T., HUECKSTEADT T.P., MATTHAEI S., OLEFSKY J.M. *Role of glucose transporters in the cellular insulin resistance of type II non insulin-dependent diabetes mellitus.*

J. Clin. Invest., 1988, 81 : 1528-1536.

5- CARRUTHERS A. *Sugar transport in animal cells : the passive hexose transfer systems.*

Prog. Biophys. Molec. Biol., 1984, 43 : 33-69.

6- WRIGHT J.K., SECKLER R., OUFRAITH P. *Molecular aspects of sugar : ion cotransport.*

Annu. Rev. Biochem., 1986, 55 : 225-248.

7- HARIK S.I., KALARIA R.N., ANDERSSON L., LUNDAHL P., PERRY G.

Immunocytochemical localization of the erythroid glucose transporters : abundance in tissues with barrier functions.

J. Neurosci., 1990, 10 : 3862-3872.

8- TAKATA K., KASAHARA T., KASAHARA M., EZAKI O., HIMANO H.

Erythrocyte / HEPG2-type glucose transporter is concentrated in cells of blood-tissue barriers.

Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990, 173 : 67-73.

9- GOULD G.W., BELL G. *Facilitative glucose transporters : an expanding family.*

Trends Biochem. Sci., 1990, 15 : 18-23.

BIBLIOGRAPHIE

- 10- PILCH P.F. *Editorial : glucose transporters : what's in a name?*
Endocrinology, 1990, 126 : 3-5.
- 11- BALY D.L., HORUK R. *The biology and biochemistry of the glucose transporter.*
Biochim. Biophys. Acta, 1988, 947 : 571-590.
- 12- BALDWIN S.A., HENDERSON P.J.F. *Homologies between sugar transporters from eukaryotes and prokaryotes.*
Annu. Rev. Physiol., 1989, 51 : 459-471.
- 13- BELL G. I., KAYANO T., BUSE J.B., BURANT C.F., TAKEDA J., LIN D., FUKUMOTO H., SEINO S. *Molecular biology of mammalian glucose transporters.*
Diabetes Care, 1990, 13 : 198-208.
- 14- THORENS B., CHARRON M.J., LODISH H.F. *Molecular physiology of glucose transporters.*
Diabetes Care, 1990, 13 : 208-218.
- 15- BURANT C.F., SIVITZ W., FUKUMOTO H., KAYANO T., NAGAMATSU S., SEINO S., PESSIN J.E., BELL G.I. *Mammalian glucose transporters : structure and molecular regulation.*
Recent progress in hormone research, 1991, 47 : 349-388.
- 16- CARRUTHERS A. *Facilitated diffusion of glucose.*
Physiol. Rev., 1990, 70 : 1135-1175.
- 17- WIDDAS W. F. *Sugar transport in red blood cells.*
Methods enzymol., 1989, 173, 13 : 231-50.
- 18- BALDWIN S.A., BALDWIN J.M., LIENHARD G.E. *Monosaccharide transporter of the human erythrocyte : characterization of an improved preparation.*
Biochemistry, 1982, 21 : 3836-3842

- 19- SOGIN D.C., HINKLE P.C. *Characterization of the glucose transporter from human erythrocytes.*
J. Supramol. Struct., 1978, 8 : 447-453.
- 20- WHEELER T. J. et HINKLE P. C. *The glucose transporter of mammalian cells.*
Annu. Rev. Physiol., 1985, 47 : 503-17.
- 21- JONES M.N., NICKSON J.K. *Monosaccharide transport proteins of the human erythrocyte membrane.*
Biochim. Biophys. Acta, 1981, 650 : 1-20.
- 22- GORGA F.R., BALDWIN S.A., LIENHARD G.H. *The monosaccharide transporter from human erythrocytes is heterogeneously glycosylated.*
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1979, 91 : 955-961.
- 23- MUECKLER M., CARUSO C., BALDWIN S.A., PANICO M., BLENCH I., MORRIS H.R., ALLARD W.J., LIENHARD G.E., LODISH H.F.
Sequence and structure of a human glucose transporter.
Science, 1985, 229 : 941-945.
- 24- CAIRNS M.T., ELLIOT D.A., SCUDDER P.R., BALDWIN S.A.
Proteolytic and chemical dissection of the human erythrocyte glucose transporter.
Biochem. J., 1984, 221 : 179-188.
- 25- JUNG E.K.Y., CHIN J.J., JUNG C.Y. *Structural basis of human erythrocyte glucose transporter function in reconstituted system : hydrogen exchange.*
J. Biol. Chem., 1986, 261 : 9155-9160.
- 26- FISCHBARG J., KUANG K., VERA J.C., ARANT S., SILVERSTEIN S.C., LOIKE J., ROSEN O.M. *Glucose transporters serve as water channels.*
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 87 : 3244-3247.
- 27- DAVIES A., CIARDELLI T.L., LIENHARD G.E., BOYLE J.M., WHETTON A.D., BALDWIN S.A. *Site-specific antibodies as probes of the topology and function of the human erythrocyte glucose transporter.*
Biochem. J., 1990, 266 : 799-808.

- 28- MAY J.M., BUCHS A., CARTER-SU C. *Localization of a reactive exofacial sulfhydryl on the glucose carrier of human erythrocytes.*
Biochemistry, 1990, 29 : 10393-10398.
- 29- BILAN P.J., KLIP A. *Glycation of the human erythrocyte glucose transporter in vitro and its functional consequences.*
Biochem. J., 1990, 268 : 661-667
- 30- FEUGEAS J.-P., NEEL D., GOUSSAULT Y., DERAPPE C. *Glycosylation of the human erythrocyte glucose transporter : a minimum structure is required for glucose transport activity.*
Biochim. Biophys.Acta, 1991, 1066 : 59-62.
- 31- DEVES R., KRUPKA R.M. *Testing transport models with substrates and reversible inhibitors.*
Biochim. Biophys.Acta, 1978, 513 : 156-172.
- 32- BARNETT J.E.G., HOLMAN G.D., CHAKLEY R.A., MUNDAY K.A. *Evidence for two asymmetric conformational states in the human erythrocyte sugar-transport system.*
Biochem. J., 1975, 145 : 417-429
- 33- GORGA F.R., LIENHARD G.E. *Equilibria and kinetics of ligand binding to the human erythrocyte glucose transporter. Evidence for an alternating conformation model for transport..*
Biochemistry, 1981, 20 : 5108-5113.
- 34- KRUPKA R.M., DEVES R. *An experimental test for cyclic versus linear transport models : the mechanism of glucose and choline transport in erythrocytes.*
J. Biol. Chem., 1981, 256 : 5410-5416.
- 35- CARRUTHERS A. *Anomalous asymmetric kinetics of human red cell hexose transfer : role of cytosolic adenosine 5' triphosphate.*
Biochemistry., 1986, 25 : 3592-3602.

- 36- HELGERSON A.L., CARRUTHERS A. *Equilibrium ligand binding to the human erythrocyte sugar transporter.*
J. Biol. Chem., 1987, 262 : 5464-5475.
- 37- APPLEMAN J.R., LIENHARD G.E. *Rapid kinetics of the glucose transporter from human erythrocyte : detection and measurement of a half-turnover of the purified transporter.*
J. Biol. Chem., 1985, 260 : 4575-4578.
- 38- GIBBS A.F., CHAPMAN D., BALDWIN S.A. *Proteolytic dissection as a probe of conformational changes in the human erythrocyte glucose transport protein.*
Biochem. J., 1988, 256 : 421-427.
- 39- NISHIMURA H., KUZUYA H., KOSAKI A., OKAMOTO M., KONO S., INOUE G., MAEDA I., IMURA H. *Monoclonal antibodies possibly recognize conformational changes in the human erythrocyte glucose transporter.*
Biochem. J., 1992, 281 : 103-106.
- 40- WIDDAS W. F. *The asymmetry of the hexose transfer system in the human red cell membrane..*
in : Current topics in membranes and transport. Eds Bronner F. and Kleinzeller A., New-York, academic press, 1980, 165-223.
- 41- HOLMAN G.D., REES W.D. *Side-specific analogues for the rat adipocyte sugar transport system.*
Biochim. Biophys.Acta, 1982, 685 : 78-86.
- 42- FERRIER R.J., COLLINS P.M. *The structures and shapes of monosaccharides.*
in : Monosaccharide chemistry. Eds Clowes W.& sons, London, 1972, 17-49.
- 43- LEFEVRE P.G. *Sugar transport in the red blood cell : structure-activity relationship in substrates and antagonists.*
Pharmacol. Rev., 1961, 13 : 39-70.

- 44- BARNETT J.E.G., HOLMAN G.D., MUNDAY K.A. *Structural requirements for binding to the sugar-transport system of the human erythrocyte* Biochem. J., 1973, 131 : 211-221
- 45- LEFEVRE P.G, MARSHALL J.K. *Conformational specificity in a biological sugar transport system.* Am. J. Physiol., 1958, 194 : 333-337.
- 46- KAHLENBERG A., DOLANSKY D. *Structural requirements of D-glucose for its binding to isolated human erythrocyte membranes.* Can. J. Biochem., 1972, 50 : 638-643.
- 47- BETZ A.L., GILBOE D.D., YUDILEVICH D.L., DREWES L.R. Kinetics of unidirectional glucose transport into the isolated dog brain. Am. J. Physiol., 1973, 225 : 586-592
- 48- REES W.D., HOLMAN G.D. *Hydrogen bonding requirements for the insulin-sensitive sugar transport system of rat adipocytes.* Biochim. Biophys.Acta, 1981, 646 : 251-260.
- 49- ELLIOTT K.R.F., BATE A.J., CRAIK J.D. *Specificity of the rat hepatocyte monosaccharide transporter.* Int. J. Biochem., 1984, 16 : 1251-1253.
- 50- MIWA I., FUJII H., OKUDA J. *Asymmetric transport of D-glucose anomers across the human erythrocyte membrane.* Biochem. Int., 1988, 16 : 111-117.
- 51- HOLMAN G.D., REES W.D. *Side-specific analogues for the rat adipocyte sugar transport.* Biochim. Biophys.Acta, 1982, 685 : 78-86.
- 52- POTTS J.R., KUCHEL P.W. *Anomeric preference of fluoro-glucose exchange across human red-cell membranes.* Biochem. J., 1992, 281 : 753-759.
- 53- KASANICKI M.A., PILCH P.F. *Regulation of glucose-transporter function.* Diabetes Care, 1990, 13 : 219-227.

- 54- CIARALDI T.P., HORUK R., MATTHAEI S. Biochemical and functional characterization of the rat liver glucose-transport system. *Biochem. J.*, 1986, 240 : 115-123.
- 55- SIMPSON I.A., CUSHMANN S.W. *Hormonal regulation of mammalian glucose transport.* *Annu. Rev. Biochem.*, 1986, 55 : 1059-1089.
- 56- GOULD G.W., THOMAS H.M., JESS T.J., BELL G.I. *Expression of human glucose transporters in Xenopus oocytes : kinetic characterization and substrate specificities of the erythrocyte, liver and brain isoforms.* *Biochemistry*, 1991, 30 : 5139-5145.
- 57- ASSIMACOPOULOS-JEANNET F., CUSIN I., GRECO-PEROTTO R.M., TERRETTAZ J., ROHNER-JEANRENAUD F., ZARJEVSKI N., JEANRENAUD B. *Glucose transporters : structure, function and regulation.* *Biochimie*, 1991, 73 : 67-90
- 58- PESSIN J.E., BELL G.I. *Mammalian facilitative glucose transporter family : structure and molecular regulation.* *Annu. Rev. Biochem.*, 1992, 54 : 911-930.
- 59- MUECKLER M. *Family of glucose transporter genes : implications for glucose homeostasis and diabetes.* *Diabetes*, 1990, 39 : 6-11.
- 60- LUND-ANDERSON H. *Transport of glucose from blood to brain.* *Physiol. Rev.*, 1979, 59 : 305-352.
- 61- SOLS A., CRANE R.K. *Substrate specificity of brain hexokinase.* *J. Biol. Chem.*, 1954, 210 : 581-591.
- 62- BESSEL E.M., FOSTER A.B., WESTWOOD J.H. *The use of deoxyfluoro-D-glucopyranoses and related compounds in a study of yeast hexokinase specificity.* *Biochem.J.*, 1972, 128 : 199-204.

63- POST R.L., MORGAN H.E., PARK C.R. *Regulation of glucose uptake in muscle.*

J. Biol. Chem., 1961, 236 : 269-272.

64- OPIE L.H. *Substrate utilization and glycolysis in the heart.*

Cardiology, 1971, 56, 2-21.

65- HAWORTH R.A., BERKOFF H.A. *The control of sugar uptake by metabolic demand in isolated adult rat heart cells.*

Circ. Res., 1986, 58 : 157-165.

66- ROVETTO M.J., LAMBERTON W.F., NEELY J.R. *Mechanisms of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts.*

Circ. Res., 1975, 37 : 742-751.

67- HIMWICH H.E. *Foodstuffs of the brain : glucose.*

in : Brain metabolism and cerebral disorders. Eds SP New-York, 1976, 11-32.

68- BETZ A.L., GILBOE D.D., DREWES L.R. *The characteristics of glucose transport across the blood brain barrier and its relation to cerebral glucose metabolism.*

Adv. Exp. Med. Biol., 1976, 69 : 133-149

69- YONEKUDA Y., TAMAKI N., KAMBARA H., SENDA M.,SAJI H, KAWAI C., KONISHI J. *Detection of metabolic alterations in ischemic myocardium by F 18 fluorodeoxyglucose uptake with positron emission tomography.*

Am. J. Cardiol. Imaging, 1988, 2 : 122-132.

70- OPIE L.H., CAMICI P.G. *Myocardial blood flow, deoxyglucose uptake and myocyte viability in ischemia.*

J. Nucl. Med., 1992, 33 : 1353-1355.

71- HAWKINS R.A., HOH C., DAHLBOM M.,CHOI N., SLAMON D., CHEN B., MESSA C., MADDAHI J., PHELPS M. *PET cancer evaluation with FDG.*

J. Nucl. Med., 1991, 32 : 1555-1558.

72- FRIEDLAND R.P., BUDINGER T.F., BRANT-ZAWADZKI M., JAGUST W.J. *The diagnosis of Alzheimer-type dementia : a preliminary comparison of PET and proton magnetic resonance.*
JAMA, 1984, 252 : 2750-2752.

73- HELIAS J., ITTI R., PEZARD P.H. *Les traceurs radioactifs.*
in : Cœur et isotopes. Medicorama ; Eds laboratoires Synthelabo, Paris, 1988, 175-178.

74- FOWLER J.S., WOLF A.P. *2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose for metabolic studies : current status.*
Appl. Radiat. Isot., 1986, 37 : 663-668.

75- EHRIN E., STONE-ELANDER S., NILSSON J.L.G., BERGSTRÖM M., BLOMQUIST G., BRISMAR T., ERKSSON L., GREITZ T., JANSSON P.E., LITTON J. E., MABORG P., UGGLAS M.A., WIDEN L.
C-11-labeled glucose and its utilization in PET.
J. Nucl. Med., 1983, 24 : 326-331.

76- HORTON R.W., MELDRUM B.S., BACHELARD H.S. *Enzymic and cerebral metabolic effects of 2-deoxy-D-glucose.*
J. Neurochem., 1973, 21 : 507-520.

77- STONE-ELANDER S., NILSSON J.L.G., BLOMQUIST G., EHRIN E., ERIKSSON L., GARMELIUS B., GREITZ T., JOHNSTRÖM P., SJÖGREN I., WILDEN L. *¹¹C-2-deoxy-D-glucose : synthesis and preliminary comparison with ¹¹C-D-glucose as a tracer for cerebral energy metabolism in PET studies.*
Eur. J. Nucl. Med., 1985, 10 : 481-486.

78- GOLDMAN P. *The carbon-fluorine bond in compounds of biological interest.*
Science, 1969, 164 : 1123-1130.

79- GALLAGHER B. M., ANSARI A., ATKINS H., CASELLA V., CHRISTMAN D. R., FOWLER J. S., IDO T., MACGREGOR R. R., SOM P., WAN C. N., WOLF A. P., KUHL D. E., REIVICK M. *Radiopharmaceuticals XXVII. ¹⁸F-labelled 2-deoxy-2 fluoro-D-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo : tissu distribution and imaging studies in animals.*

J.Nucl.Med., 1977, 18 : 990-96.

80- PHELPS M.E., HOFFMAN E.J., SELIN C., HUANG S.C., ROBINSON G., MacDONALD N., SCHELBERT H., KUHL D.E. *Investigation of [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxyglucose for the measure of myocardial glucose metabolism.*

J. Nucl. Med., 1978, 19 : 1311-1319.

81- PHELPS M.E., HUANG S.C., HOFFMAN E.J., SELIN C., SOKOLOFF L., KUHL D.E. *Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxyglucose : validation of method..*

Ann. Neurol., 1979, 6 : 371-388.

82- GALLAGHER B. M., ANSARI A., FOWLER J. S., GUTTERSON N.I., MACGREGOR R. R., WAN C. N., WOLF A. P. *Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design : some factors responsible for the biodistribution of ¹⁸F-2- deoxy-2 fluoro-D-glucose.*

J.Nucl.Med., 1978, 19 : 1154-1161.

83- KNUST E.J., MACHULLA H.-J. *Radiopharmaceuticals VII : organ distribution of ¹⁸F-3- deoxy-3 fluoro-D-glucose in mice.*

Radiochem. Radioanal. Letters, 1983, 59 : 7-14.

84- HALAMA J.R., GATLEY S.J., DE GRADO T.R., BERNSTEIN D.R., NG C.K., HOLDEN J.E. *Validation of 3-deoxy-3-fluoro-D-glucose as a glucose transport analogue in rat heart.*

Am. J. Physiol., 1984, 247 : 754-759.

85- ROBINSON G.D., PHELPS M.E., HUANG S.C. *F-18-2-deoxy-2-fluoro-D-mannose : biological behavior compared with 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose.*

J. Nucl. Med., 1979, 20 : 672.

86- FEINENDEGEN L.E., HERZOG H., WIELER H., PATTON D.D., SCHMID A. *Glucose transport and utilization in the human brain : model using carbon-11 methyl glucose and positron emission tomography.*

J. Nucl. Med., 1986, 27 : 1867-1877.

- 87- GATLEY S.J., HOLDEN J.E., HALAMA J. R., DE GRADO T.R., BERNSTEIN D.R., NG C.K. *Phosphorylation of glucose analog 3-O-methyl-D-glucose by rat heart.*
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1984, 119 : 1008-1014.
- 88- ZHOU Y.-G., SHIVE C.Y., WOLF A.D. *Synthesis of 2-deoxy-[⁸²Br]bromo-D-mannose and related compounds and their biodistributions in mice.*
Eur. J. Nucl. Med., 1985, 11 : 252-256.
- 89- KLOSTER G., LAUFER P., STÖCKLIN G. *D-glucose derivatives labelled with ^{75,77}Br- et ¹²³I.*
J. Lab. Comp. Radiopharm., 1981, 19 : 1626-28.
- 90- KLOSTER G., LAUFER P., WUTZ W., STÖCKLIN G. *^{75,77}Br- and ¹²³I-analogues of D-glucose as potential tracers for glucose utilisation in heart and brain.*
Eur. J. Nucl. Med., 1983, 8 : 237-41.
- 91- FOWLER J.S., LADE R.E., MacGREGOR R.R., SHIVE C., WAN C.-N., WOLF A.P. *Agents for the armamentarium of regional metabolic measurement in vivo via metabolic trapping : ¹¹C-2-deoxy-D-glucose and halogenated deoxyglucose derivatives.*
J. Lab. Comp. Radiopharm., 1979, 16 : 7-9.
- 92- GOODMAN M.M., CALLAHAN A.P. KNAPP F.F. *Design, synthesis and evaluation of 2-deoxy-2-iodovinyl-branched carbohydrates as potential brainimaging agents.*
J. Lab. Comp. Radiopharm., 1987, 23 : 1269-70.
- 93- GOODMAN M.M., KNAPP F.F. *Radioiodinated glucose analogues for use as imaging agents.*
Brevet US 4, 1988, 789, 542.
- 94- GOODMAN M.M., KABALKA G.W., WATERHOUSE R.N., DANIEL G.B. *Synthesis of iodine ¹²³ labeled 3-O-(E)-3-iodopropen-2-yl-2-D-glucose : a potential new agent for the assessment of glucose transport into the brain and heart using spect.*
J. Lab. Comp. Radiopharm., 1991, 30 : 278-280.

95- GOODMAN M.M., KABALKA G.W., MENG X., DANIEL G.B., LONGFORD C.P.D. *Synthesis of iodine 123 labeled 4-O-(E)-3-iodopropen-2-YL-2-deoxy-D-glucose and 4-O-(E)-3-iodopropen-2-YL-2-deoxy-D-glucose as potential brain and heart imaging agents.*

J. Lab. Comp. Radiopharm., 1991, 30 : 280-282.

96- LUTZ T., DOUGAN H., RHELA T., HUDON M., COHEN P., JAMIESON W.R.E., LYSTER D.M. *The effect of iodine position on uptake in the mouse using an isomeric series of 2-deoxy-2-O-([¹²³I]-iodobenzyl) glucose.*

J. Lab. Comp. Radiopharm., 1991, 29 : 535-45.

97- MAGATA Y., SAJI H., ARANO Y., HORIUCHI K., TORIZUKA K., YOKOYAMA A. *Procurement of radioiodinated glucose derivative and its biological character.*

Nucl. Med. Biol., 1987, 14 : 7-13.

98- MAGATA Y., SAJI H., OHMOMO Y., TANAKA C., KONISHI J., YOKOYAMA A. *Development of a novel radioiodinated glucose derivative with interaction to hexokinase.*

J. Lab. Comp. Radiopharm., 1991, 31 : 317-328.

99- FLANAGAN R., LENTLE B.C., WIEBE L.I. *Synthesis of 6-radioiodo-6-deoxy-D-galactose and its tissue distribution and excretion in rats.*

Radiopharm. II, Proc. Int. Sym., 2^{ème}, 1979, 119-128.

100- MAGATA Y., INAGAKI M., OHMOMO Y., YAMADA Y., YOKOYAMA A. *Synthesis and biological evaluation of esterified radioiodinated glucose derivatives.*

J. Lab. Comp. Radiopharm., 1991, 30 : 300-301.

101- DEWANJEE M.K.

in : Radioiodination : developments in nuclear medicine. Eds KLUWER Academic publishers, Norwell, 1992, 69-117.

102- COENEN H.H., MOEKLEIN S.M., STÖCKLIN G. *No-carrier-added radiohalogenation methods with heavy halogens.*

Radiochem. Acta, 1983, 34 : 47-68.

103- BALDWIN R.M. *Chemistry of radioiodine.*

Appl. Radiat. Isot., 1986, 37 : 817-821.

104- BOURDOISEAU M. *Iodine radiochemistry and radiopharmaceutical product labeling.*

Nucl. Med. Biol., 1986, 13 : 83-88.

105- ARGENTINI M.

Labelling with iodine : a review of the litterature. Federal institute for reactor research, Wuerenlingen, 1982.

106- MORRIS N.L., ZIMMERMANN R.G., JAMELSON G.B., DALZIEL A.W., REUSS P.M., WEISS R.G. *Chiral discotic columnar mesophages from the α and β anomers of penta-O- n alkanoyl glucopyranoses.*

J. Am. Chem., 1979, 44 : 1016-1018.

107- VU AHN D., OLOFSON R.A. *Advantages of fluoroformates as carboalkoxylating reagents for polar reactants.*

J. Org. Chem., 1990, 55 : 1851-1853.

108- SILVER D. *Radioiodination techniques.*

in : Isotopes : essential chemistry and applications II. Eds JONES J.R., university of Surrey, London, 1988, 102-103.

109- RICHE F. *Contribution à l'étude du métabolisme myocardique : acides gras marqués à l'iode 123 ou 131.*

Thèse de doctorat de 3^{ème} cycle de chimie moléculaire, L.E.D.S.S.IV, université scientifique et médicale de Grenoble, 1981.

110- BARRAT J.L., BENABED A., GODART J., MENTHE A. *Préparation des radioéléments à usage médical au cyclotron de Grenoble*

Rapport interne ISN 77.50, 1977.

111- MATHIEU J.-P., RICHE F., COORNAERT S., BARDY A., BUSQUET G., GODART J., COMET M., VIDAL M. *Marquage d'acides gras en position ω par les isotopes de l'iode.*

J. Biophys. Med Nu., 1982, 6 : 233-37.

112- WASSENAAR W., TATOR C.H. *Carbohydrates as potential diagnostic tracers for brain tumors.*

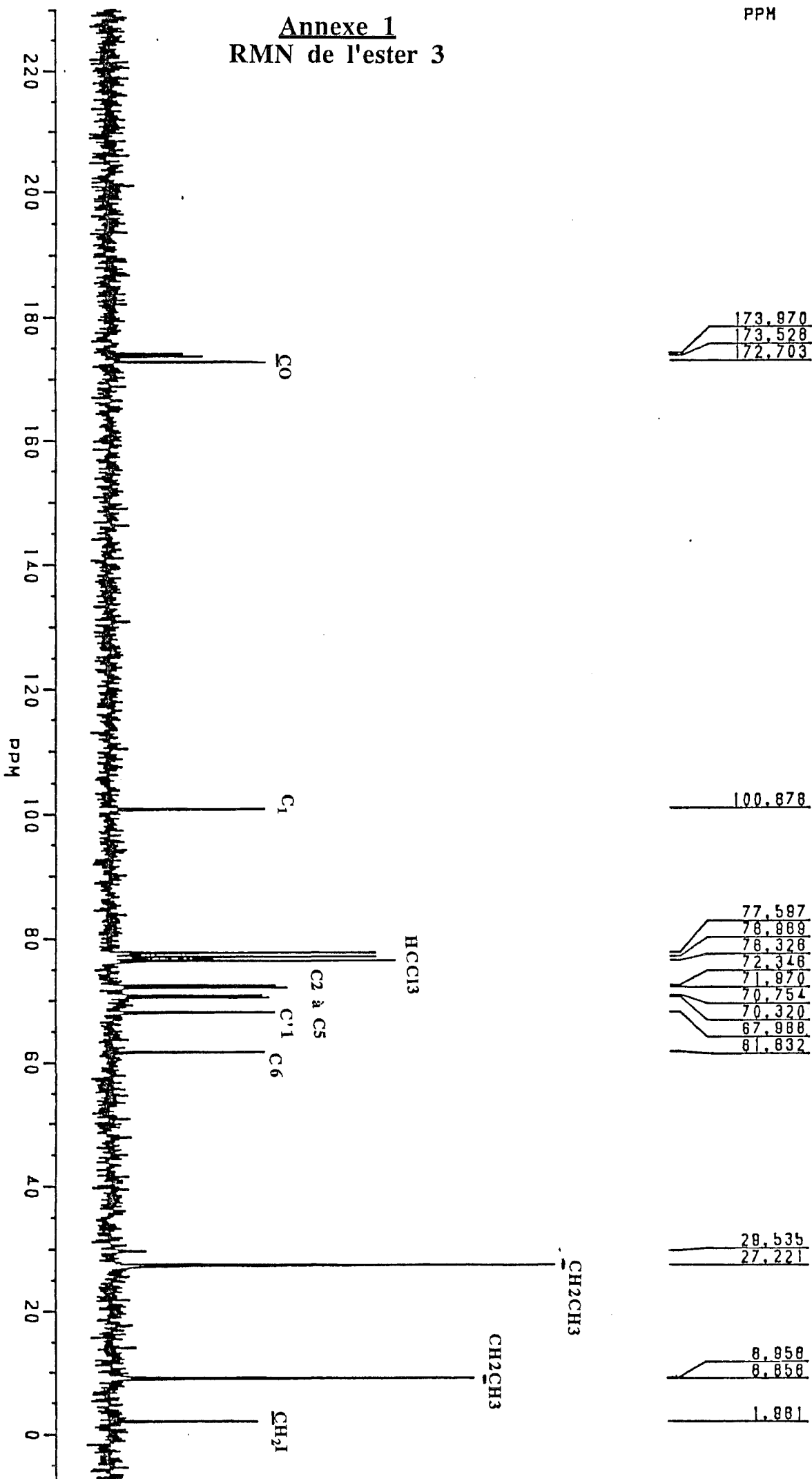
J. Neurosurg., 1976, 44 : 668-76.

113- MORIN C. *A cheap and practical procedures for medium-performance liquid chromatography.*

J. Chem. Educ., 1988, 65 : 903-904.

ANNEKES

Annexe 1
RMN de l'ester 3

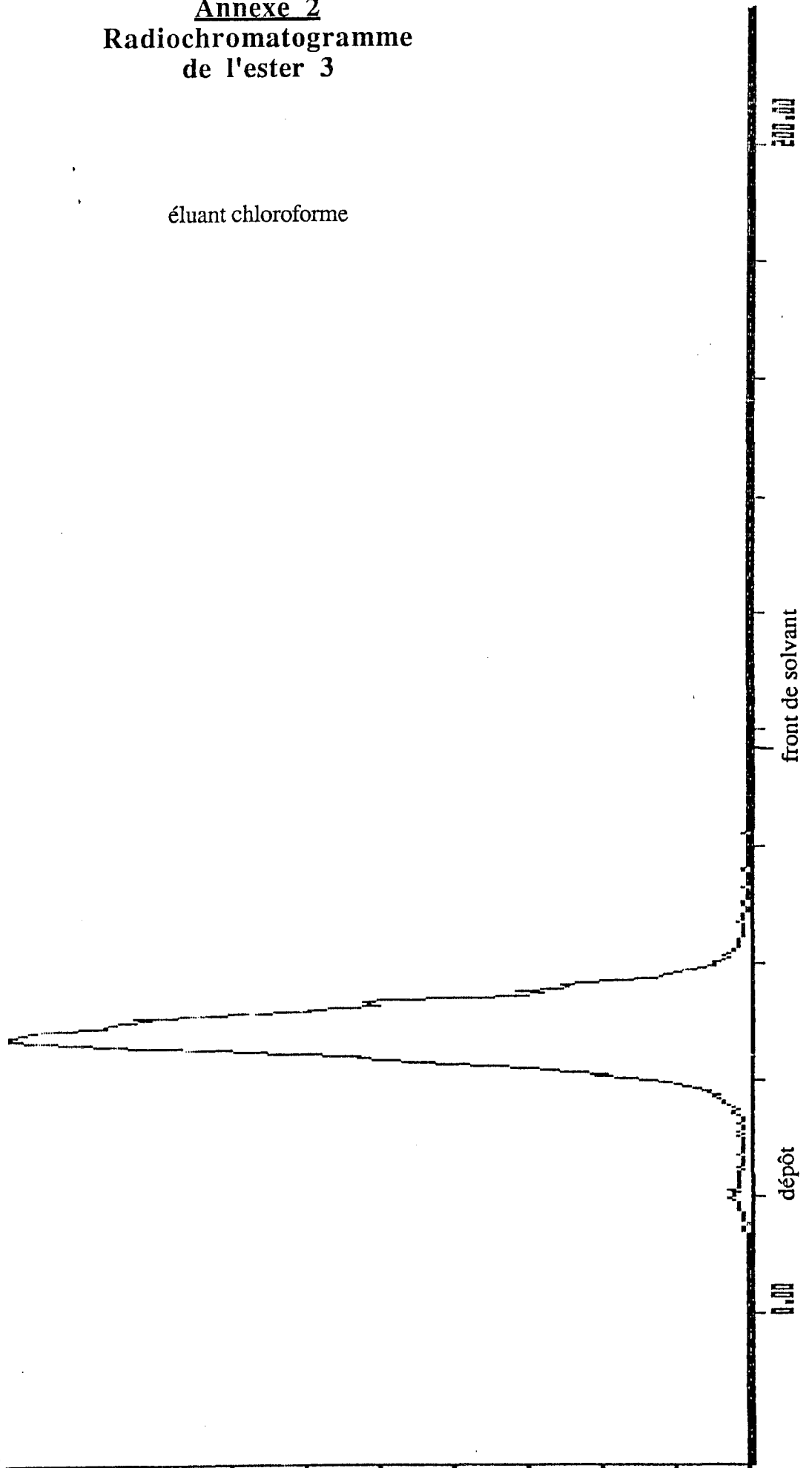


Annexe 2
Radiochromatogramme
de l'ester 3

éluant chloroforme

[COUNTS]

2120



200 min

front de solvant

dépôt

0 min

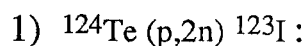
ANNEXE 3
Caractéristiques de l'iode

Différents isotopes de l'iode

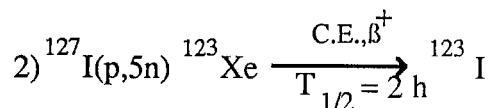
Type d'isotope	Mode de décroissance	Energie de la raie g d'intensité maximale (keV)	Période	Irradiation relative
^{127}I	stable			
^{121}I	β^+			
^{123}I	C.E.	159 (87%)	13,3 h	1
^{125}I	C.E.	35,5 (7%)	60 j	70
^{124}I	C.E.	603	4,1 j	60
^{131}I	β^-	364 (82%)	8,03 j	100

Production de l'iode ^{123}I [110] :

Deux réactions (cyclotron) sont fréquentes :



L'iode ^{123}I est obtenu sans entraineur mais avec un taux d'impuretés important (^{124}I)



La cible consiste en de l'iode naturel de coût faible. L'iode obtenu est très pur (haute pureté radionucléique) mais d'activité spécifique plus faible (avec entraineur)

