

Fluor et santé

Thierry Billard et Emmanuel Magnier

Résumé	L'objectif de cet article est de montrer l'impact positif apporté par l'atome de fluor dans les produits de santé. Cet élément, quasiment absent des composés organiques naturels, apporte des propriétés remarquables aux molécules, ce qui a permis aux chimistes de préparer des médicaments beaucoup plus efficaces et sélectifs et cela pour presque toutes les pathologies. L'atome de fluor s'est également avéré indispensable pour l'imagerie médicale et est ainsi présent dans tous les domaines de la santé, du diagnostic au curatif.
Mots-clés	Fluor, TEP, médicaments, imagerie.
Abstract	Fluorine and health The aim of this article is to highlight the benefit of the presence of the fluorine atom for health compounds. This element, almost absent in organic natural compounds, brings remarkable properties to molecules. This has allowed chemists to design and synthesize new drugs, much more efficient and selective for all the diseases. The fluorine atom is also essential for medical imaging and is then present at each stage of the medicine, from the diagnosis to the treatment.
Keywords	Fluorine, PET, drugs, imagery.

L'atome de fluor s'est progressivement affirmé comme un élément clé, voire indispensable dans le développement de médicaments. Son introduction permet souvent d'améliorer les propriétés des substances actives et donc de diminuer les doses nécessaires ainsi que les effets indésirables grâce à une meilleure sélectivité.

Des fluorures inorganiques aux composés organiques fluorés

La fluoroapatite dans la prévention des caries dentaires

Les ions fluorures sont naturellement présents dans le corps humain et contribuent à la résistance osseuse ainsi qu'au renforcement de l'émail dentaire. C'est d'ailleurs pour cette propriété que l'atome de fluor est célèbre auprès du grand public : les publicitaires ont popularisé la maxime « *Le fluor, c'est bon pour les dents* ». Cette phrase manque toutefois de précision et mérite d'être discutée, à commencer par le terme fluor qui désigne soit l'atome soit, par abus de langage, le fluor moléculaire, F_2 , gaz toxique et extrêmement réactif. Les ions fluorures, naturellement apportés en très faible quantité par les aliments (principalement les eaux minérales, le thé mais aussi certains poissons) réagissent avec l'hydroxyapatite ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), principal constituant de l'émail dentaire, et forment de la fluoroapatite ($Ca_5(PO_4)_3F$). Deux principaux effets bénéfiques, conséquences de cette précédente transformation, sont reconnus : inhiber des bactéries cariogènes et favoriser la minéralisation. Cependant, et à l'instar de toute substance exogène ingérée par le corps humain, un taux d'ions fluorures trop important peut avoir des conséquences dramatiques. Un excès peut provoquer chez l'adulte une fragilisation osseuse et chez l'enfant une fluorose dentaire. Cette pathologie se caractérise à un stade peu avancé par la formation de taches irréversibles et blanches sur les dents. De nombreux adolescents ont été touchés

par la fluorose à la fin du siècle dernier. Depuis, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) recommande l'apport d'ions fluorures à dose faible, contrôlée et régulée en fonction de l'âge [1]. Ainsi des limites sont fixées pour chaque tranche d'âge et aucun apport ne doit être réalisé avant l'âge de six mois.

Composés inorganiques et organiques fluorés naturels

Si la lutte pour une meilleure hygiène dentaire nécessite de recourir à des dérivés fluorés inorganiques, les médicaments ainsi que tous les composés employés pour la santé sont des molécules organiques. Deux paradoxes se cachent derrière cet état de fait. Le premier est le très faible nombre et la faible abondance de composés organiques naturels fluorés malgré une forte présence de l'atome de fluor (13^e élément) dans la croûte terrestre (*figure 1*) [2]. Le deuxième paradoxe est la grande toxicité de ces composés. Les plantes qui les produisent, présentes essentiellement dans l'hémisphère sud, sont de véritables poisons pour les troupeaux d'animaux qui les ingèrent. L'explication la plus probante réside dans la toxicité du fluoroacétate, principal composé naturel fluoré, qui s'insère de façon irréversible dans le cycle de Krebs et bloque ce dernier, c'est-à-dire le processus de la respiration cellulaire.

Malgré toutes ces données assez contradictoires, l'atome de fluor a trouvé une place de choix dans la palette des chimistes médicaux en raison des fortes modifications qu'il apporte aux molécules qui le portent.

Biosynthèse et synthèse des molécules organiques fluorées

Le très faible nombre de composés organiques fluorés provient de la faible solubilité des sources inorganiques de cet élément (fluorospas CaF_2 , cryolite Na_2AlF_6 ...) dans l'eau et les milieux physiologiques, ce qui représente un frein

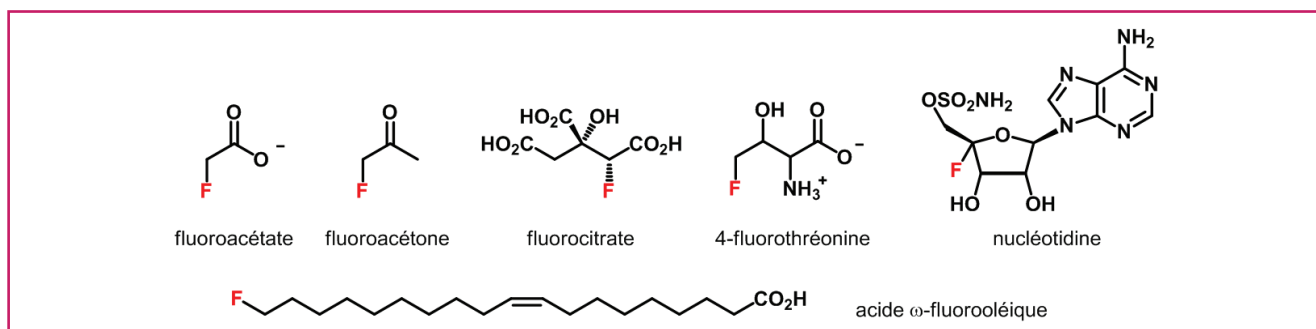


Figure 1 - Principaux composés naturels fluorés.

naturel à leur incorporation dans les systèmes biologiques. Le groupe de O'Hagan est parvenu à isoler une enzyme capable d'incorporer des sources d'anion fluorure et de produire ainsi des métabolites fluorés [3]. La seule source de briques organiques fluorées reste néanmoins l'apanage des chimistes organiciens dont les efforts remarquables ont conduit à la préparation d'une multitude de composés fluorés inédits.

Importance de l'atome de fluor dans les médicaments

Principales modifications physico-chimiques induites par cet halogène

L'atome de fluor occupe une place très particulière dans la classification périodique qui lui confère la plus grande électronégativité connue ainsi qu'une taille assez petite, caractérisée par un rayon de van der Waals compris entre ceux de l'hydrogène et de l'oxygène. Ainsi, la liaison carbone-fluor est très forte, polarisée et faiblement polarisable. De plus, l'introduction d'un atome de fluor et surtout d'un groupe fluoré peut fortement augmenter la lipophilie de la molécule qui le porte. Cela est presque toujours vrai lorsque le groupe fluoré est porté par un noyau aromatique, mais doit être nuancé lorsqu'il s'agit d'une chaîne aliphatique. Parmi d'autres conséquences remarquables de la présence de ce motif halogéné, il convient de citer les profondes modifications conformationnelles et électroniques induites non seulement par l'atome de fluor mais aussi par des groupes perfluoroalkyles.

Conséquences sur les propriétés biologiques des molécules

Ces modifications physico-chimiques peuvent entraîner des conséquences positives sur l'activité biologique [4]. La première est la protection vis-à-vis de l'oxydation métabolique des positions carbonées contiguës et adjacentes portant cet halogène. C'est la conséquence de la force de liaison C-F, difficile à cliver notamment par les cytochromes P-450. Cette propriété, très souvent utilisée pour la décoration des noyaux aromatiques, permet ainsi, en ralentissant la dégradation métabolique, de diminuer les doses nécessaires. La deuxième conséquence, complémentaire de la précédente, est l'augmentation de la lipophilie des molécules, ce qui assure un meilleur transport vers la cible notamment pour le passage de la paroi cellulaire. Enfin, la petite taille de l'atome de fluor permet de construire des molécules, mimes de composés bioactifs, sans modification stérique trop importante

afin de ne pas nuire à la reconnaissance par le site actif de la protéine. Par contre, les profondes modifications électroniques (comme la diminution de la basicité des amines ou l'augmentation de l'acidité des alcools et acides) peuvent permettre par exemple d'améliorer les interactions stabilisantes dans le site actif et ainsi de générer des molécules plus actives que leurs homologues non fluorées.

Notion de bioisostérie

Au fur et à mesure de l'amélioration des connaissances, certaines règles empiriques ont été établies et servent souvent de repère pour le « drug design ». Ainsi les fonctions organiques clés possèdent un équivalent fluoré. On parle alors de bioisostère, c'est-à-dire d'un groupe qui change peu la taille et la structure de celle que l'on veut mimer mais qui *a priori* modifiera favorablement l'activité de la molécule (figure 2). Ainsi, une fonction alcool peut être remplacée au profit d'un atome de fluor, une fonction éther par un groupe CF₂, un amide par un fluoro vinyl...

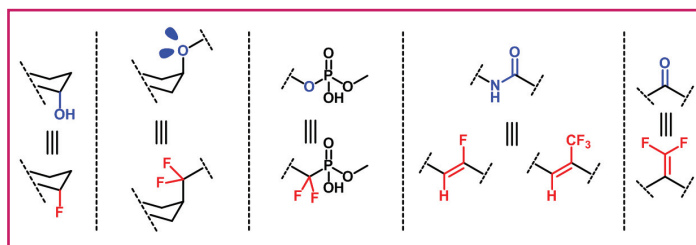


Figure 2 - Quelques exemples de groupes fluorés bioisostères.

Même si le rôle exact des atomes de fluor dans l'activité d'un composé n'est pas toujours clairement identifié ni compris, leur introduction induit presque systématiquement un changement important dans les molécules.

Quelques exemples de médicaments fluorés et de leur mode d'action

Deux exemples de médicaments parmi les plus anciens et les plus emblématiques ont été choisis afin d'illustrer la suite du propos.

Les fluorocorticoïdes

La fluoration des corticoïdes, molécules d'origine stéroïdienne utilisées dans le traitement des inflammations, a été le premier exemple de l'apport positif du fluor en médecine. La fluoration de la position 9 s'est avérée particulièrement

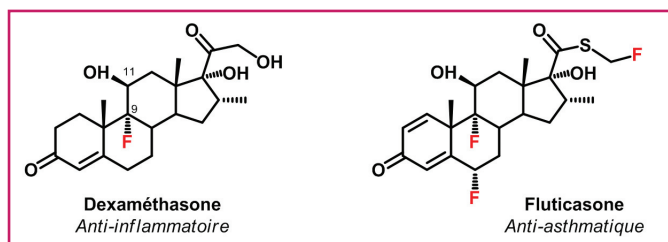


Figure 3 - Deux exemples de fluorocorticoïdes.

efficace et incontournable (figure 3). Tous les médicaments de cette famille possèdent invariablement et *a minima* un atome de fluor sur cette position. Plusieurs explications de cet effet convergent : la position 11 est à la fois moins oxydable (ce qui diminue les effets secondaires) et l'acidité de l'hydrogène porté par l'oxygène accrue, la lipophilie est exacerbée tandis que la modification conformationnelle du cycle A permet une meilleure reconnaissance par les cibles.

Le 5-fluorouracile

Cette molécule est le premier anticancéreux fluoré, commercialisé dans les années 1960 et toujours utilisé dans les traitements de certaines tumeurs, notamment celles du sein et du colon. Son mécanisme d'action consiste en une inhibition de la thymidylate synthase. Cette enzyme convertit la désoxyuridine en désoxythymidine, constituant de l'ADN des cellules (figure 4). Il s'agit d'une étape de méthylation, après incorporation de l'uracil, qui s'opère par le recrutement d'un cofacteur (l'acide tétrahydrofolique, source de méthylène) suivi par une étape d'élimination. Lorsque le fluorouracile est incorporé à la place de l'uracil, l'étape d'élimination est inhibée par la présence de l'atome de fluor, provoquant l'arrêt de ce phénomène biologique et donc de la prolifération des cellules cancéreuses.

Bilan des médicaments fluorés commercialisés

Même s'il y a des variables en fonction des pays, il est communément admis qu'environ 20 % des médicaments mis sur le marché possèdent au moins un atome de fluor. Par exemple, le médicament le plus vendu aux États-Unis en 2008, l'atorvastatine, est un composé fluoré. Pour toutes les grandes classes de pathologies, un ou plusieurs médicaments fluorés sont à la disposition des prescripteurs. Cette tendance s'accroît ainsi que la complexité des groupes fluorés associés. On peut trouver sur internet une liste exhaustive de ces médicaments [5].

Les anesthésiques

Ces composés particuliers ont une place à part dans le domaine de la santé mais sont des outils indispensables dans la panoplie des molécules organiques utilisées en médecine.

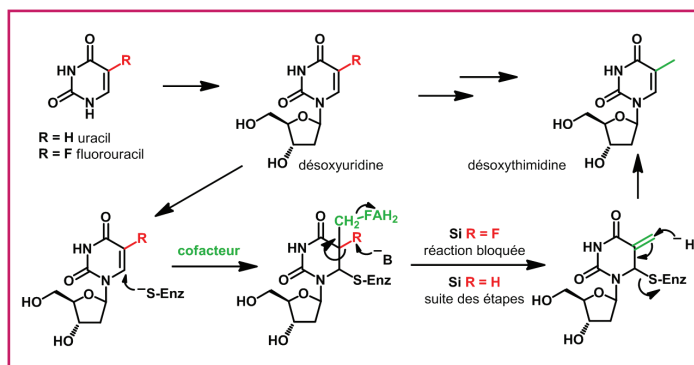


Figure 4 - Mécanisme d'action du fluorouracile.

En chirurgie, les anesthésiques par inhalation viennent souvent compléter les anesthésiques intraveineux. La figure 5 illustre l'évolution des molécules pour lesquelles la proportion d'atomes de fluor est en augmentation constante, permettant de proposer des composés toujours plus efficaces, aux effets indésirables réduits. Leur structure permet notamment de contrôler à la minute près la durée de l'anesthésie grâce aux propriétés apportées par l'atome de fluor (volatilité, taille adaptée aux récepteurs du cerveau...).

Agents de tamponnement rétinien

Le décollement de la rétine provient de la séparation des deux feuillets qui la composent par accumulation de liquide entre eux. Le traitement est chirurgical et consiste à cicatriser et colmater les trous et les déchirures rétinienues. Très souvent, une bulle de gaz peut être introduite dans l'œil pour obturer provisoirement les trous et déchirures et appuyer sur la rétine pendant la cicatrisation (figure 6). Les gaz utilisés sont en général fluorés. Dans le cas de déchirements rétiens complexes, une vitrectomie est alors réalisée et la cavité est remplie avec un liquide perfluoré (perfluorodécane, perfluorooctane) pour favoriser la réapplication rétinienne [6]. Dans certains cas, des huiles silicones peuvent également être utilisées. En particulier, une huile silicone lourde (Oxane HD®, mélange d'une oléfine mixte fluorée et hydrogénée et d'huile silicone) a été développée pour favoriser le tamponnement interne temporaire [7].

Imagerie médicale et TEP

Imagerie TEP

La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie médicale permettant de visualiser *in vivo* des phénomènes physiologiques. Elle est basée sur l'injection au patient de molécules marquées avec des radioisotopes émetteurs de positons. Les molécules utilisées en routine clinique sont des composés incorporant du fluor 18, un isotope

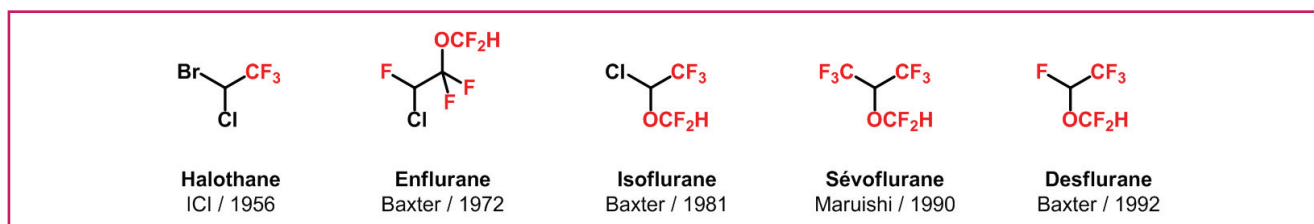


Figure 5 - Principaux anesthésiques gazeux.

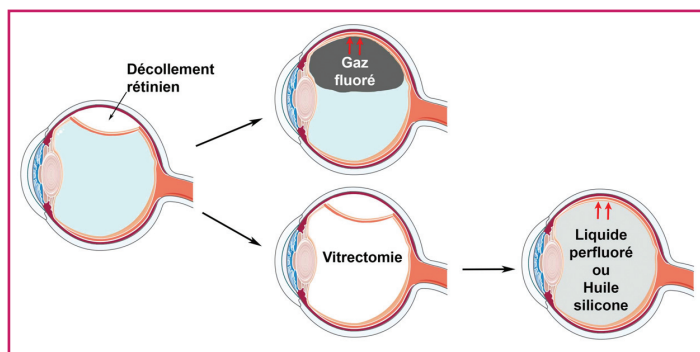
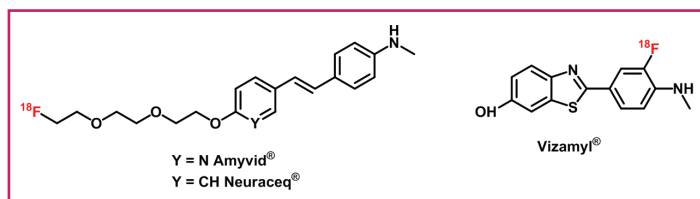


Figure 6 - Tamponnement rétinien.

non naturel du fluor, produit à l'aide d'un cyclotron [8]. La principale utilisation clinique de cette technique d'imagerie est l'oncologie via l'utilisation de [^{18}F]FDG (fluorodéoxyglucose). La grande sensibilité de la méthode permet de détecter des tumeurs à des stades précoces ainsi que d'éventuelles disséminations métastatiques. Cependant, l'imagerie TEP connaît un intérêt croissant en neurologie. Ainsi la [^{18}F]fluorodopa est non seulement utilisée dans la détection de certaines tumeurs cérébrales, mais également dans la détection de la perte fonctionnelle des terminaisons des neurones dopaminergiques dans le diagnostic de la maladie de Parkinson. Plus récemment, les molécules marquées au fluor 18 sont très étudiées pour le diagnostic des maladies neurodégénératives et trois radiotraceurs permettant de visualiser les plaques β -amyloïdes impliquées dans la maladie d'Alzheimer ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des instances européennes (EMA) et américaines (FDA) (figure 7) [9].

Figure 7 - Radiotraceurs TEP pour l'imagerie des plaques β -amyloïdes.

Agents de contraste pour l'échographie

L'échographie est une technique d'imagerie médicale très répandue, mais du fait du contraste insuffisant de certains tissus, certains examens sont plus délicats à réaliser. Par conséquent, des agents de contraste, réflecteurs efficaces des ultrasons, ont été développés pour faciliter certains diagnostics. Les microsphères gazeuses sont de très bons réflecteurs des ondes sonores. L'injection de microbulles gazeuses dans les veines du patient permet d'obtenir un meilleur contraste sans risque associé. Cependant, il est nécessaire que ces microbulles possèdent une persistance *in vivo* suffisante pour être efficace. Ainsi, des microsphères réalisées à partir de gaz perfluorés, peu solubles dans l'eau (C_3F_8 , SF_6 , C_6F_{14}), encapsulés dans une enveloppe composée de lipides, protéines

ou polymères ont montré une persistance intravasculaire suffisante. Plusieurs agents de contraste basés sur cette technique sont actuellement mis sur le marché [10]. Ils sont entre autres utilisés pour le diagnostic d'anomalies cardiaques ou la détection de tissus anormaux [11].

Conclusion

L'introduction d'un atome de fluor dans une molécule organique permet clairement de moduler les propriétés de cet édifice moléculaire. Même si les effets ne sont pas bénéfiques « à coup sûr », nul doute que l'apport de cet halogène est bénéfique dans le domaine de la santé. Pour l'imagerie médicale, étape cruciale dans la détection de pathologies à un stade natif, l'atome de fluor est indispensable.

Références

- [1] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf
- [2] O'Hagan D., Harper D.P., Fluorine-containing natural products, *J. Fluorine Chem.*, **1999**, 100, p. 127.
- [3] O'Hagan D., Schaffrath C., Cobb S.L., Hamilton J.T.G., Murphy C.D., Biochemistry: biosynthesis of an organofluorine molecule, *Nature*, **2002**, 416, p. 279.
- [4] Bégue J.-P., Bonnet-Delpon D., *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, CNRS Editions/EDP Sciences, **2005**.
- [5] <http://njardarson.lab.arizona.edu/sites/njardarson.lab.arizona.edu/files/Fluorinated%20Pharmaceuticals3.pdf>
- [6] Chiquet C., Thuret G., Perfluorocarbones liquides et chirurgie vitéo-rétinienne en 2011, *J. Fr. Ophtalmol.*, **2011**, 34, p. 663.
- [7] Pagot-Mathis V., Benouaich X., Mathis A., Rico-Lattes I., Dumoulin A., Tamponnement interne par huile de silicone lourde (Oxane Hd®) dans les décollements de rétine complexes, *J. Fr. Ophtalmol.*, **2006**, 29, p. 137.
- [8] Le Bars D., Fluorine-18 and medical imaging: radiopharmaceuticals for positron emission tomography, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, 127, p. 1488.
- [9] Zhu L., Ploessi K., Kung H.F., PET/SPECT imaging agents for neurodegenerative diseases, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, p. 6683.
- [10] Qin S., Caskey C.F., Ferrara K.W., Ultrasound contrast microbubbles in imaging and therapy: physical principles and engineering, *Phys. Med. Biol.*, **2009**, 54, p. R27.
- [11] Quiaia E., Microbubble ultrasound contrast agents: an update, *Eur. Radiol.*, **2007**, 17, p. 1995.



T. Billard

Thierry Billard

est directeur de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie et Biochimie de Lyon (ICBMS, UMR 5246) et au CERMEP-Imagerie du vivant*.

Emmanuel Magnier

est directeur de recherche au CNRS à l'Institut Lavoisier de Versailles (UMR 8180)**.



E. Magnier

* Université Claude Bernard-Lyon 1, Bât. Raulin, 43 bd du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne.

Courriel : thierry.billard@univ-lyon1.fr

** Université de Versailles-Saint-Quentin, ILV, Bât. Lavoisier, 45 avenue des États-Unis, F-78035 Versailles Cedex.

Courriel : emmanuel.magnier@uvsq.fr



CONGRÈS SCF 18
30 juin - 4 juillet 2018
Montpellier & Toulouse
www.scf18.fr