

Les molécules marquées au fluor-18

Synthèse et application en imagerie médicale

Frédéric Dollé, Cécile Perrio, Louisa Barré, Marie-Claire Lasne et Didier Le Bars

Résumé

La tomographie par émission de positons (TEP) est l'une des techniques d'imagerie médicale les plus performantes disponibles actuellement. Son développement est lié à celui de molécules marquées par un atome émetteur de positons (β^+). Parmi ceux-ci, le fluor-18, produit à l'aide d'un cyclotron, est un radionucléide de choix en raison de sa durée de vie relativement longue (109,8 min) et de l'énergie relativement faible du positon émis. Sous forme électrophile ($[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ ou réactifs dérivés), le fluor-18 substitue généralement un hydrogène ou un métal porté par un carbone vinylique ou aromatique. La présence de l'isotope stable (fluor-19) dans les radiotraceurs synthétisés limite leur utilisation en imagerie médicale. La forme nucléophile (monofluorure alcalin, le plus souvent $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}$), obtenue par irradiation d'eau enrichie, est très utilisée, essentiellement dans des réactions de substitutions aliphatiques ou (hétéro)aromatiques, pour la synthèse de radiotraceurs à haute activité spécifique. Plusieurs exemples de ces traceurs radiofluorés utilisés en TEP sont présentés, ainsi que quelques unes de leurs applications *in vivo* chez l'Homme.

Mots-clés

Fluor-18, radiotraceur, positon, radiosynthèse, imagerie médicale, tomographie.

Abstract

Fluorine-18-labelled molecules: synthesis and application in medical imaging

Positron emission tomography (PET) is one of the more powerful available techniques for medical imaging. It relies on the use of molecules labelled with a positron emitter (β^+). Among those emitters, fluorine-18, available from a cyclotron, is a radionuclide of choice because of its relatively long-half-life (109.8 min) and the relatively low energy of the emitted-positron. The electrophilic form of fluorine-18 ($[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ or reagents derived from $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$) is mainly used for hydrogen or metal substitutions on aromatic or vinylic carbons. The presence of the stable isotope (fluorine-19) in the radiotracers limits their use in medical imaging. The nucleophilic form of fluorine-18 (alkaline monofluoride, $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}$, the most used), obtained from irradiation of enriched water, is widely used in aliphatic and (hetero)aromatic substitutions for the synthesis of radiotracers with high specific radioactivity. Some examples of radiofluorinated tracers used in PET are presented, as well as some of their *in vivo* applications in human.

Keywords

Fluorine-18, radiotracer, positron, radiosynthesis, medical imaging, tomography.

Le fluor-18 est actuellement le radio-isotope émetteur de positons* de choix pour le développement de radiopharmaceutiques* pour l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP), et le fort accroissement de l'utilisation du 2- $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-2-désoxy-D-glucose}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) en oncologie clinique en est l'une des meilleures illustrations. La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle non invasive à haute résolution et sensibilité qui permet de quantifier des processus biologiques et pharmacologiques spécifiques chez l'Homme. Elle constitue la technologie d'imagerie la plus avancée disponible actuellement pour étudier *in vivo* des interactions moléculaires, et représente la méthode de choix pour déterminer la distribution, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique d'un composé. Son développement est directement lié à la possibilité de disposer d'une structure moléculaire appropriée, marquée avec un atome émetteur de positon comme le fluor-18 (un radiotraceur).

Au cours de la dernière décennie, un nombre important d'articles a été publié concernant l'utilisation du fluor-18 pour la synthèse de nouveaux radiotraceurs et leurs études *in vivo*, en particulier chez

l'Homme. Les raisons d'un tel intérêt pour le fluor-18 sont liées aux propriétés physiques et nucléaires de ce radio-isotope (tableau I). Sa période (d'environ deux heures) et sa décroissance principalement en positon (97 %) de faible énergie (635 keV maximum) et de court parcours* linéaire moyen dans les tissus (2,3 mm) sont particulièrement avantageuses en terme de résolution et de dosimétrie. Le fluor-18 peut être produit de façon fiable et routinière à l'échelle de plusieurs curies* (plusieurs GBq*), et grâce à sa période suffisamment longue, un radiopharmaceutique marqué au fluor-18 peut être utilisé dans des services de médecine nucléaire situés en dehors de son site de production.

Tableau I - Propriétés des atomes émetteurs de positons usuels.

Isotope	Demi-vie ($t_{1/2}$)	Radioactivité spécifique (GBq/mol)	Émission β^+ (%)	Énergie cinétique maximale du β^+ (keV)	Parcours moyen dans l'eau (mm)
^{15}O	2,07 min	$3,4 \cdot 10^{12}$	99,9	1723	8,20
^{13}N	9,96 min	$6,9 \cdot 10^{11}$	100,0	1190	5,39
^{11}C	20,4 min	$3,4 \cdot 10^{11}$	99,8	961	4,11
^{18}F	109,8 min	$6,3 \cdot 10^{10}$	96,9	635	2,39

Le fluor-18 a été utilisé pour le marquage de nombreuses molécules d'intérêt biologique relativement simples ou complexes [1-2], incluant des macromolécules de haut poids moléculaire telles que des peptides, protéines ou oligonucléotides [3-5]. La chimie du fluor-18 présente toutefois plusieurs difficultés. Tout d'abord, le marquage isotopique est théoriquement limité à des molécules possédant déjà dans leur structure un atome de fluor (seule près d'une molécule d'intérêt thérapeutique sur trois en possède un). Il est alors possible de substituer, par un fluor, l'un des atomes d'une molécule non fluorée initialement, bonne candidate à des études par TEP. Dans ce cas, les propriétés biologiques de cette nouvelle molécule devront être vérifiées, l'introduction de cet atome de fluor entraînant très souvent des modifications des propriétés physiques et, par conséquent, biologiques de la molécule initiale. Ensuite, les radiosynthèses sont soumises aux contraintes liées à la radioactivité (radioprotection), à la demi-vie* courte du radio-isotope (« chimie rapide ») et, parfois, à la nécessité d'obtenir le radiopharmaceutique avec une haute radioactivité spécifique* (« chimie à l'état de traces »). L'ensemble de la synthèse, incluant la purification finale (le plus souvent par chromatographie liquide haute performance) et la formulation du radiopharmaceutique (pour une administration majoritairement par voie intraveineuse), doit être réalisé dans les délais les plus courts, nécessitant l'incorporation du radio-isotope le plus tardivement possible dans le schéma réactionnel. Même si certaines approches multi-étapes ont été décrites, la plupart des radiosynthèses de radiotraceurs ayant fait l'objet d'études *in vivo* chez l'Homme n'impliquent pas plus de deux étapes, dont la primordiale est celle de radiofluoruration. Grâce au développement de modules de synthèse totalement automatisés, ces radiosynthèses ont été optimisées en terme de temps de réalisation.

D'un point de vue chimique, les méthodes d'introduction d'un atome de fluor-18 dans une structure chimique font appel à des réactions de fluoruration soit électrophiles à partir du fluor moléculaire $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, soit nucléophiles à partir de l'ion fluorure $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ [1-2]. Ces méthodes de radiofluoruration sont discutées ci-après et illustrées par la radiosynthèse d'un ou plusieurs radiopharmaceutiques(s) validé(s) *in vivo* ou en cours de validation.

Synthèse de molécules marquées au fluor-18

Radiosynthèses utilisant le fluor-18 électrophile

Le fluor-18 « électrophile » est produit par irradiation de gaz néon enrichi en F_2 (2 %) selon la réaction nucléaire $[^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}]$, et est obtenu sous forme de $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ gazeux. Il est le plus souvent utilisé tel quel (réactif alors faiblement régiosélectif) ou transformé en acétyl $[^{18}\text{F}]$ hypofluorite ($\text{CH}_3\text{COO}[^{18}\text{F}]\text{F}$) moins réactif [1-2]. L'addition de gaz F_2 non marqué (entraîneur*) étant nécessaire lors de la production du radio-isotope, tous ces réactifs et *a fortiori* les produits de fluoruration sont obtenus avec une faible radioactivité spécifique (< 750 MBq/ μmol ou 20 mCi/ μmol). En conséquence, ces réactifs ne sont utilisés que pour la radiosynthèse de composés ne nécessitant pas une haute radioactivité spécifique, et ne présentant pas de toxicité aux doses injectées.

Les radiofluorations électrophiles exigent des structures électroniquement enrichies et correspondent le plus souvent à des fluorations de dérivés vinyliques ou aromatiques, ainsi qu'à des fluorodémétallations *via* des dérivés stannylés (cf. par exemple [6]). Les rendements radiochimiques* maximum sont limités à 50 % (dans le difluor $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, un seul des deux atomes de fluor est marqué et est incorporé dans le réactif ou le produit). La radiofluoration électrophile, délicate à mettre en œuvre, a été la première méthode utilisée pour préparer le 2- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-2-désoxy-D-glucose ou $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. Elle reste actuellement la méthode de choix pour la préparation de la $[^{18}\text{F}]$ fluoro-L-DOPA (figure 1) [6-7].

Radiosynthèses utilisant le fluor-18 nucléophile

Le fluor-18 « nucléophile » est produit le plus souvent par irradiation d'une cible d'eau enrichie en oxygène-18 (> 95 %) selon la réaction nucléaire $[^{18}\text{O}(n,p)^{18}\text{F}]$. Il est obtenu sous forme d'anion fluorure $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ en solution aqueuse avec une radioactivité spécifique élevée (> 185 GBq/ μmol). L'anion fluorure-18 ainsi obtenu, et dont le contre-cation est contrôlé par addition de carbonate de potassium, est transformé en

Glossaire

Les mots indexés dans le glossaire sont repérés par un * lors de leur première citation dans le texte.

Becquerel (Bq) : correspond à une désintégration par seconde (dps). C'est l'unité de radioactivité du Système International (SI).

Curie : 1 Ci est égal au nombre de désintégrations par seconde (dps) pour 1 g de radium (1 Ci = $3,70 \cdot 10^{10}$ Bq).

Demi-vie ou période d'un radionucléide ($t_{1/2}$) : temps pour lequel la moitié des atomes initiaux disparaissent. La désintégration suit une cinétique du 1^{er} ordre. $t_{1/2} = \text{Ln}2/\lambda = 0,693/\lambda$ (où λ représente la constante de désintégration du radionucléide).

Entraîneur (en anglais : « carrier ») : isotope stable ajouté volontairement ou non au milieu réactionnel.

Libre parcours moyen : distance moyenne parcourue par le positon lors de la désintégration du radionucléide.

Positron (en anglais : « positron ») : nom donné à l'anti-électron, ou électron positif.

Radioactivité spécifique (RAS) : nombre de désintégrations par unité de temps (en Ci ou en Bq) et par mole d'un composé marqué donné. La radioactivité spécifique maximale est atteinte lorsque le radionucléide est pur. La RAS est liée à la période du radionu-

cléide. Pour une mole du radionucléide considéré, elle est égale à N fois $\text{Ln}2/t_{1/2}$ (en Bq si $t_{1/2}$ est exprimé en secondes), où N est le nombre d'Avogadro ($6,023 \cdot 10^{23}$) et $t_{1/2}$ la période du radionucléide considéré.

Radiopharmaceutique : abrégé de « médicament radiopharmaceutique » désignant tout médicament qui contient un ou plusieurs isotopes radioactifs (radionucléides) incorporés à des fins médicales.

Rendement radiochimique : pour une réaction de marquage, fraction, exprimée en pourcent, de l'activité d'un radionucléide déterminé présent à l'origine de la réaction chimique et incorporée au final dans la molécule marquée. Le rendement radiochimique peut être corrigé de la décroissance de ce radionucléide pendant le temps de marquage ou non (dans ce cas, il est précisé : rendement radiochimique en fin de synthèse).

Tomographie (du grec *tomé* : coupe, et ainsi : représentation en coupes) : technique radiologique qui consiste à reconstruire le volume d'un objet (le corps humain dans le cas de l'imagerie médicale) à partir d'une série de mesures déportées à l'extérieur de l'objet.

espèce nucléophile par élimination de l'eau. Un cryptand (Kryptofix-222) est souvent ajouté afin de renforcer la nucléophilie du fluorure « nu » [8]. L'étape de dessiccation peut être évitée en utilisant un liquide ionique comme milieu réactionnel de fluoration [9]. Les substitutions nucléophiles sont réalisées dans un solvant polaire aprotique (DMSO ou acétonitrile le plus souvent), sous chauffage conventionnel à des températures de 120 à 150 °C ou sous activation micro-ondes (100 W) pendant un temps court (1-2 min). Les rendements radiochimiques sont très dépendants des substrats de départ [1-2].

La plupart des radiopharmaceutiques marqués au fluor-18 ont été synthétisés par substitution nucléophile en série aliphatique et série *homoaromatique*. En série aliphatique, la réaction de substitution est habituellement réalisée à partir de dérivés halogénés ou de sulfonates (mésylate, tosylate, nosylate ou triflate). La radiosynthèse du [¹⁸F]FDG constitue l'exemple le plus connu [8]. Le [¹⁸F]fluoromisonidazole ([¹⁸F]FMISO) [10] et la [¹⁸F]fluorothymidine ([¹⁸F]FLT) [11-12] sont synthétisés selon cette même voie (figure 2). Les réactions de substitution en série *homoaromatique* nécessitent des noyaux aromatiques porteurs d'un substituant très électroattracteur (e.g. un groupe nitro-, cyano- ou acyl) placé en *para* (ou éventuellement en *ortho*) du groupe partant (e.g. un halogène, un nitro- ou un triméthylammonium) [13-15]. La radiosynthèse du [¹⁸F]MPPF a été choisie comme exemple représentatif de cette réaction (figure 3) [13]. Les substitutions nucléophiles aromatiques avec l'anion [¹⁸F]fluorure ont récemment été étendues aux structures pyridiniques [16]. Comme pour les radiofluorations nucléophiles aliphatiques, seul un bon groupe partant est en général nécessaire (un halogène, ou mieux un groupe nitro- ou triméthylammonium). La présence d'un substituant très électroattracteur, activant l'hétérocycle, n'est recommandée que dans le cas d'une fluoration en position *mé*ta. La radiosynthèse du [¹⁸F]F-A-85380 [17] illustre cette réaction (figure 4).

Les structures chimiques bioactives complexes de haut poids moléculaire, telles que les oligonucléotides, les peptides et les protéines, sont de plus en plus proposées comme radiopharmaceutiques et leurs applications semblent très prometteuses [18-20]. Le radiomarquage de ces macromolécules est le plus souvent réalisé par conjugaison d'un réactif marqué au fluor-18, avec une fonction choisie de la macromolécule. Cette stratégie présente l'avantage de permettre d'utiliser des conditions drastiques pour la préparation du réactif marqué, la conjugaison de ce dernier à la macromolécule pouvant être ensuite réalisée dans des conditions douces pour préserver son intégrité.

Plusieurs réactifs marqués au fluor-18 sont décrits dans la littérature (figure 5), comme le *N*-4-[¹⁸F]fluorobenzoate de succinimide ([¹⁸F]SFB) [21] (marquage des macromolécules de type peptidique ou protéique par couplage de la fonction

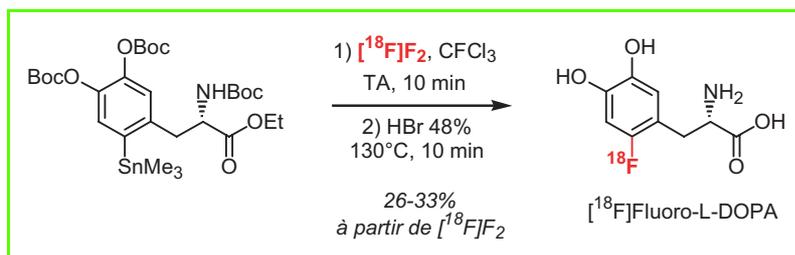


Figure 1 - Radiofluoration électrophile.

La fluoro-L-DOPA permet la mesure du stockage, de la dégradation et du turnover de la dopamine intracérébrale. La dopamine joue un rôle important dans le contrôle du mouvement (maladie de Parkinson), dans la psychose et la schizophrénie.

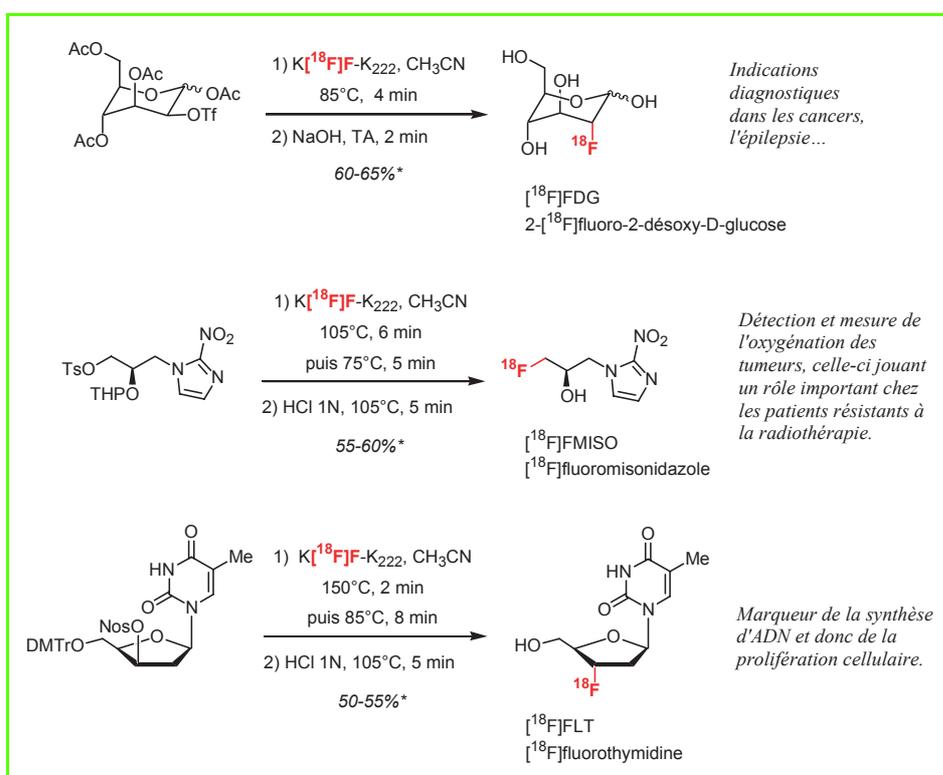


Figure 2 - Radiofluorations nucléophiles aliphatiques.

* : rendement radiochimique calculé à partir de K[¹⁸F]F et corrigé de la décroissance.

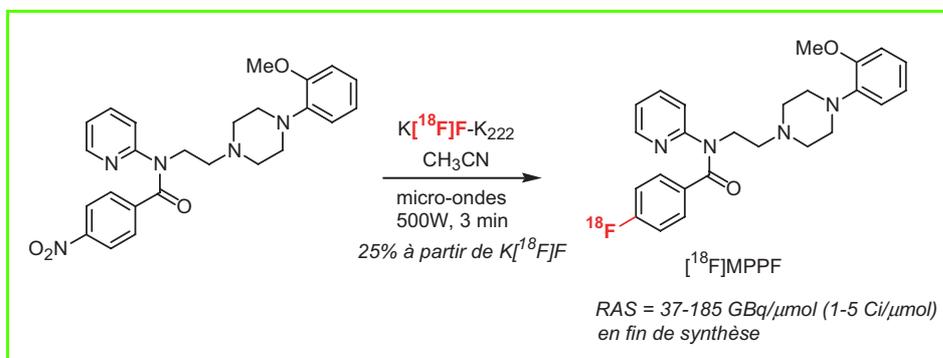


Figure 3 - Radiofluoration nucléophile *homoaromatique*.

Le MPPF est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques de sous-type 5-HT_{1A}. Il est utilisé pour étudier la distribution et la stabilité de ces récepteurs ainsi que leurs modifications en fonction des variations de sérotonine. Les récepteurs 5-HT_{1A} sont impliqués dans les pathologies neurodégénératives et psychiatriques.

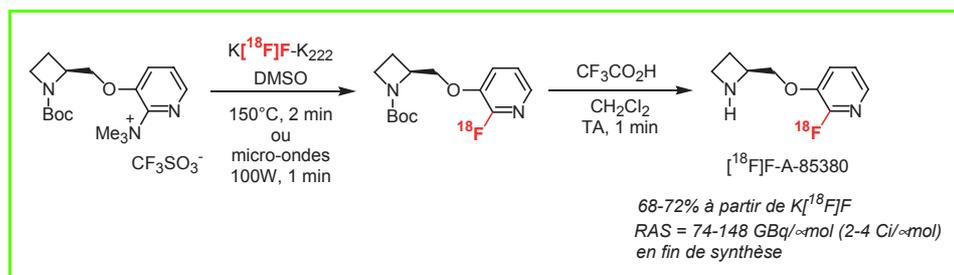


Figure 4 - Radiofluorination nucléophile hétéroaromatique.

Le F-A-85380 est un ligand destiné à l'étude des récepteurs nicotiques de sous-type $\alpha_4\beta_2$. Ces récepteurs sont impliqués dans les processus d'apprentissage et de mémoire, ceux-ci étant fortement affectés dans certaines pathologies (ex : maladie d'Alzheimer).

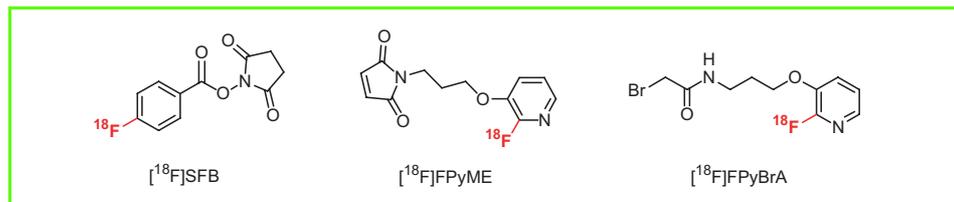


Figure 5 - Réactifs pour le marquage au fluor-18 de peptides, protéines et oligonucléotides.

amine d'un résidu aminoacide par exemple). Des réactifs, plus chimiosélectifs, ont également été préparés, comme la 1-[3-(2-[^{18}F]fluoro-pyridin-3-yloxy)-propyl]-pyrrole-2,5-dione ($[\text{F}^{18}]\text{FPyME}$) [22-23] (permettant l'alkylation d'une fonction thiol), ou le *N*-[3-(2-[^{18}F]fluoropyridin-3-yloxy)-propyl]-2-bromoacétamide ($[\text{F}^{18}]\text{FPyBrA}$) [5] (permettant l'alkylation de groupements phosphorothioates nécessaires à la radiosynthèse de structures oligonucléotidiques).

Application en imagerie médicale et/ou en biologie

Quelques caractéristiques de la tomographie par émission de positons (TEP)

Lors de sa désintégration radioactive, le fluor-18 émet un positon. Ainsi créé, le positon parcourt, dans la matière environnante, un chemin dépendant de son énergie cinétique initiale (parcours moyen). Quand sa quantité de mouvement devient quasiment nulle, l'ultime choc avec un électron produit une réaction d'annihilation où les deux particules en présence, électron et positon, disparaissent pour donner naissance à deux photons d'énergie égale (511 keV), émis à 180° l'un de l'autre. La TEP est basée sur la détection de ces deux rayonnements (figure 6). La rétroprojection de l'ensemble des lignes de coïncidence, issues des événements radioactifs, permet de reconstruire un volume 3D dont sont extraits les plans de coupe tomographiques du corps entier ou des organes étudiés (cerveau ou coeur, par exemple). Des modèles mathématiques complexes permettent ensuite de convertir les données brutes en données quantifiées, en débit, consommation de traceur, affinité et densité de récepteurs par exemple.

Le $[\text{F}^{18}]\text{FDG}$

Plus de neuf examens TEP sur dix utilisent le $[\text{F}^{18}]\text{FDG}$. Ce médicament radiopharmaceutique, le seul qui possède une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France, a été commercialisé à partir de 1998. Plusieurs laboratoires industriels de radiopharmacie sont en mesure de le délivrer tous les jours dans les services de médecine nucléaire équipés de caméra TEP. Ainsi, plusieurs dizaines de milliers d'examens utilisant le $[\text{F}^{18}]\text{FDG}$ ont été réalisés en France en 2005. Le principe d'un tel examen repose sur le fait que le $[\text{F}^{18}]\text{FDG}$ est transporté dans la cellule comme le glucose et est transformé en $[\text{F}^{18}]\text{FDG-6-phosphate}$. Toutefois, à la différence du glucose, et en raison de la présence du fluor en position 2, le $[\text{F}^{18}]\text{FDG-6-phosphate}$ n'est pas métabolisé et s'accumule dans la cellule à une vitesse proportionnelle à la captation du glucose.

La concentration intracellulaire du $[\text{F}^{18}]\text{FDG-6-phosphate}$ reflète donc directement le besoin énergétique de la cellule. L'imagerie TEP du $[\text{F}^{18}]\text{FDG}$ dans un organisme mettra en évidence toutes les zones présentant une variation du métabolisme glucidique, en particulier dans les tumeurs dont la consommation énergétique est exacerbée lors de la prolifération. Le $[\text{F}^{18}]\text{FDG}$ est aussi utilisé pour le diagnostic de cancers (poumon, intestin, voies aéro-digestives supérieures, lymphomes, mélanomes) et plus récemment, pour celui de l'épilepsie pharmacorésistante. La figure 7 présente deux images corps entier de la captation du $[\text{F}^{18}]\text{FDG}$ et met en évidence soit une tumeur isolée (a), soit une tumeur donnant lieu à des métastases (b). Cet examen permettra d'orienter le traitement du patient vers la chirurgie ou la radiothérapie couplée à une chimiothérapie.

Autres marqueurs de tumeurs

Le $[\text{F}^{18}]\text{FDG}$ n'est toutefois pas le marqueur de tumeur universel. Des acides aminés marqués qui s'incorporent dans

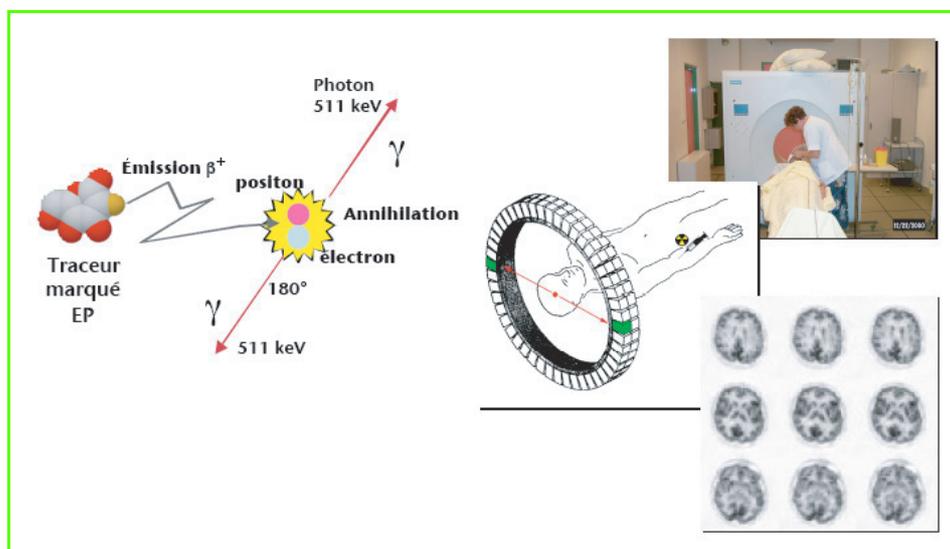


Figure 6 - Principe de la tomographie par émission de positons (TEP).

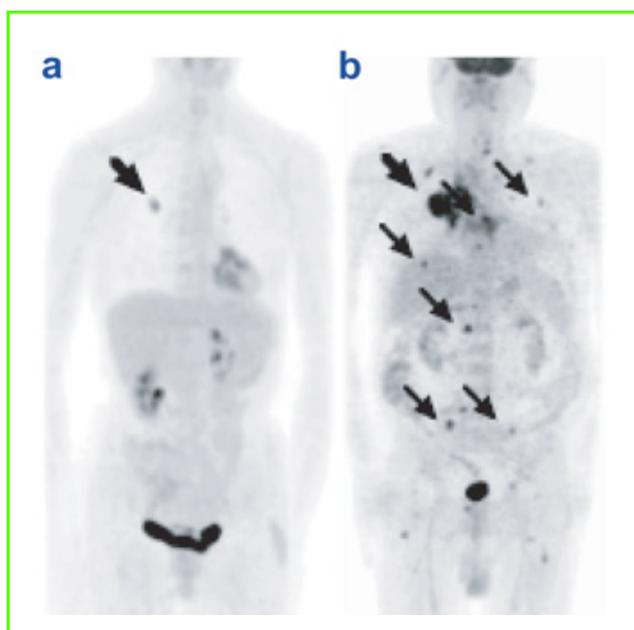


Figure 7 - Captation du $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ chez deux patients. L'image (a) met en évidence une tumeur isolée de petite taille et l'image (b) une tumeur plus large et ayant donné lieu à des métastases. On notera la fixation physiologique du $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ (cerveau, cœur, rein, foie, vessie). Crédit photo Cermep.

les protéines comme la $O\text{-}[^{18}\text{F}]\text{fluorométhyl-L-tyrosine}$ [24] (figure 8), des précurseurs de la membrane cellulaire comme la $[^{18}\text{F}]\text{fluorocholine}$ [25] (figure 8), ou des composés qui s'incorporent dans l'ADN comme la 3'-désoxy-3'- $[^{18}\text{F}]\text{fluorothymidine}$ [11] ($[^{18}\text{F}]\text{FLT}$, figure 2) peuvent lui être préférés. Ces traceurs présentent une meilleure spécificité tumorale que le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, en particulier dans les tumeurs cérébrales où le rapport de captation tumeur sur tissu environnant est minoré par la consommation glucidique physiologique des neurones. Par ailleurs, le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ présente de faux positifs dans certains cas (inflammation par exemple).

La $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-L-DOPA}$

L'un des points forts de la TEP est la possibilité d'imager, *in vivo* et de manière non invasive, la pharmacologie de la neurotransmission chez l'Homme ou l'animal. La variété des traceurs marqués au fluor-18 (ou au carbone-11) que propose la radiochimie des isotopes émetteurs de positons permet d'obtenir des informations pertinentes sur l'ensemble de la neurotransmission, sous son versant pré-synaptique (inhibiteurs ou substrats d'enzymes de synthèse de neuromédiateurs), post-synaptique (traceurs marqués permettant la différenciation des sous-types de récepteurs), et recapture de la fente synaptique vers le neurone pré-synaptique.

Une illustration de la mesure de la synthèse d'un neuromédiateur est fournie par les études du système dopaminergique avec la $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-L-DOPA}$. La L-DOPA est le substrat de l'enzyme de synthèse de la L-dopa-

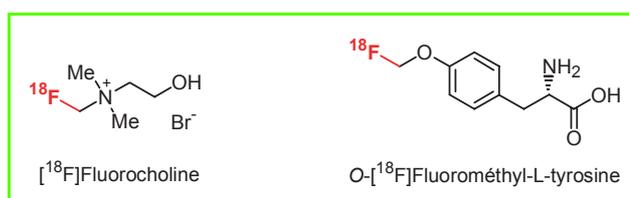


Figure 8 - Structures chimiques de la $O\text{-}[^{18}\text{F}]\text{fluorométhyl-L-tyrosine}$ et de la $[^{18}\text{F}]\text{fluorocholine}$.

mine, médiateur impliqué dans le contrôle du mouvement dans les structures centrales du cerveau (noyaux gris centraux). La $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-L-DOPA}$ suit la même voie enzymatique et permet donc de mesurer l'activité de synthèse de la dopamine. La déficience de cette biosynthèse se traduit par des pathologies telles que la maladie de Parkinson, dont l'imagerie TEP utilisant la $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-L-DOPA}$ met en évidence une diminution de fixation du traceur dans le striatum par suite de la diminution du nombre des cellules produisant la dopamine. L'un des traitements proposés pour cette maladie neurodégénérative est la greffe de cellules fœtales dans les noyaux gris centraux, de façon à récupérer une production satisfaisante du neuromédiateur. L'image TEP de la figure 9 montre une reprise de la synthèse de la dopamine chez le patient après greffe.

Conclusion

Malgré une chimie très dépendante du substrat et de la qualité du réactif radiofluoré, de nombreux traceurs marqués au fluor-18 sont maintenant accessibles pour des études TEP. Obtenus avec une radioactivité spécifique élevée, ils sont les seuls actuellement à permettre la visualisation et la quantification *in vivo* de récepteurs présents en très faibles quantités, particulièrement dans le cerveau. Ainsi, plusieurs systèmes de neurotransmission (sérotoninergique, dopaminergique, cholinergique) font l'objet d'études dynamiques approfondies, non réalisables par les autres techniques d'imagerie (imagerie par résonance magnétique et tomographie monophotonique par exemple). Toutefois, l'utilisation des radiotraceurs est limitée à la découverte des molécules présentant les propriétés appropriées à leur imagerie *in vivo* (affinité et sélectivité pour le récepteur, passage de barrières

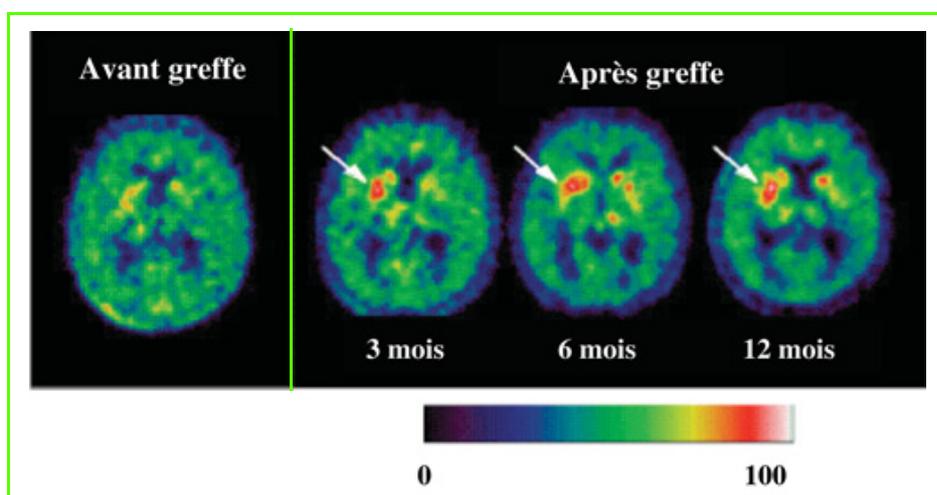


Figure 9 - Maladie de Parkinson : captation striatale* de la $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-L-DOPA}$ avant et après la greffe de cellules fœtales chez un malade en phase avancée de la maladie. Crédit photo SHFJ-CEA. * Captation striatale : quantité du traceur fixé dans (ou capté par) le striatum (région du cerveau).

biologiques...), et à celle de réactifs fluorés sélectifs et performants avec de nombreux substrats. L'avènement de nouvelles technologies (microfluidique [26], microréacteurs [27]) et le développement de sources de fluor électrophile ayant une radioactivité spécifique élevée [28] permettent d'envisager des avancées significatives dans la chimie du fluor-18.

Remerciements

Les auteurs remercient Fabienne Gourand², Françoise Hinnen¹, Bertrand Kuhnast¹, Dirk Roeda¹ et Frank Sobrio² pour leurs efficaces contributions.

Références

- [1] Lasne M.-C., Perrio C., Rouden J., Barré L., Roeda D., Dollé F., Crouzel C., Chemistry of β^+ -emitting compounds based on fluorine-18, *Topics in Current Chemistry*, W. Krause (ed.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, **2002**, 222, p. 201.
- [2] Welch M.J., Redvanly C.S., *Handbook of Radiopharmaceuticals. Radiochemistry and Applications*, M.J. Welch, C.S. Redvanly (eds), Wiley Interscience, **2003**, p. 1.
- [3] Okarvi S.M., Recent progress in fluorine-18 labelled peptide radiopharmaceuticals, *Eur. J. Nucl. Med.*, **2001**, 28, p. 929.
- [4] Wilbur D.S., Radiohalogenation of proteins: an overview of radionuclides, labeling methods and reagents for conjugate labelling, *Bioconj. Chem.*, **1992**, 3, p. 433.
- [5] Kuhnast B., Lagnel-de Bruin B., Hinnen F., Tavitian B., Dollé F., Design and synthesis of a new [¹⁸F]fluoropyridine-based haloacetamide reagent for the labeling of oligonucleotides: 2-Bromo-N-[3-(2-[¹⁸F]fluoro-pyridin-3-yloxy)-propyl]-acetamide, *Bioconj. Chem.*, **2004**, 15, p. 617.
- [6] Dollé F., Demphel S., Hinnen F., Fournier D., Vaufrey F., Crouzel C., 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA by radiofluorodestannylation: a short and simple synthesis of a new labelling precursor, *J. Labelled Comp. Radiopharm.*, **1998**, 41, p. 105.
- [7] Füchtner F., Angelberger P., Kvaternik H., Hammerschmidt F., Peric Simovc B., Steinbach J., Aspects of 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA preparation: precursor synthesis, preparative HPLC purification and determination of radiochemical purity, *Nucl. Med. Biol.*, **2002**, 29, p. 477.
- [8] Hamacher K., Coenen H.H., Stoecklin G., Efficient stereospecific synthesis of NCA 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution, *J. Nucl. Med.*, **1986**, 27, p. 235.
- [9] Kim H.W., Jeong J.M., Lee Y.S., Chi D.Y., Chung K.H., Lee D.S., Chung J.K., Lee M.C., Rapid synthesis of [¹⁸F]FDG without an evaporation step using ionic liquid, *Appl. Radiat. Isot.*, **2004**, 61, p. 1241.
- [10] Oh S.J., Chi D.Y., Mosdzianowski C., Kim J.Y., Gil H.S., Kang S.H., Ryu J.S., Moon D.H., Fully automated synthesis of [¹⁸F]fluoromisonidazole using a conventional [¹⁸F]FDG module, *Nucl. Med. Biol.*, **2005**, 32, p. 899.
- [11] Oh S.J., Mosdzianowski C., Chi D.Y., Kim J.Y., Kang S.H., Ryu J.S., Yeo J.S., Moon D.H., Fully automated synthesis system of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine, *Nucl. Med. Biol.*, **2004**, 31, p. 803.
- [12] Teng B., Wang S., Fu Z., Dang Y., W. Liu L., Semiautomatic synthesis of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine using three precursors, *Appl. Radiat. Isot.*, **2006**, 64, p. 187.
- [13] Le Bars D., Lemaire C., Ginovart N., Plevenaux A., Aerts J., Brihaye C., Hassoun W., Levie V., Mekhsian P., Weissmann D., Pujol J.F., Luxen A., Comar D., High-yield radiosynthesis and preliminary *in vivo* evaluation of p-[¹⁸F]MPPF, a fluoro analog of WAY-100635, *Nucl. Med. Biol.*, **1998**, 25, p. 343.
- [14] Sobrio F., Amokhtari M., Gourand F., Dhilly M., Dauphin F., Barré L., Radiosynthesis of [¹⁸F]Lu29-024: a potential PET ligand for brain imaging of the serotonergic 5-HT₂ receptor, *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, p. 2511.
- [15] Katounina T., Besret L., Dhilly M., Petit-Taboué M.C., Barbelivien A., Baron J.C., Dauphin F., Barré L., Synthesis and biological investigations of [¹⁸F]MR18445, a 5-HT₃ receptor partial agonist, *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, p. 789.
- [16] Dollé F., Fluorine-18-labelled fluoropyridines: advances in radiopharmaceutical design, *Curr. Pharm. Design*, **2005**, 11, p. 3221.
- [17] Dollé F., Dolci L., Valette H., Hinnen F., Vaufrey F., Guenther I., Fuseau C., Coulon C., Bottlaender M., Crouzel C., Synthesis and nicotinic acetylcholine receptor *in vivo* binding properties of 2-fluoro-3-[2(S)-2-azetidinylmethoxy]pyridine: a new positron emission tomography ligand for nicotinic receptors, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, p. 2251.
- [18] Tavitian B., Terrazzino S., Kuhnast B., Marzabal S., Stettler O., Dollé F., Deverre J.-R., Jobert A., Hinnen F., Bendriem B., Crouzel C., DiGiamberardino L., *In vivo* imaging of oligonucleotides with positron emission tomography, *Nature Medicine*, **1998**, 4, p. 2467.
- [19] Tavitian B., *In vivo* imaging with oligonucleotides for diagnosis and drug development, *Gut*, **2003**, 52, p. 40.
- [20] Tavitian B., Oligonucleotides as radiopharmaceuticals. Molecular Imaging, *E. Schering Research Foundation Workshop*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, **2004**, 49, p. 1.
- [21] Wester H.J., Hamacher K., Stöcklin G., A comparative study of N.C.A. fluorine-18 labeling of proteins via acylation and photoactivation, *Nucl. Med. Biol.*, **1996**, 23, p. 365.
- [22] de Bruin B., Kuhnast B., Hinnen F., Yaouancq L., Amessou M., Johannes L., Samson A., Boisgard R., Tavitian B., Dollé F., 1-[3-(2-[¹⁸F]Fluoropyridin-3-yloxy)propyl]pyrrole-2,5-dione: design, synthesis and radiosynthesis of a new [¹⁸F]fluoropyridine-based maleimide reagent for the labeling of peptides and proteins, *Bioconj. Chem.*, **2005**, 16, p. 406.
- [23] Dollé F., Preparation of [¹⁸F]-labeled maleimides, their use for marking macromolecules for medical imaging, *PCT Int. Appl.*, **2004**, WO 2004/02984.
- [24] Ishiwata K., Kawamura K., Wang W.F., Furumoto S., Kubota K., Pascali C., Bogno I., Iwata R., Evaluation of O-[¹¹C]methyl-L-tyrosine and O-[¹⁸F]fluoromethyl-L-tyrosine as tumor imaging tracers by PET, *Nucl. Med. Biol.*, **2004**, 31, p. 191.
- [25] DeGrado T.R., Coleman R.E., Wang S., Baldwin S.W., Orr M.D., Robertson C.N., Polascik T.J., Price D.T., Synthesis and evaluation of ¹⁸F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer, *Cancer Research*, **2000**, 61, p. 110.
- [26] Gillies J.M., Prenant C., Chimon G.N., Smethurst G.J., Perrie W., Hamblett I., Dekker B., Zweit J., Microfluidic reactor for the radiosynthesis of PET radiotracers, *Appl. Rad. Isot.*, **2006**, 64, p. 325.
- [27] Lee C.C., Sui G., Elizarov A., Shu C.J., Shin Y.S., Dooley A.N., Huang J., Daridon A., Wyatt P., Stout D., Kolb H.C., Witte O.N., Satyamurthy N., Heath J.R., Phelps M.E., Quake S.R., Tseng H.R., Multistep synthesis of a radiolabeled imaging probe using integrated microfluidics, *Science*, **2005**, 310, p. 1793.
- [28] Bergman J., Solin O., Fluorine-18-labeled fluorine gas for synthesis of tracer molecules, *Nucl. Med. Biol.*, **1997**, 24, p. 677.



F. Dollé



L. Barré



D. Le Bars



C. Perrio



M.-C. Lasne

Frédéric Dollé est responsable du groupe de production des radiopharmaceutiques au sein du Service hospitalier Frédéric Joliot-CEA d'Orsay¹.

Cécile Perrio est chargée de recherche CNRS et **Louisa Barré** est directrice de l'UMR CEA 2E Groupe de développements méthodologiques en tomographie par émission de positons à Caen².

Marie-Claire Lasne est professeur des universités³.

Didier Le Bars est maître de conférences à l'Université Claude Bernard de Lyon, praticien hospitalier, et responsable du département tomographie par émission de positon, GIE CERMEP Imagerie du vivant⁴.

¹ CEA, Service hospitalier Frédéric Joliot, Groupe de production des radiopharmaceutiques, 4 place du Général Leclerc, 91401 Orsay Cedex.

Tél. : 01 69 86 77 04.

Courriel : frederic.dolle@cea.fr

http://www-dsv.cea.fr/shfj_radiochimie

² UMR CEA 2E, Centre Cyceron, boulevard Becquerel, BP 5229, 14044 Caen Cedex.

C. Perrio : Tél. : 02 31 47 40 81. Courriel : perrio@cyceron.fr

L. Barré : Tél. 02 31 47 02 24. Courriel : barre@cyceron.fr

³ CNRS, Département Chimie, 3 rue Michel Ange, 75794 Paris Cedex 16.

Tél. : 01 44 96 41 35. Courriel : marie-claire.lasne@cns-dir.fr

⁴ UMR CNRS 5181, GIE CERMEP Imagerie du vivant, Méthodologie de synthèse et molécules bioactives, 59 boulevard Pinel, 69003 Lyon.

Tél. : 04 72 68 86 03.

Courriel : lebars@univ-lyon1.fr