

Radiotraceurs TEP au fluor-18 : une chimie douce pour le radiomarquage

Résumé Basée sur l'injection d'un radiotracer généralement marqué au fluor-18, la Tomographie par Émission de Positons (TEP) est une modalité d'imagerie moléculaire utilisée notamment en oncologie. Le développement de nouvelles méthodes de radiofluoration ouvre la voie à des radiotraceurs plus spécifiques et à des procédures de diagnostic plus précises dans le contexte de la médecine de précision. Cette revue explore les différentes approches de radiofluoration avec le fluor-18 *via* la formation de liaisons fluor-hétéroatomes (silicium, bore, phosphore, soufre) ou fluor-métaux (aluminium, gallium, fer, indium, scandium). Elle évalue le potentiel de ces techniques pour le radiomarquage direct des biomolécules en milieu aqueux, en soulignant les différents avantages et défis à relever de ces méthodes émergentes.

Mots-clés **Imagerie médicale TEP, fluor-18, radiomarquage, biomolécules, chimie de coordination.**

Abstract **Fluorine-18 PET radiotracers: mild chemistry for radiolabeling**

Based on the injection of a radiotracer typically labeled with fluorine-18, Positron Emission Tomography (PET) is a molecular imaging modality widely used in oncology. The development of new radiofluorination methods paves the way for more specific radiotracers and precise diagnostic procedures in the context of precision medicine. This review explores various radiofluorination approaches with fluorine-18, *via* formation of fluorine-heteroatom bonds (silicon, boron, phosphorus, sulfur) or fluorine-metal bonds (aluminum, gallium, iron, indium, scandium). It assesses the potential of these techniques for direct radiolabeling of biomolecules in aqueous media, highlighting the different advantages and challenges of these emerging methods.

Keywords **PET medical imaging, fluorine-18, radiolabeling, biomolecules, coordination chemistry.**

Historique, utilisation clinique et principe de l'imagerie TEP

La Tomographie par Émission de Positons, également connue sous l'acronyme TEP, est une technique d'imagerie médicale apparue à la fin des années 1970. Elle s'appuie sur l'administration d'un radiotracer qui est composé d'une molécule vectrice spécifique couplée à un radionucléide émetteur de positon (désintégration β^+) qui va être détecté lors de sa désintégration radioactive par une caméra TEP.

La TEP relève de la médecine nucléaire, une branche spécialisée de la médecine basée sur l'utilisation de radiotraceurs. Elle permet d'évaluer les processus métaboliques *in vivo* ce qui en fait une modalité d'imagerie dite fonctionnelle/moléculaire. Ces radiotraceurs sont des médicaments et doivent donc satisfaire aux réglementations associées notamment aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Dès son origine, la TEP a été largement explorée pour des études de recherche portant sur le système nerveux central et le cœur. Cependant, sa pertinence clinique s'est affirmée au fil des années, en particulier dans le domaine de l'oncologie, grâce à l'introduction du [^{18}F]FDG (FluoroDésoxyGlucose marqué au fluor-18) qui est à ce jour le radiotracer le plus largement utilisé en clinique représentant 90 % des actes d'imagerie TEP [1]. Le plan Cancer 2003-2007 qui prévoyait d'augmenter le nombre d'appareils TEP à 1 pour 1 000 000 d'habitants (mesure 44), a contribué à élargir son champ d'application à des domaines tels que la cardiologie, la neurologie ou encore l'étude et le diagnostic de maladies inflammatoires ou infectieuses.

Aujourd'hui la majorité des imageurs TEP sont couplés à la tomodensitométrie (TDM), aussi connue sous le nom de scanner à rayons X, qui permet d'obtenir une information

morphologique. Ainsi, ce type d'appareils hybrides couplant les deux modalités permet-il d'obtenir une meilleure qualité des images qui intègrent à la fois l'anatomie et le processus métabolique. Les imageurs TEP peuvent aussi être couplés à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui est une modalité qui présente un meilleur contraste pour les tissus mous (cerveau, foie, système vasculaire, ...). Cependant, des défis technologiques sont encore à relever notamment concernant le temps d'acquisition qui est plus long pour l'IRM que pour la TDM ou la TEP, de sorte que ce type d'hybridation des deux modalités reste encore peu répandu. En effet, en France, en 2022, il y a 6 appareils TEP/IRM pour 177 TEP/TDM [1-2].

Selon l'enquête nationale annuelle menée par la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN), en 2022, le nombre d'examens TEP annuels (800 000) est en constante augmentation depuis 2016 avec une croissance annuelle moyenne de 11,4 %. Il faut néanmoins noter que ce type d'examen, réalisé dans des établissements disposant d'un service de médecine nucléaire, reste moins fréquemment prescrit que les examens par scanner RX et par IRM. À titre d'illustration, en France, en 2020, selon une étude publiée par la DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques), dans les établissements publics et privés à but non lucratif, pour 0,63 millions d'examens TEP réalisés et 124 caméras TEP [2], il y a eu 7,3 millions et 2,6 millions d'actes d'imagerie RX et IRM réalisés avec 801 et 637 scanners RX et appareils IRM respectivement.

Le principe physique de l'imagerie TEP repose sur la détection des photons γ émis par des radionucléides émetteurs de positons, permettant ainsi la création d'images tridimensionnelles précises des activités métaboliques du patient. Les radionucléides émetteurs de positons ne sont pas présents

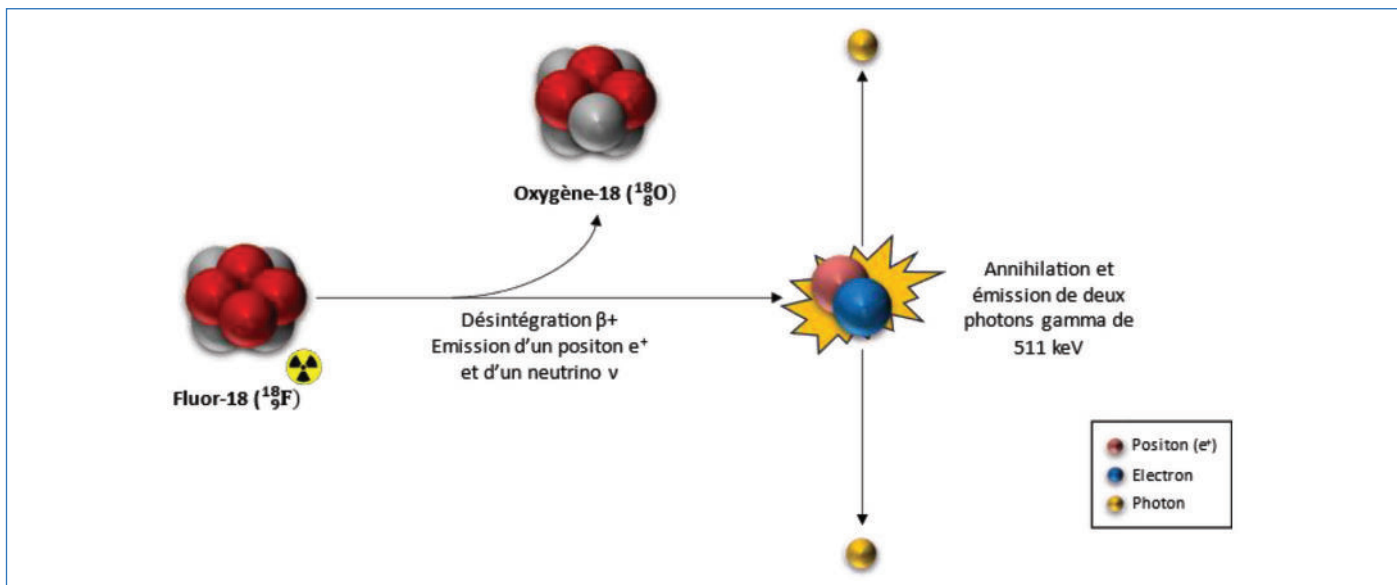
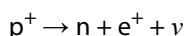


Figure 1 - Principe de l'imagerie TEP.

à l'état naturel. Ce sont des atomes dont le noyau est trop chargé en protons et qui vont émettre un rayonnement β^+ : un proton (p^+) du noyau va se transformer spontanément en un neutron (n) et émettre un positon (e^+) et un neutrino (ν) :



Ainsi, l'atome se transforme en un autre élément chimique ; par exemple, le fluor-18 se transforme en oxygène-18 (figure 1). Le positon émis se déplace sur une courte distance dans les tissus (0 – 10 mm) à une vitesse élevée en interagissant avec les électrons des atomes environnants. À mesure qu'il ralentit, le positon perd de l'énergie par collisions successives puis interagit avec un électron. Lors de cette interaction, les deux particules de charges opposées s'annihilent, produisant deux photons gamma (γ) d'énergie 511 keV qui vont être émis en coïncidence, c'est-à-dire simultanément à 180 degrés l'un de l'autre (figure 1). Ces photons gamma sont ensuite captés par les détecteurs disposés autour du patient dans l'anneau de la caméra TEP. Ces détecteurs, composés d'un cristal scintillateur et d'un tube photomultiplicateur, vont convertir l'énergie du photon en un signal électrique interprétable par l'électronique d'acquisition.

de l'équipement à distinguer deux voxels après reconstruction de l'image obtenue et dépend de la nature du radionucléide, plus précisément de l'énergie cinétique des positons émis lors de sa désintégration (tableau I).

L'imagerie TEP est une méthode non invasive, ce qui la distingue des autres techniques de diagnostic fréquemment employées en oncologie, comme la biopsie ou l'endoscopie. C'est aussi une méthode extrêmement sensible car la quantité de radiotracer injectée est de l'ordre de la picomole. À titre d'illustration et de comparaison, la posologie recommandée pour un examen TEP avec le ^{18}F FDG est de l'ordre de 0,05 pmol/kg lorsque la posologie recommandée pour un agent de contraste injecté dans le cas d'un examen par IRM est de 0,1 mmol/kg soit des doses de plus de 10 milliards plus faibles pour un examen par TEP que pour un examen par IRM. Enfin, c'est une méthode quantitative, ce qui permet de mesurer précisément les signaux et de créer des modèles mathématiques pour étudier la cinétique de biodistribution du radiotracer.

Les émetteurs de positons

Il existe différents radionucléides émetteurs de positons. Le tableau I présente les différentes caractéristiques physiques importantes et le mode de production des principaux émetteurs de positons utilisés en TEP.

Chaque radionucléide émetteur de positon est caractérisé par :
 - sa période physique ou demi-vie ($t_{1/2}$) : c'est le temps au bout duquel la moitié des atomes radioactifs initialement présents s'est désintégrée. La période est caractéristique et constante pour un radionucléide donné et est déterminée par sa constante de désintégration λ :

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda}$$

Cette décroissance radioactive nécessite de réaliser les étapes de synthèse, purification, formulation, contrôle qualité et envoi sur site du radiotracer dans les délais les plus courts possible pour conserver une activité radioactive suffisante pour une imagerie TEP de qualité. Cet aspect de rapidité et de logistique associé aux contraintes de radioprotection dans la production des radiopharmaceutiques est une particularité de cette classe de médicaments.



Figure 2 - Superposition des images TEP/TDM chez une souris.

Ces signaux vont ensuite être collectés dans un fichier appelé sinogramme. C'est ce fichier qui va permettre d'obtenir l'image tridimensionnelle de la distribution radioactive au sein du patient après reconstruction des données. Chaque point de l'image est un « voxel » qui contient une valeur numérique égale au nombre de photons détectés. Cette valeur se traduit par un code couleur sur l'image. Ainsi, les zones rouges de la figure 2 représentent les zones qui émettent beaucoup de positons et donc les zones où la concentration de radioactivité est la plus élevée tandis que les zones bleues représentent celles où la concentration de radioactivité est la plus faible. La résolution spatiale représente la capacité

Tableau I - Radionucléides émetteurs de positons utilisés dans les radiotraceurs approuvés par la FDA.

Radionucléide	Demi-vie (t _{1/2})	Énergie cinétique maximale des positons (keV)	Production (Réaction nucléaire ou désintégration radioactive)	Source de production
Fluor-18 (¹⁸ F)	110 min	634	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F	Cyclotron
Gallium-68 (⁶⁸ Ga)	68 min	1 899	⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga	Générateur
			⁶⁸ Zn(p,n) ⁶⁸ Ga	Cyclotron
Carbone-11 (¹¹ C)	20 min	960	¹⁴ N(p,α) ¹¹ C	Cyclotron
Cuivre-64 (⁶⁴ Cu)	12,7 h	653	⁶⁴ Ni(p,n) ⁶⁴ Cu	Cyclotron
Zirconium-89 (⁸⁹ Zr)	78,4 h	897	⁸⁹ Y(p,n) ⁸⁹ Zr	Cyclotron
Azote-13 (¹³ N)	10 min	1 198	¹⁶ O(p,α) ¹³ N	Cyclotron
Rubidium-82 (⁸² Rb)	1,3 min	3 379	⁸² Sr/ ⁸² Rb	Générateur

- l'énergie cinétique maximale des positons émis : elle a un impact sur la résolution des images.

- son mode de production : en fonction des radionucléides, ils peuvent être produits soit par un cyclotron soit par un générateur. Le générateur permet une production de faible quantité *in situ* dans le service de médecine nucléaire tandis que le cyclotron permet de produire en grande quantité le radionucléide sur un site industriel ou hospitalier dédié.

Le fluor-18, l'émetteur de positons « idéal »

Parmi les différents radioisotopes émetteurs de positons, le fluor-18 est l'émetteur de positons le plus utilisé en TEP pour plusieurs raisons :

- une demi-vie appropriée : le ¹⁸F a une demi-vie de 110 minutes. Cette demi-vie est suffisamment longue pour assurer une logistique idoine. En effet, le radiomarquage, la formulation, la livraison et l'administration du radiotraceur marqué au ¹⁸F doivent être réalisés en moins de 2 heures pour limiter la décroissance radioactive et permettre une imagerie efficace. Cette demi-vie est par ailleurs suffisamment courte pour réduire l'exposition du patient et des praticiens à la radioactivité.

- un mode de production : le ¹⁸F est produit par un cyclotron, souvent exploité par un industriel, ce qui permet d'obtenir des quantités suffisantes de radiotraceur pour répondre aux besoins cliniques et de recherche.

- une imagerie de haute qualité : les positons émis par le ¹⁸F ont une énergie cinétique relativement faible, ce qui permet une meilleure résolution spatiale des événements d'annihilation et donc une détection des signaux plus précise. Pour le fluor-18, la résolution spatiale est ainsi comprise entre 4 mm et 7 mm en imagerie clinique et de l'ordre de 1,5 mm en imagerie préclinique (sur petit animal) pour laquelle le diamètre de l'anneau de détection est plus petit.

Ainsi, le ¹⁸F est-il devenu l'isotope de choix pour la préparation des radiotraceurs en imagerie TEP. En effet, la majorité des médicaments radiopharmaceutiques mis sur le marché sont radiomarqués au fluor-18. Le *tableau II* présente les différents médicaments radiopharmaceutiques fluorés approuvés par l'agence de santé publique américaine FDA (U.S.A Food and Drug Administration) soit 11 des 18 composés autorisés à ce jour [3].

Les conditions idéales de radiomarquage au fluor-18

Pour pouvoir produire des radiotraceurs à visée clinique, les méthodes de radiomarquage doivent satisfaire les critères suivants : 1/ le radiomarquage doit s'effectuer de manière « rapide » en lien avec la demi-vie du radionucléide (< 1 heure dans le cas du fluor-18), avec un bon rendement radiochimique (> 10 %) pour assurer une dose radioactive suffisante pour réaliser les images ; 2/ la pureté radiochimique et la stabilité chimique (> 95 %) doivent être maintenues au-delà du temps nécessaire pour la livraison et l'administration du radiotraceur au patient (< 2 heures), assurant ainsi l'obtention d'images fiables ; 3/ l'activité spécifique (GBq/μg) ou molaire (GBq/μmol), qui correspond au rapport de l'activité du radiotraceur sur la masse totale de traceur et qui dépend notamment de la contamination par le(s) isotope(s) stable(s), doit être maximisée ; 4/ la méthode de radiomarquage doit être transposable vers un automate de radiosynthèse en vue d'automatiser le procédé et assurer une qualité de production constante.

Pour répondre à ces critères, certains paramètres de radiomarquage peuvent être ajustés ou optimisés, notamment pour accéder à des synthèses plus rapides pour limiter la décroissance radioactive [4].

Il est ainsi préférable :

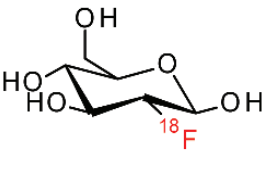
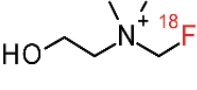
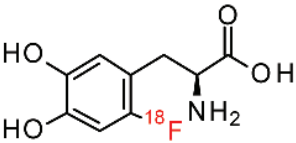
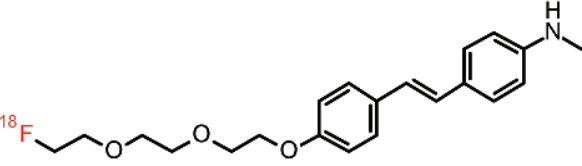
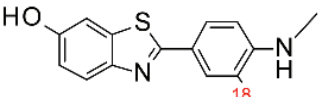
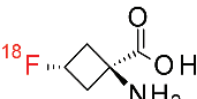
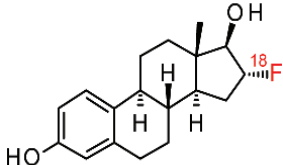
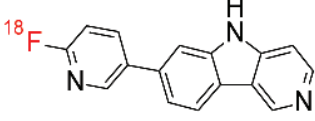
- d'incorporer le radionucléide en dernière étape de la radiosynthèse.

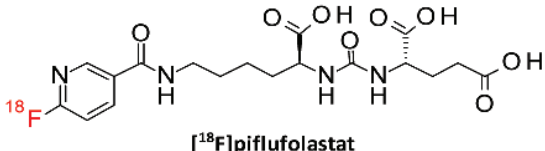
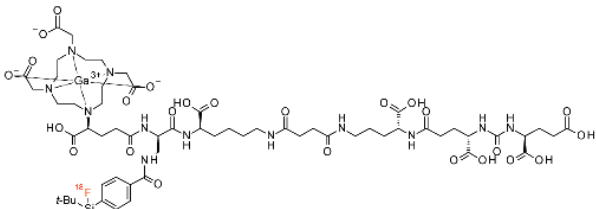
- de réduire voire d'éliminer l'utilisation de solvants organiques car certains solvants organiques ne peuvent pas être injectés chez l'homme du fait de leur toxicité, ce qui implique donc une étape supplémentaire de purification. Néanmoins, l'utilisation de certains solvants organiques peut augmenter le rendement de radiomarquage de manière significative dans certaines synthèses pour des raisons de réactivités ou de solubilité [5]. De plus, il a été démontré que l'éthanol joue un rôle protecteur dans la radiolyse, ce qui peut augmenter la stabilité du produit final.

- de travailler en milieu aqueux [6]. En effet, l'utilisation de milieux anhydres nécessite d'activer et de désolvater le fluor-18 *via* un séchage azéotropique chronophage pour la radiosynthèse qui impacte aussi sur la reproductibilité de la radiosynthèse car le fluor-18, ainsi activé, peut aussi interagir avec les réacteurs en verre silicaté. Par ailleurs, le fluor-18 anhydre est très basique et faiblement tolérant vis-à-vis de divers groupes fonctionnels.

Tableau II - Les radiotraceurs fluorés approuvés par la FDA.

(* : la substitution électrophile est possible mais la substitution nucléophile sera privilégiée).

Structure chimique	Indications	Méthode de radiomarquage
 <p>[¹⁸F]FDG</p>	<p>Diagnostic–stadification–suivi thérapeutique en oncologie ; alternative à la scintigraphie myocardique en cardiologie ; localisation des foyers épileptogènes lors d’une épilepsie temporaire partielle en neurologie ; diagnostic ou bilan d’infection ou de maladies inflammatoires</p>	<p>Substitution Nucléophile ou Substitution Électrophile*</p>
 <p>[¹⁸F]fluorocholine</p>	<p>Détection des lésions métastatiques osseuses au cours du cancer de la prostate ; localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différenciées avérées</p>	<p>Substitution Nucléophile</p>
<p>Na—¹⁸F</p> <p>[¹⁸F]fluorure de sodium</p>	<p>Détection et localisations osseuses métastatiques chez l’adulte lorsque les modalités conventionnelles ne sont pas contributives</p>	<p>Substitution Nucléophile</p>
 <p>[¹⁸F]fluorodopa</p>	<p>Diagnostic de la maladie de Parkinson en neurologie ; diagnostic et stadification de certaines tumeurs neuroendocrines</p>	<p>Substitution Nucléophile ou Substitution Électrophile*</p>
 <p>[¹⁸F]florbétabène</p>	<p>Évaluation de la densité des plaques séniles bêta-amyloïdes des patients adultes atteints de troubles cognitifs pour le diagnostic de la maladie d’Alzheimer ou d’autres troubles cognitifs</p>	<p>Substitution Nucléophile</p>
 <p>[¹⁸F]flutemetamol</p>	<p>Évaluation de la densité des plaques séniles β-amyloïdes des patients adultes atteints de troubles cognitifs pour le diagnostic de la maladie d’Alzheimer ou d’autres troubles cognitifs</p>	<p>Substitution Nucléophile</p>
 <p>[¹⁸F]fluciclovine</p>	<p>Diagnostic de récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes</p>	<p>Substitution Nucléophile</p>
 <p>[¹⁸F]fluoroestradiol</p>	<p>Caractérisation des lésions métastatiques exprimant les récepteurs estrogéniques dans le cancer du sein de l’adulte</p>	<p>Substitution Nucléophile</p>
 <p>[¹⁸F]flortaucipir</p>	<p>Évaluation de la densité et distribution des enchevêtrements neurofibrillaires tau agrégés des patients adultes atteints de troubles cognitifs pour le diagnostic de la maladie d’Alzheimer ou d’autres troubles cognitifs</p>	<p>Substitution Nucléophile</p>

 <p>[¹⁸F]piflufolostat</p>	<p>Diagnostic de récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes</p>	<p>Substitution Nucléophile</p>
 <p>[¹⁸F]flotufolostat</p>	<p>Diagnostic de récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes</p>	<p>Silicium-Fluor (échange isotopique)</p>

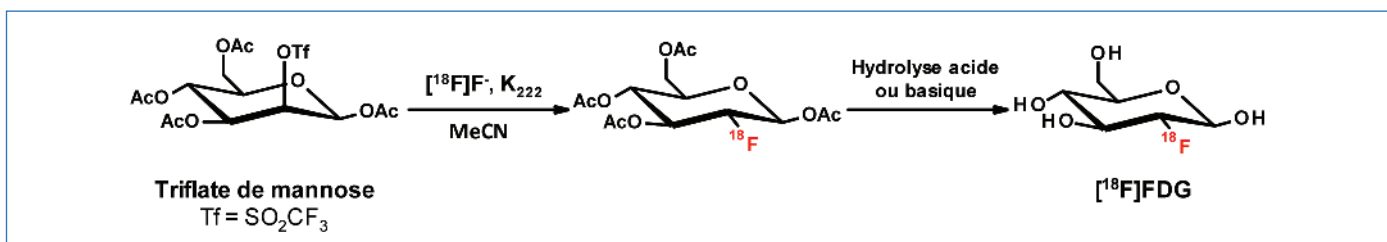


Figure 3 - Synthèse du [¹⁸F]FDG (radiomarquage direct).

Automatisation de la radiosynthèse

Lors du développement d'une nouvelle méthode de radio-fluoration, il est important de prendre en compte l'objectif final, qui est de pouvoir produire des radiotraceurs de qualité pharmaceutique en routine pour répondre aux besoins cliniques qui sont en constante augmentation. Un des prérequis est que la méthode puisse être transposable sur un automate de radiosynthèse. L'automatisation du procédé permet à la fois d'avoir des radiosynthèses reproductibles tout en répondant aux exigences des BPF (en termes de traçabilité et stérilité du procédé). Par ailleurs, l'automatisation permet de pouvoir travailler avec de plus grandes quantités de radioactivité puisque les automates sont placés dans des enceintes blindées et closes, améliorant ainsi significativement la radioprotection des opérateurs.

Pour les automates de radiosynthèse, des systèmes de cassettes sont utilisés. Les différents réactifs nécessaires pour la synthèse sont préparés au préalable puis connectés à la cassette qui va être fixée sur l'automate. Cela permet d'effectuer plusieurs radiosynthèses dans la même journée avec le minimum d'intervalle entre deux synthèses. En effet, les cassettes, une fois utilisées et contaminées, peuvent être remplacées par des nouvelles. Ce système permet aussi de faciliter le procédé de nettoyage et de validation et de minimiser le risque de contamination croisée pour satisfaire aux exigences des BPF. Néanmoins ces cassettes restent encore très coûteuses et peuvent être en rupture de stock.

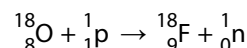
Les différentes méthodes de radiomarquage au fluor-18

Liaison Carbone – Fluor

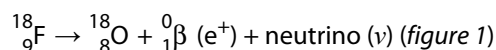
Substitution nucléophile

Plusieurs méthodes permettent de créer la liaison carbone-18-fluor, la substitution électrophile utilisant le gaz corrosif [¹⁸F]₂, l'échange isotopique ¹⁹F/¹⁸F et la substitution nucléophile utilisant l'anion fluorure [¹⁸F]F⁻. Cet anion fluorure est

obtenu en irradiant une solution aqueuse produite à partir d'eau enrichie en oxygène-18 par des protons accélérés dans un cyclotron. La réaction nucléaire qui a lieu est ¹⁸O(p,n)¹⁸F soit :



Après émission du positon (désintégration β⁺), le fluor-18 se désintègre en l'isotope stable oxygène-18 selon la réaction :



Toutes ces méthodes de création de liaison carbone-18fluor font l'objet de développement en recherche et sont décrites dans des revues récentes [7]. Cependant la substitution nucléophile est la méthode de radiofluoration la plus répandue notamment en raison de sa capacité à produire des radiotraceurs à haute activité spécifique du fait d'une contamination par le fluor-19 limitée.

De plus, la réaction de substitution nucléophile est maintenant largement optimisée et automatisée, ce qui permet d'assurer une standardisation des étapes de radiomarquage. L'exemple illustratif est celui de la production du 2-[¹⁸F]fluoro-2-désoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG). Le [¹⁸F]FDG est obtenu par réaction de l'anion fluorure [¹⁸F]F⁻ avec un précurseur triflate de mannose, en présence d'un cryptand (Kryptofix® K2.2.2) qui augmente la nucléophilie du fluor. La réaction est menée à 85 °C pendant 10 minutes dans l'acétonitrile puis suivie d'une étape d'hydrolyse acide ou basique pour enlever les groupes protecteurs. Le produit est ensuite purifié puis formulé dans du tampon citrate. Ainsi, le [¹⁸F]FDG peut être synthétisé en 45 à 60 minutes avec un rendement radiochimique de l'ordre de 60 % (figure 3).

La substitution nucléophile avec le fluor-18 permet de synthétiser une grande variété de radiotraceurs par radiomarquage direct (figure 4) en utilisant différents groupes partants (halogènes, sulfonates, etc.) et est compatible avec les méthodes automatisées de synthèse [4]. Elle est ainsi utilisée

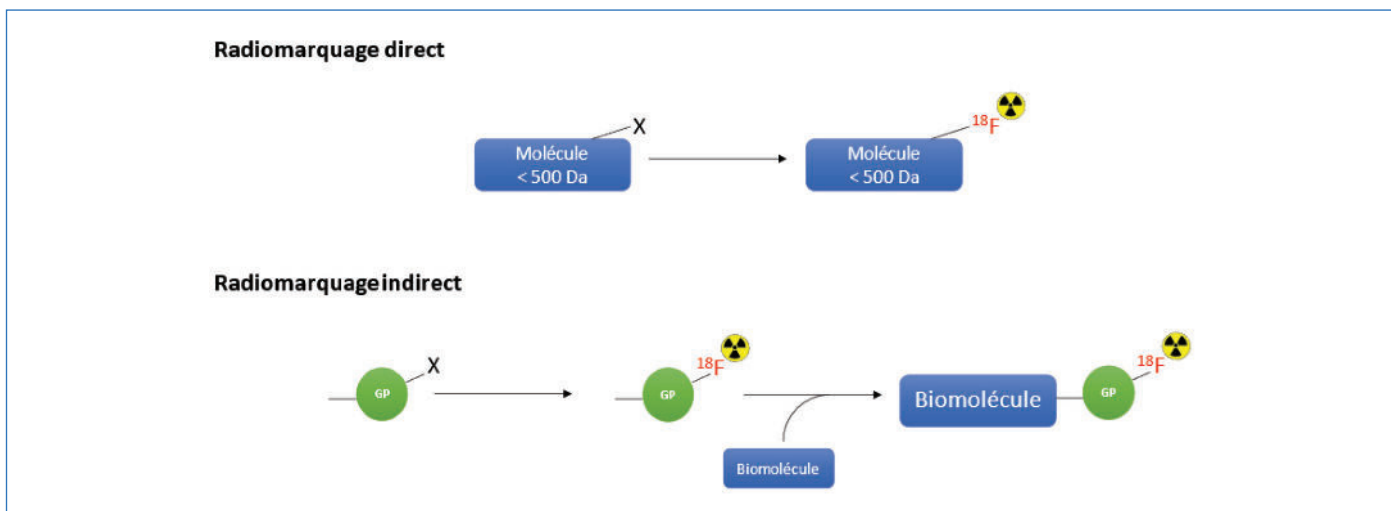


Figure 4 - Les différentes stratégies de radiofluorination possibles : radiomarquage direct et radiomarquage indirect *via* un groupement prosthétique (GP).

Tableau III - Liaisons et énergies de liaison rencontrées dans les différentes méthodes de radiofluorination [8].

Liaison	Énergie de dissociation de liaison ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) ^(a)
C-F	460 (F-CH ₃) ; 525 (F-C ₆ H ₅)
Si-F	669 (Me ₃ Si-F)
P-F	≤ 405
B-F	569 (BF-F) ; 628 (BF ₂ -F) ; 732 (B-F)
S-F	229 (SO ₂ -F)
Al-F	590 (AlCl ₂ -F) ; 675 (Al-F)
Ga-F	484 (GaF ₂ -F) ; 584 (Ga-F)
Fe-F	447 (Fe-F) ; 511 (FeF ₂ -F)
Sc-F	599 (Sc-F)
In-F	516 (In-F)

^(a) Sélection des liaisons faite sur la base des applications en radiofluorination discutées ici.

pour la fabrication de la majorité des radiotraceurs destinés à la routine clinique excepté pour le dernier mis sur le marché, le [¹⁸F]flotufolastat (tableau II).

Néanmoins, les conditions réactionnelles dures (hautes températures, catalyseurs ou activateurs chimiques, *pH* non physiologiques, ...) utilisées pour le radiomarquage direct de molécules de faible masse moléculaire (< 500 Da), ne sont souvent pas compatibles avec le radiomarquage de biomolécules sensibles à la dénaturation (certains peptides, anticorps et leur fragments, protéines, oligonucléotides). Pour pallier à ce problème, des méthodologies de radiomarquage indirect ont été élaborées (figure 4), par conjugaison sélective, dans des conditions douces et non dénaturantes, de la biomolécule et d'un réactif prosthétique marqué au fluor-18 lui-même ayant pu être synthétisé dans des conditions drastiques [7]. Cette méthodologie augmente cependant le nombre d'étapes de radiochimie et nécessite une purification, ce qui reste limitant en termes de décroissance radioactive et de rendement global de radiosynthèse.

Création de liaisons hétéroatomes-18fluor

Pour résoudre notamment la problématique de radiomarquage de biomolécules sensibles à la dénaturation nécessaires à la médecine de précision, la littérature récente propose de nouvelles méthodologies de radiomarquage faisant appel à la création de liaisons hétéroatome-18fluor ou métal-18fluor très stables (tableau III) [4-7].

Liaison silicium-fluor

La première étude décrivant la formation d'une liaison silicium-18fluor en milieu aqueux a été décrite en 1960 pour obtenir le [¹⁸F]tétrafluorure de silicium avec une activité spécifique élevée mais ce composé est sensible à l'hydrolyse. La stabilité hydrolytique de la liaison Si-F a ensuite été améliorée grâce à l'addition, en position vicinale, de groupes fonctionnels encombrés stériquement comme les groupes isopropyle ou tert-butyle.

Les méthodes actuelles de création de cette liaison utilisent préférentiellement l'échange isotopique ¹⁹F/¹⁸F. L'échange isotopique rapide entre un atome de fluor non radioactif (¹⁹F) avec du fluor radioactif (¹⁸F) se réalise en une seule étape, sans procédure de purification complexe, et permet de produire des radiotraceurs avec des activités spécifiques correctes. Cet échange isotopique est réalisé en utilisant les accepteurs de fluorure organosiliciés SiFA (Silicon Fluoride Acceptor) soit pour obtenir des groupements prosthétiques (radiomarquage indirect) soit pour radiomarquer directement un composé silylé. L'ajout de groupes chargés ou hydrophiles au motif SiFA permet de réduire la lipophilie élevée des composés comportant le motif Si-F afin d'améliorer la biodistribution des radiotraceurs et leur capacité à interagir efficacement avec leurs cibles biologiques [9].

Cette méthodologie est pertinente puisque le Posluma® (flotufolastat, anciennement rhPSMA-7.3) a été développé avec cette approche et a été autorisé par la FDA dans le cadre de diagnostic de récurrence du cancer de la prostate

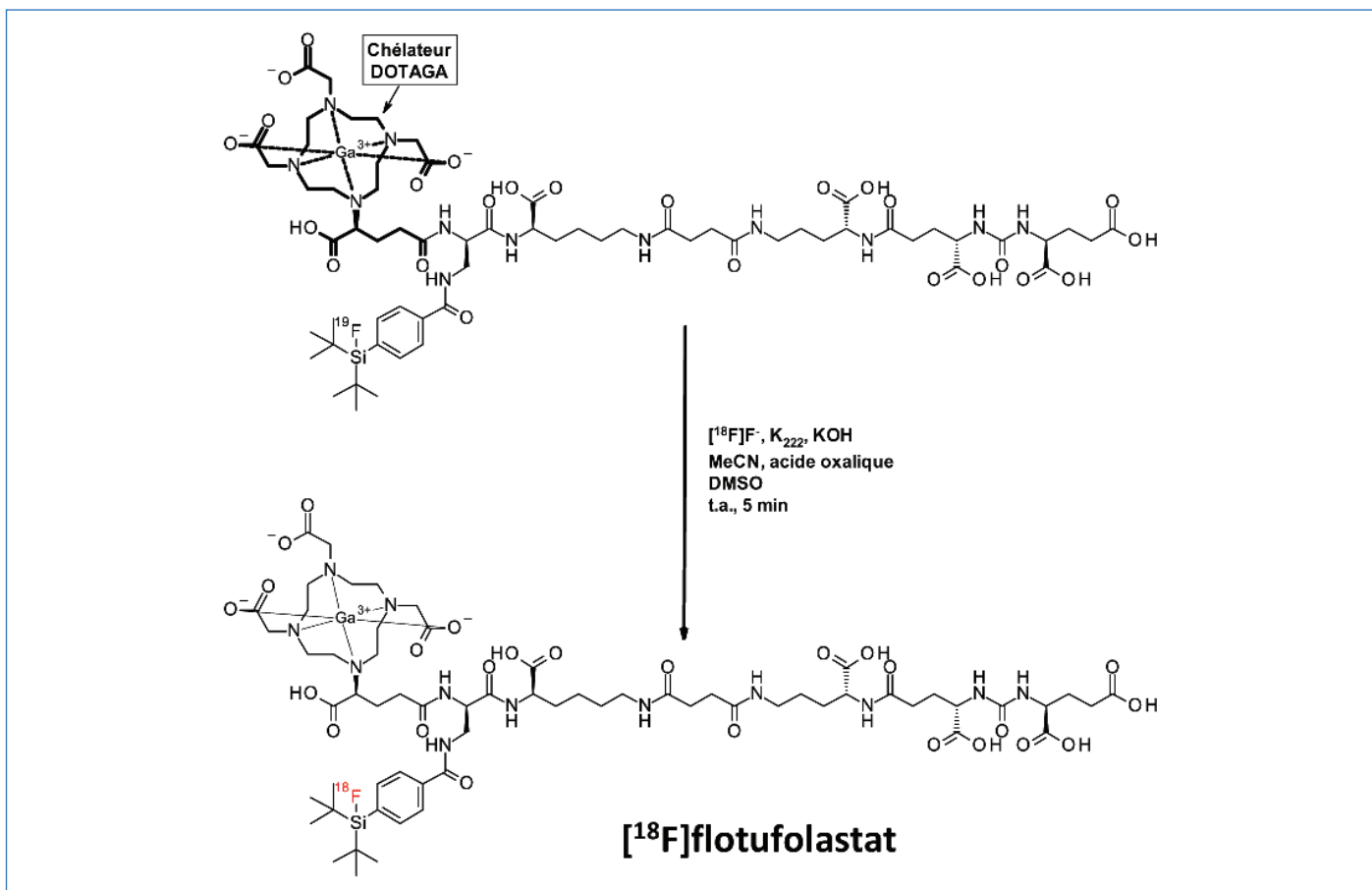


Figure 5 - Radiosynthèse du Posluma® [11].

(tableau II). Le radiomarquage est réalisé à température ambiante en un temps record, de 5 minutes, *via* un échange isotopique utilisant du fluor-18 séché azéotropiquement (figure 5). La durée totale de la radiosynthèse est de 20 minutes. Le flotufolastat est obtenu avec une pureté radiochimique de 97 %, un rendement radiochimique reproductible de 58 % ± 9 % (50 – 150 nmol de précurseur), et une activité molaire comprise entre 12 et 60 GBq/μmol. Le procédé de radiomarquage a été optimisé et automatisé pour une distribution en clinique [10].

La radiofluoration est effectuée sur un composé préalablement complexé avec du gallium froid (^{nat}Ga) permettant de bloquer le chélateur DOTAGA et d'apporter l'hydrophilie nécessaire pour compenser le caractère lipophile du SiFA. En outre, l'unité DOTAGA permet de complexer le gallium-68 pour développer un second radiotraceur TEP, ou le Lu177 pour un usage en radiothérapie ce qui en fait un agent théranostique.

Liaison bore-fluor

Le radiomarquage du bore avec le fluor-18 a aussi connu des avancées significatives, notamment grâce à l'utilisation des aryltrifluoroborates fluorés radiomarqués *via* un échange isotopique en milieu aqueux. Ces composés ont ainsi été préparés en tant que groupes radioprosthétiques avec des activités molaires importantes, de 111 à 148 GBq/μmol, des rendements radiochimiques corrects (20 % à 30 %) et un radiomarquage stable de l'ordre d'une heure dans le sang et le sérum [12].

La stabilité hydrolytique de la liaison B-F des aryltrifluoroborates dépend des substituants sur le groupe aryle et de leur position aromatique. Elle est améliorée en ajoutant des substituants attracteurs d'électrons en ortho sur les dérivés aryles

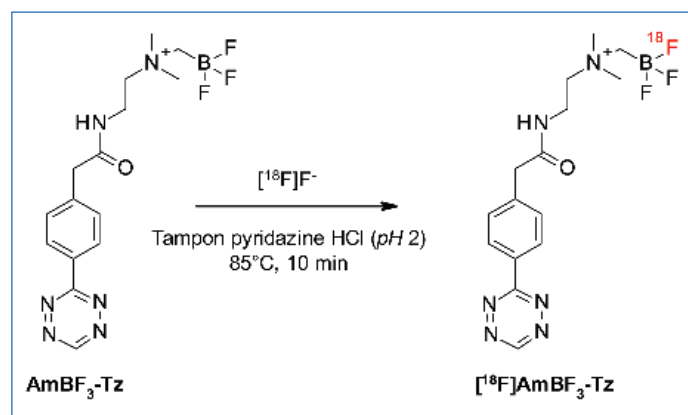


Figure 6 - Synthèse du groupement prosthétique [¹⁸F]AmBF₃-tétrazine par échange isotopique [13].

tandis que les aryltrifluoroborates zwitterioniques offrent une stabilité dans l'eau encore plus élevée. Les conditions de radiofluoration sont optimales dans un intervalle de *pH* compris entre 2 et 3 et nécessitent parfois un chauffage (figure 6), ce qui n'est pas compatible avec le radiomarquage direct de biomolécules acido- et/ou thermosensibles.

L'échange isotopique à *pH* acide est illustré par la synthèse de l'AmBF₃-tétrazine, groupement prosthétique utilisé pour être conjugué à différents peptides *via* des réactions de chimie « click » (figure 6) [13].

Liaison phosphore-fluor

L'énergie de dissociation de la liaison phosphore-fluor est relativement faible (tableau III). Néanmoins, en 2005, une première étude a démontré la possibilité de préparer le

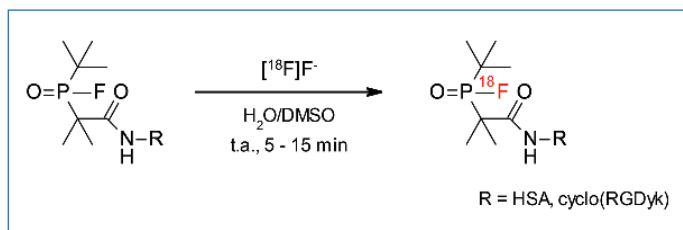


Figure 7 - Radiofluorination avec le DBPOF [15].

$[^{18}\text{F}]\text{F-N,N,N',N'}$ -tétraméthylphosphorodiamidure à température ambiante après activation par séchage azéotropique du fluor-18. Bien que le rendement radiochimique fût excellent (96 %), la stabilité à l'hydrolyse du composé radiomarqué est peu satisfaisante (< 30 minutes) [14].

L'équipe de Hong *et al.* s'est intéressée à synthétiser un groupement prosthétique (DBPOF) de type ^{18}F -fluorophosphine qui présente des substituants vicinaux encombrants afin d'augmenter la stabilité hydrolytique de la liaison P-F (figure 7) [15]. Un dérivé de ce groupement présentant un ester activé a été conjugué avec l'albumine de sérum humain (HSA) et avec le pentapeptide cyclique cyclo(RGDyk) qui est un ligand spécifique d'un récepteur cellulaire surexprimé dans l'angiogénèse, l'intégrine $\alpha_v\beta_3$, fréquemment utilisé dans les recherches en cancérologie pour diagnostiquer ou traiter les tumeurs. Le radiomarquage procède ensuite *via* un échange isotopique dans un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ 95/5 à température ambiante en 5 - 15 minutes pour donner les produits radiomarqués avec des rendements radiochimiques respectifs de 5 % et de 25 ± 15 % et des activités molaires relativement faibles de 1,11 GBq/ μmol et de 0,22 à 0,37 GBq/ μmol respectivement. En outre, le composé conjugué avec la HSA s'est révélé être stable *in vivo* 120 minutes post injection.

Bien que la réaction puisse être réalisée en milieu aqueux, il a été démontré sur une fluorophosphine modèle que le rendement radiochimique est impacté négativement par la présence d'eau ; en effet, ce rendement est de 50 % dans un milieu réactionnel constitué de 95 % d'eau (et 5 % de DMSO) et de 93 % dans le DMSO pur.

Liaison soufre-fluor

L'énergie de dissociation de la liaison soufre-fluor est faible (tableau III), induisant une tendance à l'hydrolyse en milieu aqueux. Néanmoins, les travaux de Inkster *et al.* ont montré la possibilité de marquer au fluor-18 des composés arylsulfonyles chlorés en condition aqueuse et à température ambiante par échange isotopique pour une utilisation en tant que groupement prosthétique [16]. Comme avec les approches Si-F et B-F, des substituants encombrants (tert-butyle, aryles) ont été envisagés pour améliorer la stabilité aqueuse de ces composés marqués. Néanmoins, malgré la synthèse de composés encombrés stériquement, ces derniers démontrent toujours une instabilité (défluoration) en milieu aqueux.

Grâce à la découverte d'un nouveau procédé qui associe un échange isotopique $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ sur un arylsulfonate suivi d'une réaction de conjugaison par chimie click (SuFEx), l'équipe de Sharpless a développé une méthode de radiomarquage ultra-rapide (30 secondes) et efficace qui procède en milieu anhydre dans l'acétonitrile, en présence de $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ activé (séchage azéotropique et cryptand Kryptofix® K2.2.2), en milieu basique (figure 8). La réaction est réalisée à température ambiante avec un rendement radiochimique compris entre 83 % et 100 % et une activité molaire élevée

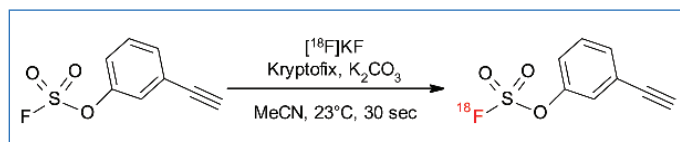


Figure 8 - Radiofluorination selon le procédé SuFEx [17].

de 280 GBq/ μmol [17]. Malgré les excellents rendements et activités molaires obtenus *via* cet échange isotopique dans des milieux anhydres, la présence d'eau dans le milieu réactionnel conduit à des rendements plus faibles.

Création de liaison métal-18fluor et chimie de coordination

Cette stratégie consiste à créer une espèce métal-fluor caractérisée par une énergie de dissociation pouvant surpasser celle de la liaison C-F (tableau III) qui est ensuite immobilisée par coordination dans un complexant polyaza ou polyazacarboxylique linéaire ou macrocyclique. L'aluminium a été le premier métal à être utilisé puis ce procédé a été étendu à un autre métal du groupe 13, le gallium, et plus récemment des résultats préliminaires avec le fer, le scandium et l'indium ont été décrits.

Liaison aluminium-fluor

Les travaux pionniers ont été décrits par l'équipe de McBride en 2009. Dans cette étude, les premiers essais de complexation de l'espèce aluminium-fluor ont été réalisés avec le complexant polyazapolycarboxylate linéaire DTPA (figure 9) conduisant à des produits radiomarqués instables dans l'eau. L'utilisation du ligand macrocyclique NOTA a permis de résoudre ce problème d'instabilité en milieu aqueux. Actuellement, les dérivés triazacyclononanes (tacn) NOTA et NODA sont les ligands de référence pour cette méthodologie utilisée dans un nombre croissant de publications récentes (figure 9) [18-19-20].

La possibilité d'effectuer la réaction en condition monotope a facilité la transition rapide de cette méthode pour des applications en recherche clinique, exemplifiée par un premier essai clinique avec le radiotracer peptidique $[^{18}\text{F}]\text{alfatide}$ utilisé chez des patients atteints de cancer du poumon. Néanmoins, l'utilisation des complexants cycliques de squelette tacn nécessite un chauffage à 100 °C, ce qui n'est pas compatible pour le radiomarquage de biomolécules thermosensibles. Aussi, l'équipe de Bormans a-t-elle développé le complexant polyazapolycarboxylique linéaire RESCA permettant de complexer l'espèce aluminium-fluor dans des conditions douces, à la température ambiante, à pH 4.5 (tampon acétate) (figure 10). Cependant, bien que la stabilité *in vivo* du radiomarquage semble satisfaisante, elle est cependant plus faible en comparaison à celle obtenue à partir des complexes formés avec les dérivés macrocycliques NODA/NOTA.

Liaison gallium-fluor

Les premières études ont été menées par le groupe de Reid avec les dérivés $[\text{GaX}_3(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$ avec X = Cl ou F (tableau IV) [21-22-23]. Dans une première étude, un échange Cl/ ^{18}F a été effectué dans un milieu $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, en présence d'un excès de fluorure de potassium $[^{19}\text{F}]\text{KF}$, produisant ainsi $[^{18}\text{F}][\text{GaF}_3(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$ avec un rendement radiochimique de 30 % à température ambiante pouvant être augmenté jusqu'à 65 % en chauffant à 80 °C. Le complexe

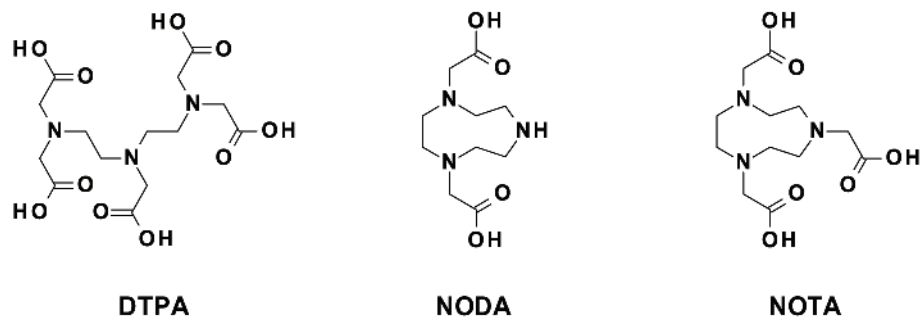


Figure 9 - Les différents complexants étudiés pour le radiomarquage *via* Al-¹⁸F.

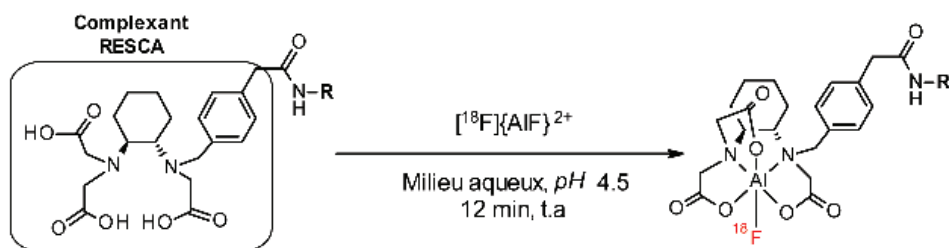


Figure 10 - Radiomarquage par complexation de Al-¹⁸F avec le complexant RESCA [18].

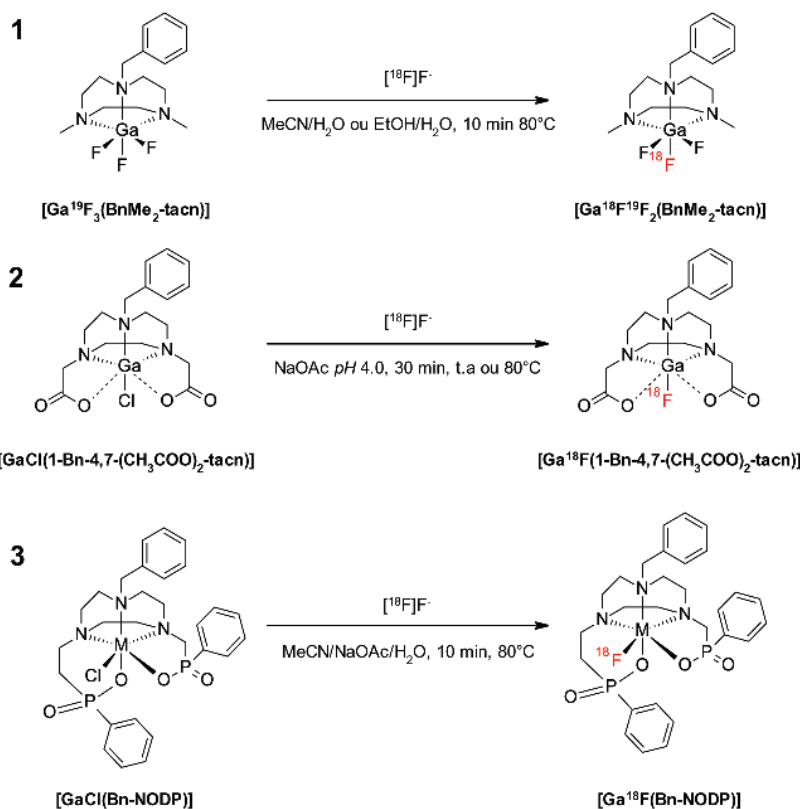
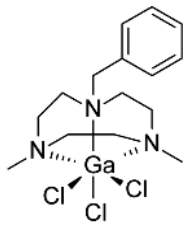
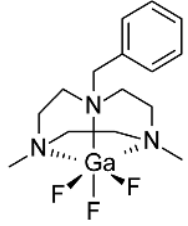
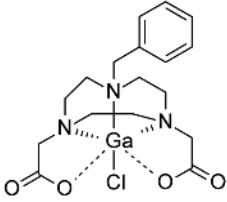
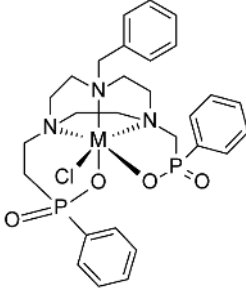
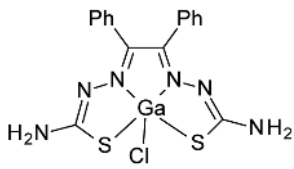
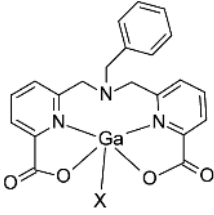


Figure 11 - Radiosyntheses respectives de : (1) [Ga¹⁸F¹⁹F₂(BnMe₂-tacn)] par échange isotopique, (2) [Ga¹⁸F(1-Bn-4,7-(CH₃COO)₂-tacn)] et (3) [Ga¹⁸F(Bn-NODP)] par échange Cl/¹⁸F [22–24].

radiofluoré formulé dans 10 % EtOH/PBS est stable 2 heures. Néanmoins, alors que cette radiofluoruration a été obtenue à la concentration réactionnelle de 2,6 μM, elle s'est avérée infructueuse en milieu 10 fois plus dilué ce que les auteurs expliquent par une possible réaction compétitive d'hydrolyse du précurseur trichloré. Dans une deuxième étude, les auteurs ont réalisé un échange isotopique à partir du précurseur trifluoré [GaF₃(BnMe₂-tacn)] à 80 °C en 10 minutes dans des

mélanges H₂O/MeCN ou H₂O/EtOH (25/75 v/v) à des concentrations nanomolaires de 270 et 27 nM, ce qui a conduit au même produit radiomarqué. Dans le mélange H₂O/MeCN, les rendements radiochimiques sont de 66 % et 37 % respectivement à ces concentrations et de 50 % dans le mélange H₂O/EtOH à 270 nM (figure 11) [22]. Toutefois, le radiomarquage par échange isotopique s'est révélé peu stable après 2 heures que ce soit dans le mélange réactionnel ou après

Tableau IV - Liste exhaustive des études de radiomarquage *via* Ga-¹⁸F [21–26].

Précurseur	Conditions réactionnelles	RCC ^(a) (%)	Stabilité ^(b)	Réf
[GaCl ₃ (BnMe ₂ -tacn)] 	[¹⁹ F]KF MeCN/H ₂ O 50/50, t.a. 30 min	30	Au moins 2 heures dans 10 % EtOH/PBS pH 7.2 (RCP 99 %)	[21]
[Ga ¹⁹ F ₃ (BnMe ₂ -tacn)]  (échange isotopique)	MeCN/H ₂ O 75/25, t.a. 80 min	8	≤ 2 heures dans 20 % EtOH/H ₂ O (RCP 88 %) ≤ 2 heures dans 10 % EtOH/HSA (RCP 83 %) ≤ 2 heures dans 10 % EtOH/PBS pH 7.4 (RCP 74 %)	[22]
	MeCN/H ₂ O 75/25, 80 °C 10 min	37 – 73		
	EtOH/H ₂ O 75/25, 80 °C 10 min	50 – 81		
[GaCl(1-Bn-4,7-(CH ₃ COO) ₂ -tacn)] 	NaOAc (pH 4.0), 80 °C 30 min	65 – 70	Au moins 4 heures dans 10 % EtOH/NaOAc pH 4.0 Au moins 3 heures dans 10 % EtOH/NaOAc pH 5.0 ≤ 20 minutes dans 10 % EtOH/PBS pH 7.5 ≤ 20 minutes dans HSA	[23]
	NaOAc (pH 4.0), t.a. 30 min	30		
[GaCl(Bn-NODP)] 	NaOAc/MeCN/H ₂ O 45/30/25, 80 °C 10 min	71	Au moins 3,5 heures dans 10 % EtOH/H ₂ O (RCP 94 %) Au moins 3,5 heures dans 10 % EtOH/PBS pH 7.5 (RCP 95 %)	[24]
[GaCl(bis(thiosemicarbazone))] 	K _{2,2,2} , K ₂ CO ₃ DMSO, 40 – 50 °C 30 min	1 – 8	Au moins 2 heures dans le milieu réactionnel	[25]
[GaCl(bis-picolinate)]  X = OH ou Cl	K _{2,2,2} , K ₂ CO ₃ H ₂ O/MeCN 7/93, 80 °C 30 min	2	Non étudié	[26]

^(a)RCC = Conversion radiochimique, ^(b)RCP = Pureté radiochimique.

formulation dans 10 % EtOH/HSA ou dans 10 % EtOH/PBS. Ce résultat surprenant n'est pas commenté par les auteurs.

Afin de s'affranchir des solvants organiques dans l'étape de radiomarquage, un autre complexant de structure similaire, incluant deux sous-unités acétates hydrophiles et anioniques permettant de former un complexe neutre, a été testé pour l'échange $\text{Cl}/^{18}\text{F}$ (figure 11) [23]. La radiofluoruration a été réalisée à une concentration de 210 nM dans un tampon acétate de sodium à pH 4.0 et a conduit à un rendement radiochimique de 65 % à 70 % à 80 °C en 30 minutes (ou 30 % à température ambiante en 30 minutes). Par ailleurs, la stabilité du radiocomplexe a été étudiée en fonction du pH : une stabilité satisfaisante a été obtenue jusqu'à pH 6 dans la formulation 10 % EtOH/PBS, mais une défluoruration a été mise en évidence à pH 7,5 dans des formulations PBS et HSA et a été attribuée par les auteurs à la présence des groupes carboxylates impliqués dans la coordination du gallium favorisant les mécanismes dissociatifs d'hydrolyse.

Un autre complexant similaire (Bn-NODP), dans lequel les deux bras carboxylates ont été remplacés par des groupes phosphinates, a été étudié pour augmenter la stabilité du complexe à pH physiologique [24]. Un échange $\text{Cl}/^{18}\text{F}$ à partir du complexe préformé $[\text{GaCl}(\text{Bn-NODP})]$ a été réalisé dans un mélange MeCN/tampon acétate/eau à 80 °C en 10 minutes (figure 11). Cela a permis d'obtenir des rendements radiochimiques de 71 % et 6 % pour des concentrations réactionnelles respectives de 1420 μM et de 142 μM et une meilleure stabilité du complexe dans les formulations 10 % EtOH/H₂O ou 10 % EtOH/PBS pH 7,5 (tableau IV). Un échange isotopique à partir du complexe préformé $[\text{GaF}(\text{Bn-NODP})]$ a aussi été réalisé dans des conditions similaires mais n'a pas abouti à une incorporation du fluor-18. Ainsi, cette étude montre qu'il est nécessaire de moduler finement les propriétés stériques et électroniques des complexants pour aboutir à des stabilités compatibles avec une utilisation clinique de cette famille de radiotraceurs au gallium-fluor.

Par la suite, deux autres familles de composés dianioniques ont été proposées pour complexer les espèces pseudo-métalliques GaX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{NO}_3, \text{F}$). Une série de complexes de gallium formés avec des thiosemicarbazones a été étudiée par Venkatachalam *et al.* [25]. Dans cette étude, il a été montré que les précurseurs gallium-nitrate sont meilleurs que les précurseurs gallium-chlorure pour obtenir la radiofluoruration qui procède selon un mécanisme d'échange anionique $\text{Cl}/^{18}\text{F}$ ou $\text{NO}_3/^{18}\text{F}$ respectivement. La radiofluoruration est réalisée en milieu organique DMSO et nécessite l'utilisation de fluor-18 préalablement activé (séchage azéotropique et cryptand Kryptofix) pour obtenir un taux d'incorporation faible, de 1 % à 8 %, et avec un produit stable 2 heures dans le milieu réactionnel. Enfin, plus récemment encore, le radiomarquage de complexes de gallium formés avec des composés linéaires dérivés d'acides picoliniques $[\text{GaCl}(\text{bis-picolinate})]$ a été étudié sur la base de l'échange d'halogènes $\text{Cl}/^{18}\text{F}$ [26]. Malgré l'observation de la fluoruration en chimie froide, le radiomarquage effectué à 80 °C pendant 30 minutes dans un milieu H₂O/MeCN 7/93 à pH 4 et avec du fluor-18 activé (séchage azéotropique) n'a abouti qu'à un faible taux d'incorporation de fluor-18 de 2 %.

Les résultats des radiomarquages gallium-fluor restent à ce jour mitigés en termes de rendement radiochimique et de stabilité (tableau IV), et ces premières études montrent que la recherche d'un complexant optimal, permettant la radiofluoruration dans des conditions réactionnelles adéquates

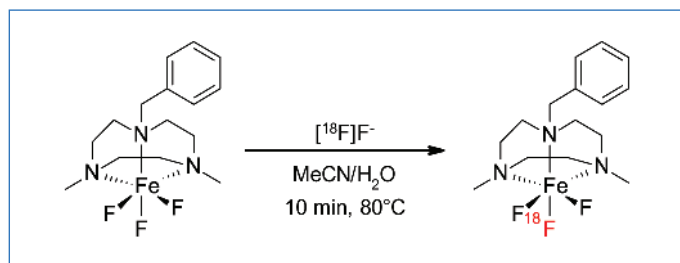


Figure 12 - Radiomarquage du complexe préformé $[\text{FeF}_3(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$ par échange isotopique $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ [27].

pouvant être appliquées à des biomolécules (milieux aqueux, température et pH proches des conditions physiologiques) reste un défi à relever.

Liaison fer-fluor

L'énergie de la liaison fer-fluor est importante (tableau III) de sorte que la coordination du FeF_3 est apparue comme une autre alternative à la méthodologie de radiofluoruration par coordination. Par ailleurs, le Ga(III) et le Fe(III) ont deux rayons ioniques proches de 0,62 Å et 0,65 Å respectivement, une charge identique et une configuration électronique comparable, de sorte que leurs chimies de coordination sont similaires. Aussi, l'équipe de Reid a-t-elle montré que la radiofluoruration du complexe préformé $[\text{FeF}_3(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$, analogue à celui qu'il avait développé pour le gallium-fluor, était possible par échange isotopique dans des conditions similaires à celles qui avaient été appliquées précédemment sur le complexe analogue formé avec GaF_3 (milieu H₂O/MeCN) (figure 12) [27]. Dans le cas du Fe(III), le rendement radiochimique est de 6 % à température ambiante en 10 min, pouvant être augmenté à 44 % en chauffant à 80 °C pour une solution de concentration de 2,6 μM . À 80 °C, le radiomarquage est également obtenu pour des solutions plus diluées, de 240 à 24 nM, avec des rendements de 40 % et 13 % respectivement. Par ailleurs, le radiocomplexe s'est avéré stable au moins 2 heures dans différentes formulations EtOH/H₂O, PBS ou HSA.

L'équipe de Reid a également utilisé leur dernier complexant (Bn-NODP) pour le radiomarquage Fe-F [24]. Pour cela, le complexe préformé $[\text{FeCl}(\text{Bn-NODP})]$ a été radiomarqué par échange $\text{Cl}/^{18}\text{F}$ dans des conditions similaires au radiomarquage Ga-F (80 °C, 10 min). Le tampon acétate et l'acétonitrile ont été remplacés par de l'éthanol pour améliorer la solubilité du complexe. Les rendements obtenus étaient de 83 % et de 77 % pour des concentrations réactionnelles respectives de 1510 μM et 151 μM . La stabilité du radiocomplexe est néanmoins moins satisfaisante par rapport à celle obtenue *via* le radiomarquage Ga-F puisqu'une défluoruration est observée après une heure dans les formulations 10 % EtOH/H₂O et 10 % EtOH/PBS pH 7,5.

Comme auparavant pour les études menées sur les complexes de Ga-F, ces résultats préliminaires sont à poursuivre pour démontrer la pertinence du radiomarquage fer-fluor.

Liaison indium-fluor

Venkatachalam *et al.* a étudié un échange $\text{Cl}/^{18}\text{F}$ à partir de complexes préformés indium thiosemicarbazone caractérisé par RMN et diffraction RX (figure 13) [28]. Ces premiers résultats impliquant la création d'une liaison $\text{In-}^{18}\text{F}$ sont cependant quelque peu décevants puisque les rendements radiochimiques décrits sont inférieurs à 15 % malgré des conditions

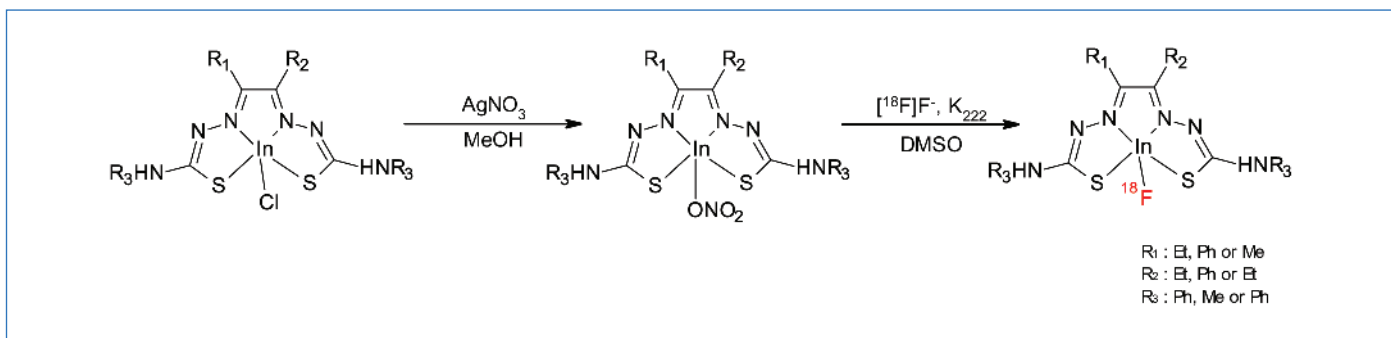


Figure 13 - Radiomarquage de complexes préformés indium thiosemicarbones par échange Cl/ ^{18}F [28].

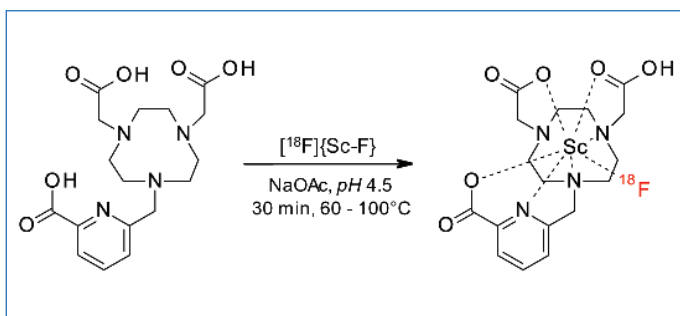


Figure 14 - Radiomarquage par complexation de Sc^{-18}F avec le complexant mpatcn [29].

réactionnelles favorables (activation du fluor-18 et milieu anhydre).

Liaison scandium-fluor

L'équipe de Boros a obtenu le radiocomplexe anionique $[\text{Sc}^{18}\text{F}(\text{mpatcn})]^-$ en mettant en évidence pour la première fois la capacité à créer une liaison Sc^{-18}F en milieu aqueux (NaOAc pH 4,5) [29]. Le ligand mpatcn mis en présence de l'espèce préformée $[\text{F}^{18}]\{\text{Sc-F}\}$ a permis d'obtenir en 30 minutes le radiocomplexe avec des rendements radiochimiques dépendant de la température (20 % à 60 °C, 62 % à 80 °C, 89 % à 100 °C) à pH 4,5 sans ajout de solvant organique. Le radiocomplexe $[\text{Sc}^{18}\text{F}(\text{mpatcn})]^-$ conjugué à un peptide s'avère stable en termes de défluorination au moins 4 heures (figure 14).

Vers une utilisation clinique

Le fluor-18 demeure le radionucléide le plus adapté pour le radiomarquage des traceurs pour l'imagerie TEP. Avec l'avènement des thérapies ciblées, il devient crucial de disposer de biomolécules marquées au fluor-18 pour les utiliser en tant qu'agents compagnons pour sélectionner et suivre l'efficacité des traitements. Bien que la chimie du fluor « froid » (avec l'isotope naturel ^{19}F) soit particulièrement développée dans l'industrie pharmaceutique, la radiochimie du fluor a connu une expansion significative seulement à partir des années 2010. Les radiotraceurs actuellement sur le marché reflètent cette évolution, la majorité étant radiosynthésisés *via* la méthode de création d'une liaison carbone-18fluor par substitution nucléophile. Néanmoins, les nouvelles méthodes présentées dans cette revue, basée notamment sur la création des liaisons hétéroatome-18fluor ou métal-18fluor, offrent la possibilité de travailler dans des conditions plus douces et donc plus compatibles avec le marquage de biomolécules sensibles à la dénaturation. Ces nouvelles méthodes sont pour

la plupart développées pour des radiomarquages manuels et, à terme, il sera impératif de les automatiser pour envisager une production industrielle.

[1] Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN). *Enquêtes nationales (2013 à 2022)*, CNP MN, https://www.cnp-mn.fr/sfmn-accueil/enquete_nationale_annuelle/ (consulté le 11/02/2024).

[2] *Déploiement d'une TEP-IRM à Strasbourg : un nouvel équipement de pointe pour le Grand Est*, Unicancer, <https://www.unicancer.fr/fr/actualite/deploiement-dune-tep-irm-a-strasbourg-un-nouvel-equipement-de-pointe-pour-le-grand-est/> (consulté le 11/02/24).

[3] *FDA-Approved PET Radiopharmaceuticals*. Radio Rx. <http://www.radiopharmaceuticals.info/pet-radiopharmaceuticals.html> (consulté le 29/01/24).

[4] R. Halder, T. Ritter, ^{18}F -Fluorination: Challenge and Opportunity for Organic Chemists, *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*(20), 13873-13884, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01474>

[5] T. Koivula, J. Simecek, J. Jalomäki, K. Helariutta, Airaksinen, A. J. A Comparative Study on the Effect of Solvent on Nucleophilic Fluorination with $[\text{F}^{18}]$ Fluoride: Protic Solvents as Co-Solvents in $\text{S}_{\text{N}}2$ and $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ Reactions, *Radiochimica Acta*, **2011**, *99*(5), p. 293-300, <https://doi.org/10.1524/ract.2011.1820>

[6] K. Zhang, W. Feng, Z. Mou, J. Chen, X. Tang, Z. Li, ^{18}F -Labeling Chemistry in Aqueous Media, *Chemistry – A European Journal*, **2023**, *29*(37), e202300248, <https://doi.org/10.1002/chem.202300248>

[7] K.R. Scroggie, M.V. Perkins, J.M. Chalker, Reaction of $[\text{F}^{18}]$ Fluoride at Heteroatoms and Metals for Imaging of Peptides and Proteins by Positron Emission Tomography, *Front. Chem.*, **2021**, *9*, 687678, <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.687678>

[8] Y.-R. Luo, *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC Press: Boca Raton, **2007**.

[9] L. Gower-Fry *et al.*, Recent Advances in the Clinical Translation of Silicon Fluoride Acceptor (SiFA) ^{18}F -Radiopharmaceuticals, *Pharmaceuticals*, **2021**, *14*(7), 701, <https://doi.org/10.3390/ph14070701>

[10] A. Wurzer *et al.*, Automated Synthesis of $[\text{F}^{18}]$ Ga-rhPSMA-7/ -7.3: Results, Quality Control and Experience from More than 200 Routine Productions, *EJNMMI Radiopharm. Chem.*, **2021**, *6*(1), p. 4, <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00120-5>

[11] S. Piron, J. Verhoeven, C. Vanhove, F. De Vos, Recent Advancements in ^{18}F -Labeled PSMA Targeting PET Radiopharmaceuticals, *Nucl. Med. Biol.*, **2022**, *106-107*, p. 29-51, <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2021.12.005>

[12] Z. Liu *et al.*, D. M. An Organotrifluoroborate for Broadly Applicable One-Step ^{18}F -Labeling, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2014**, *53*(44), 11876-11880, <https://doi.org/10.1002/anie.201406258>

[13] S. Otaru *et al.*, Development of $[\text{F}^{18}]$ AmBF₃ Tetrazine for Radiolabeling of Peptides: Preclinical Evaluation and PET Imaging of $[\text{F}^{18}]$ AmBF₃-PEG7-Tyr3-Octreotide in an AR42J Pancreatic Carcinoma Model, *Bioconjugate Chem.*, **2022**, *33*(7), p. 1393-1404, <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.2c00231>

[14] A.R. Studenov, M.J. Adam, J.S. Wilson, T.J. Ruth, New Radiolabeling Chemistry: Synthesis of Phosphorus- $[\text{F}^{18}]$ Fluorine Compounds, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2005**, *48*(7), p. 497-500, <https://doi.org/10.1002/jlcr.946>

[15] H. Hong *et al.*, Rapid One-Step ^{18}F -Radiolabeling of Biomolecules in Aqueous Media by Organophosphine Fluoride Acceptors, *Nat. Commun.*, **2019**, *10*(1), p. 989, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08953-0>

[16] J.A.H. Inkster *et al.*, Sulfonyl Fluoride-Based Prosthetic Compounds as Potential ^{18}F Labelling Agents, *Chem. - Eur. J.*, **2012**, *18*(35), p. 11079-11087, <https://doi.org/10.1002/chem.201103450>

[17] Q. Zheng *et al.*, Sulfur $[\text{F}^{18}]$ Fluoride Exchange Click Chemistry Enabled Ultrafast Late-Stage Radiosynthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, <https://doi.org/10.1021/jacs.0c09306>

[18] C. Fersing *et al.*, Comprehensive Review of Non-Covalent Radiofluorination Approaches Using Aluminum [¹⁸F]Fluoride: Will [¹⁸F]AlF Replace ⁶⁸Ga for Metal Chelate Labeling? *Molecules*, **2019**, *24*(16), p. 2866, <https://doi.org/10.3390/molecules24162866>

[19] S.J. Archibald, L. Allott, The Aluminium-¹⁸F Fluoride Revolution: Simple Radiochemistry with a Big Impact for Radiolabelled Biomolecules, *EJNMMI Radiopharm. Chem.*, **2021**, *6*(1), p. 30, <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00141-0>

[20] S. Schmitt, E. Moreau, Radiochemistry with {Al¹⁸F}₂⁺: Current Status and Optimization Perspectives for Efficient Radiofluorination by Complexation, *Coord. Chem. Rev.*, **2023**, *480*, 215028, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215028>

[21] R. Bhalla *et al.*, Triaza-Macrocyclic Complexes of Aluminium, Gallium and Indium Halides: Fast ¹⁸F and ¹⁹F Incorporation via Halide Exchange under Mild Conditions in Aqueous Solution, *Chem. Sci.*, **2014**, *5*(1), p. 381-391, <https://doi.org/10.1039/C3SC52104D>

[22] F.M. Monzittu *et al.*, Rapid Aqueous Late-Stage Radiolabelling of [GaF₃(BnMe₂-Tacn)] by ¹⁸F/¹⁹F Isotopic Exchange: Towards New PET Imaging Probes, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2018**, *57*(22), p. 6658-6661, <https://doi.org/10.1002/anie.201802446>

[23] R. Bhalla *et al.*, Radiofluorination of a Pre-Formed Gallium(III) Aza-Macrocyclic Complex: Towards Next-Generation Positron Emission Tomography (PET) Imaging Agents, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*(12), p. 4688-4694, <https://doi.org/10.1002/chem.201405812>

[24] D.E. Runacres *et al.*, Synthesis, Characterization, and Computational Studies on Gallium(III) and Iron(III) Complexes with a Pentadentate Macrocyclic Bis-Phosphinate Chelator and Their Investigation As Molecular Scaffolds for ¹⁸F Binding, *Inorg. Chem.*, **2023**, *62*(50), 20844-20857, <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.3c03135>

[25] T.K. Venkatachalam *et al.*, Synthesis of ¹⁸F-Radiolabeled Diphenyl Gallium Dithiosemicarbazone Using a Novel Halogen Exchange Method and in Vivo Biodistribution, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **2019**, *62*(7), p. 321-331, <https://doi.org/10.1002/jlcr.3746>

[26] H. Koay, M.B. Haskali, P.D. Roselt, J. M. White, P. S. Donnelly, Gallium Fluoride Complexes with Acyclic Bispicolinic Ligands as Potential New Fluorine-18 Labelled Imaging Agents. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2020**, *2020*(35), p. 3378-3386. <https://doi.org/10.1002/ejic.202000547>

[27] P.J. Blower *et al.*, Exploring Transition Metal Fluoride Chelates – Synthesis, Properties and Prospects towards Potential PET Probes, *Dalton Trans.*, **2019**, *48*(20), p. 6767-6776, <https://doi.org/10.1039/C8DT03696A>

[28] T.K. Venkatachalam *et al.*, Synthesis and Characterisation of Indium(III) Bis-Thiosemicarbazone Complexes: ¹⁸F Incorporation for PET Imaging, *Aust. J. Chem.*, **2019**, *72*(5), p. 383-391, <https://doi.org/10.1071/CH18559>

[29] J.N. Whetter, B.A. Vaughn, A.J. Koller, E. Boros, An Unusual Pair: Facile Formation and In Vivo Validation of Robust Sc-¹⁸F Ternary Complexes for Molecular Imaging, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2021**, <https://doi.org/10.1002/anie.202114203>

Carine SAN*, doctorante, **Fabienne DIOURY**, Ingénieur de Recherche, **Marc PORT**, Professeur, (Chaire « industries chimiques et pharmaceutiques »).

Équipe « Chimie moléculaire », Laboratoire de Génomique, Bioinformatique et Chimie Moléculaire (EA 7528), Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris.

* carine.san@lecnam.net



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

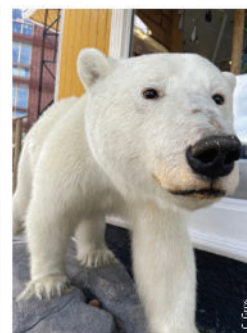
1st Åsgard Horizon French-Norwegian Inorganic and Materials Chemistry Symposium



Ambassade de Norvège
Paris



https://new.societechimiquedefrance.fr/sections_regionales/bourgogne-franche-comte/



The Research
Council of Norway

Dijon, France - 2024, May, 30th-31st



Claude.Gros@u-bourgogne.fr, chairman
or **abhik.ghosh@uit.no**, chairman
Phone: 33 (0)3 80 39 61 12
ICMUB - UMR CNRS 6302
9 avenue Alain Savary
21000 DIJON - FRANCE