



MINISTÈRE
DE L'ÉDUCATION
NATIONALE

EAE PHC 3

SESSION 2019

AGRÉGATION CONCOURS EXTERNE

Section : PHYSIQUE-CHIMIE
Option : CHIMIE

PROBLÈME DE CHIMIE

Durée : 6 heures

Calculatrice électronique de poche - y compris calculatrice programmable, alphanumérique ou à écran graphique – à fonctionnement autonome, non imprimante, autorisée conformément à la circulaire n° 99-186 du 16 novembre 1999.

L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout autre matériel électronique est rigoureusement interdit.

Si vous repérez ce qui vous semble être une erreur d'énoncé, vous devez le signaler très lisiblement sur votre copie, en proposer la correction et poursuivre l'épreuve en conséquence. De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, vous devez la (ou les) mentionner explicitement.

NB : Conformément au principe d'anonymat, votre copie ne doit comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé consiste notamment en la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de la signer ou de l'identifier.



SESSION 2019

**AGREGATION
CONCOURS EXTERNE**

Section : PHYSIQUE-CHIMIE

Option CHIMIE

PROBLEME DE CHIMIE

RECTIFICATIF

PARTIE B.

Page 16 Question 70, 71, 72

Lire :

70. Proposer une représentation des complexes $[\text{Ga}(\text{L})]^-$, $[\text{Ga}(\text{HL})]$, $[\text{Ga}(\text{H}_3\text{L})]^{2+}$

71. Déterminer la valeur du $\text{p}K_a$ du couple $[\text{Ga}(\text{HL})] / [\text{Ga}(\text{L})]^-$.

72. La constante de formation du complexe $[\text{Ga}(\text{L})]^-$ a été estimée par les auteurs à une valeur environ égale à 10^{26} . Comment expliquer néanmoins la formation du précipité observé par les auteurs ?

PARTIE C.

Page 23

Données

Lire :

Constantes d'acidité (T = 298 K) : $\text{p}K_a([\text{Ga}(\text{H}_3\text{L})]^{2+}/[\text{Ga}(\text{H}_2\text{L})]^+) = 1,84$; $\text{p}K_a([\text{Ga}(\text{H}_2\text{L})]^+ / [\text{Ga}(\text{HL})]) = 2,43$

INFORMATION AUX CANDIDATS

Vous trouverez ci-après les codes nécessaires vous permettant de compléter les rubriques figurant en en-tête de votre copie.

Ces codes doivent être reportés sur chacune des copies que vous remettrez.

Concours	Section/option	Epreuve	Matière
EAE	1500B	103	2709

Apports de la chimie pour l'imagerie médicale

Actuellement, de nombreuses techniques d'imagerie sont à la disposition du clinicien :

- la tomodensitométrie (TDM),
- l'imagerie par résonance magnétique (IRM),
- la tomographie par émission de monophotonique (TEMP),
- la tomographie par émission de positons (TEP),
- l'imagerie optique,
- l'échographie.

Ces différentes techniques présentent différents avantages et inconvénients en termes de coût, de résolutions spatiales et temporelles ou encore de sensibilité. Pour chacune de ces techniques, des agents d'imagerie ont été développés afin d'améliorer le diagnostic.¹

Ce sujet abordera plusieurs aspects de l'apport de la chimie dans le développement de trois de ces techniques d'imagerie médicale : la tomodensitométrie, la tomographie par émission de positons et l'imagerie optique par fluorescence.

Le sujet comporte trois parties, chacune traitant d'une technique d'imagerie.

Partie I. La tomodensitométrie (TDM)

- A Production de rayons X
- B. Utilisation d'agents de contraste pour la TDM
 - B1. Nanoparticules d'or
 - B2. Agents iodés
 - B3. Sulfate de baryum

Partie II. La tomographie par émission de positons (TEP)

- A. Détection de photons gamma par un scintillateur
- B. Agents d'imagerie pour la TEP
 - B1. Agents à base de fluor 18
 - B2. Générateurs de gallium 68

Partie III. L'imagerie optique par fluorescence

- A. Principe de la technique d'imagerie par fluorescence
- B. Développement de fluorophores
 - B1. Fluorophores sensibles au pH
 - B2. Fluorophores sensibles au dioxygène

Toutes ces techniques d'imagerie mettent en œuvre des rayonnements électromagnétiques et sont basées sur des interactions entre les rayonnements.

1. Préciser la nature des rayonnements électromagnétiques utilisés dans la TDM, la TEP, l'imagerie optique et l'IRM. Classer ces rayonnements sur un axe gradué en énergie.

Partie I. La tomodensitométrie (TDM)

Cette technique est utilisée en routine en clinique et consiste à reconstruire des images en 2D ou en 3D à partir de l'atténuation des rayons X traversant le corps. Le contraste vient notamment des différences d'absorption des rayons X entre les os, la graisse, l'eau et l'air comme présenté Figure 2. Cette technique manque néanmoins de contraste pour distinguer les tissus mous et requiert souvent l'utilisation d'agents de contraste afin de distinguer la zone lésée des tissus sains environnants. Après l'étude de la production des rayons X, cette partie propose l'étude de quelques agents de contraste : nanoparticules d'or, agents iodés et sulfate de baryum.

2. Citer le scientifique qui a mis en évidence les rayons X pour la première fois et situer la date de sa découverte. Pourquoi les a-t-il nommés ainsi ?

A. La production des rayons X

Les rayons X sont produits dans un tube, appelé tube de Coolidge. Les rayons X sont obtenus suite au bombardement d'une anode par un faisceau d'électrons accélérés dans le vide (Figure 1). Les électrons, émis par une cathode métallique (un filament le plus souvent en tungstène, chauffé par le passage d'un courant électrique), sont accélérés par une différence de potentiel élevée (10 à 150 kV) générée entre la cathode et l'anode ; cette différence de potentiel est modulée en fonction des caractéristiques énergétiques désirées du rayonnement. Pour les applications cliniques, le tungstène est généralement utilisé comme anode en raison de son numéro atomique élevé et de sa haute température de fusion ; le molybdène peut également être utilisé, par exemple dans le cas de la mammographie.

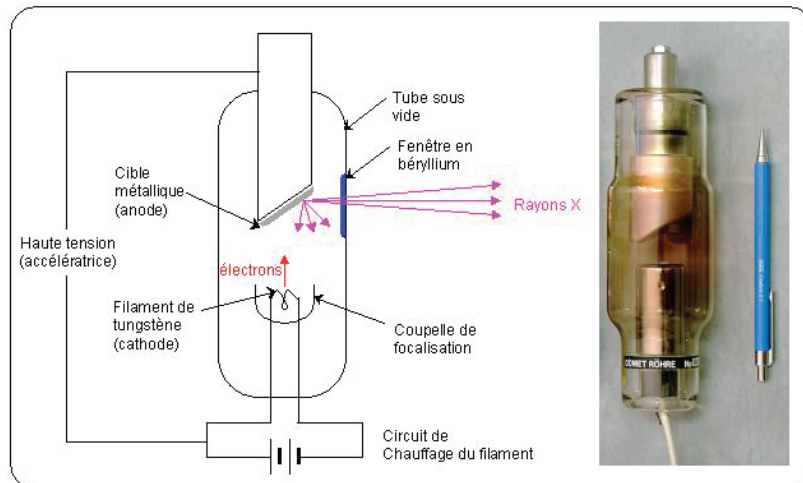


Figure 1 : Schéma de fonctionnement d'un tube à rayons X.²

Les rayons X sont produits par deux mécanismes distincts :

- Le freinage des électrons à l'approche de la cible (anode) qui produit un faisceau de rayonnement continu (appelé rayonnement de freinage ou Bremsstrahlung).

- Le réarrangement des électrons des couches internes de la cible métallique (anode) suite à l'arrachement d'un électron de cœur, si les électrons accélérés qui viennent frapper la cible ont une énergie suffisante ; ce réarrangement est accompagné de l'émission de raies discrètes.

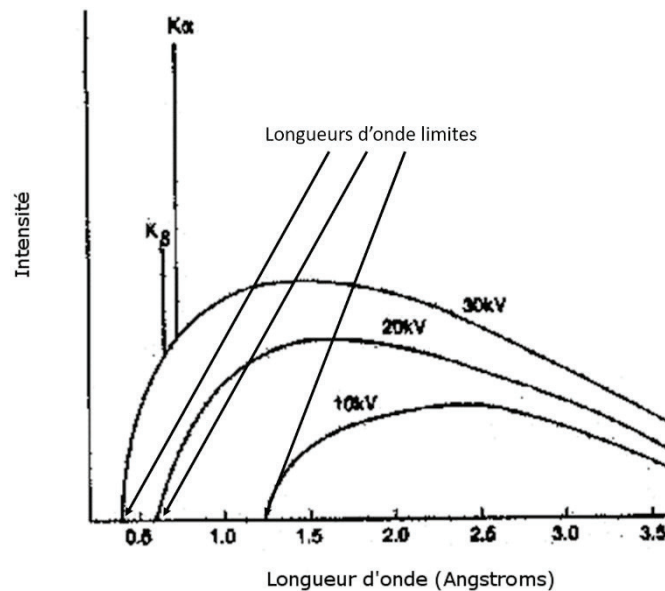


Figure 2: Spectres de Rayons X obtenus par application de tensions accélératrices de 10, 20 et 30 kV entre une cathode en tungstène et une anode en molybdène.³

3. Associer, à chacun des niveaux d'énergies K, Li, Mi du tableau 1 des données, les nombres quantiques n , l , j correspondants.
4. Schématiser, le plus précisément possible, le diagramme énergétique de l'atome de molybdène.
5. A partir de ce schéma, décrire la production de rayons X.
6. Analyser les spectres correspondant à des tensions accélératrices de 10, 20, 30 kV, en indiquant ce qui correspond au mécanisme de Bremsstrahlung d'une part et au réarrangement des électrons d'autre part.
7. A quoi correspondent les longueurs d'ondes limites indiquées sur les spectres ? La valeur lue sur le spectre correspondant à une tension accélératrice de 30 kV est-elle compatible avec le descriptif de fonctionnement du tube de production des rayons X ?
8. Expliquer l'apparition de bandes K α et K β sur le spectre obtenu avec une tension accélératrice de 30 kV et leur absence sur les spectres obtenus avec des tensions accélératrices de 10 et 20 kV.
9. Tracer sommairement le spectre obtenu dans le cas où une tension accélératrice de 30 kV serait appliquée avec une anode en tungstène.
10. Une analyse, avec une résolution plus grande, montre que les raies K α et K β sont en réalité des doublets correspondant chacune à deux transitions. Au moyen des règles de sélection, déterminer les niveaux de départ et d'arrivée des quatre transitions correspondantes. Déterminer les valeurs des longueurs d'onde des photons X produits.

Le rayonnement X utilisé en imagerie médicale est habituellement filtré pour éliminer les rayonnements de plus basse énergie (de l'ordre d'une dizaine de keV). On utilise en général pour cela un filtre d'aluminium présentant une épaisseur d'au moins 2,5 mm.

11. Justifier la nécessité de filtrer les rayons X de plus basse énergie.
12. On observe dans le tableau 2 fourni dans les données, une discontinuité pour les coefficients d'atténuation linéique du cuivre, ce qui n'est pas le cas pour l'aluminium. Proposer une explication à ce phénomène.
13. Déterminer le pourcentage d'un rayonnement X d'énergie de 9,1 keV absorbé par un filtre en aluminium de 0,5 mm ou de 2,5 mm d'épaisseur. Déterminer la valeur de l'épaisseur de cuivre pour obtenir la même atténuation que 0,5 mm d'aluminium.
14. Justifier l'intérêt d'utiliser un premier filtre en cuivre suivi d'un second en aluminium.

B. Utilisation d'agents de contraste

Afin d'augmenter l'atténuation des rayons X dans la zone lésée, des agents de contraste comportant des éléments de numéro atomique élevé sont ajoutés. Ainsi en traitement clinique, les éléments actuellement utilisés sont l'iode ($Z=53$) et le baryum ($Z=56$) ; l'iode est administré par voie intraveineuse sous forme de solution d'agents iodés et le baryum peut par exemple être ingéré sous forme de suspensions de sulfate de baryum. L'or, quant à lui, est actuellement à l'étude et encore au stade de recherche comme agent de contraste potentiel sous forme de nanoparticules d'or.

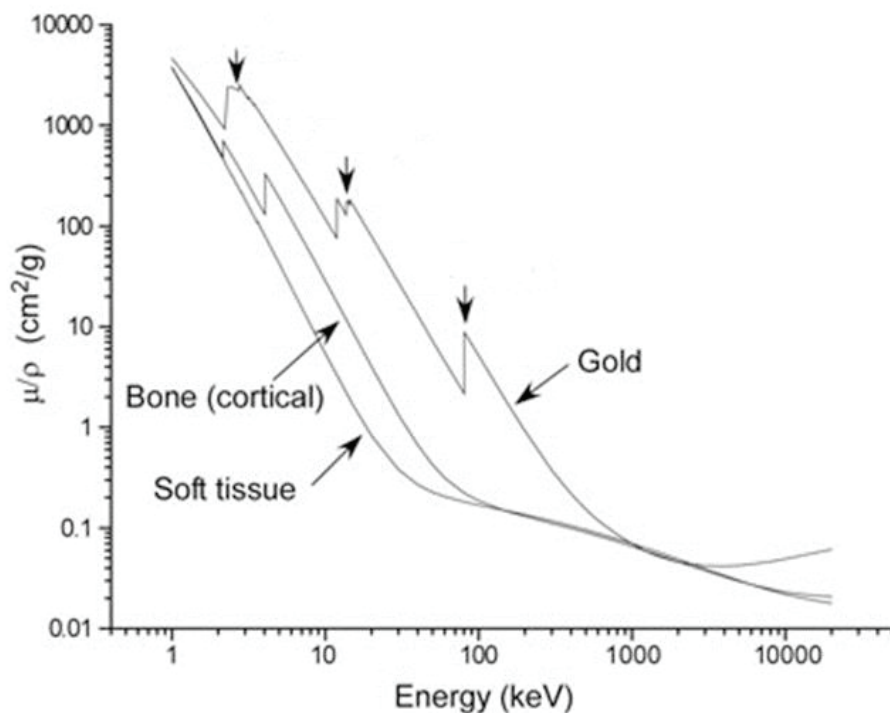


Figure 3 : Absorption des tissus mous, des os et de l'or en fonction de l'énergie des rayonnements.

B.1. Nanoparticules d'or

15. Au vu de la figure 3, quel pourrait être l'intérêt de développer un agent de contraste à base d'or ?
16. Qu'est-ce qu'une nanoparticule ? Citer un exemple d'utilisation de nanoparticules dans la vie courante.
17. Expliciter l'origine des trois discontinuités marquées par des flèches sur la figure 3 pour l'absorption des rayons X par l'or.
18. Expliquer pourquoi des discontinuités analogues sont observées dans le cas des os, mais pas des tissus mous. Quelle est leur origine dans le cas des os ?

B.2. Agents iodés

L'iodure de sodium et l'iodure de lithium ont été parmi les premiers agents de contraste utilisés. En raison de la toxicité de l'élément iode aux concentrations nécessaires pour l'imagerie, ils ont été abandonnés et remplacés par des agents de contraste où l'iode est greffé de manière covalente dans une molécule (Figure 4).⁴ Ces agents sont injectés par voie intraveineuse et augmentent localement le contraste en TDM.

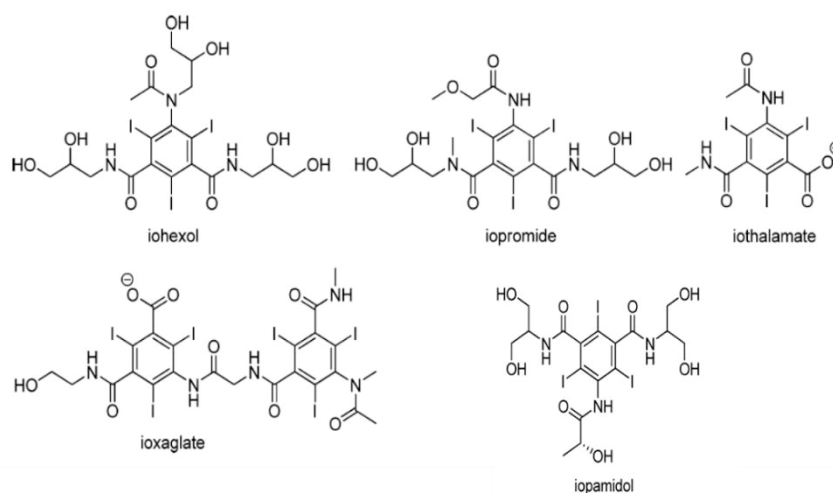


Figure 4 : Exemples d'agents de contraste commerciaux iodés.⁸

Les agents de contraste iodés sont séparés en deux grandes catégories : les agents ioniques et les agents non-ioniques.

19. Même s'ils sont largement utilisés en imagerie clinique, les agents ioniques possèdent des inconvénients intrinsèques en comparaison avec les agents non ioniques en raison des fortes concentrations nécessaires en TDM. Citer un de ces inconvénients.
20. Sur tous les agents proposés figure 4, l'atome d'iode est greffé sur un cycle aromatique. Expliquer pourquoi il est préférable de ne pas greffer l'atome d'iode sur une chaîne aliphatique en envisageant les réactions possibles *in vivo*.

Les agents de contraste iodés sont actuellement produits à l'échelle de plusieurs tonnes par an. La synthèse de ces composés doit donc être optimisée pour conduire à de hauts rendements. C'est le cas de la synthèse du iopamidol brevetée en 2010 (Figure 5).⁵

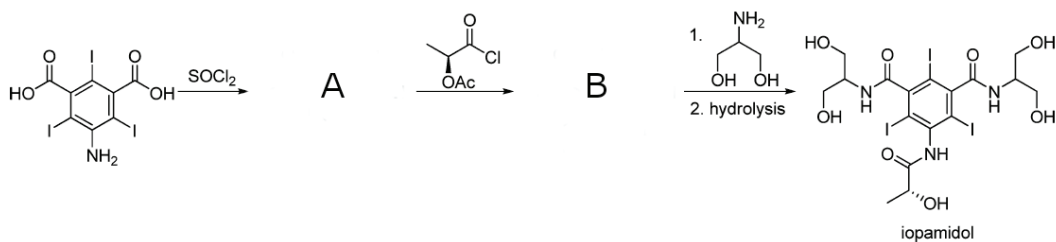


Figure 5 : Synthèse du iopamidol à partir de composés commerciaux à l'échelle industrielle.

21. Décrire les étapes mises en œuvre lors de cette synthèse et les formules des composés A et B.
22. Donner le nombre de stéréoisomères de la molécule de iopamidol. En fait cette molécule comporte aussi des atropoisomères. Justifier.

B.3. Sulfate de Baryum

Pour l'imagerie du tube digestif, le composé utilisé se trouve sous forme de suspension de sulfate de baryum en solution ingérée ou administrée par le rectum.⁶ Ce composé, proposé en 1910, se présente sous la forme de microparticules insolubles dans l'eau. Il possède un bon contraste en raison de sa densité, du numéro atomique élevé du baryum et il dispose d'une très faible toxicité associée à une très faible solubilité du sulfate de baryum dans l'eau.

Le sulfate de baryum, nommé aussi barytine, cristallise dans un système de type orthorhombique (Figure 6).⁷ Les paramètres de maille sont $a = 8,896 \text{ \AA}$; $b = 5,462 \text{ \AA}$, $c = 7,171 \text{ \AA}$. La longueur moyenne de liaison S-O est de $1,48 \text{ \AA}$, la longueur moyenne de liaison Ba-O est de $2,96 \text{ \AA}$. L'angle moyen de liaison O-S-O est de $109,5^\circ$. On évalue le rayon de l'oxygène à 57 pm et celui du baryum à 196 pm .

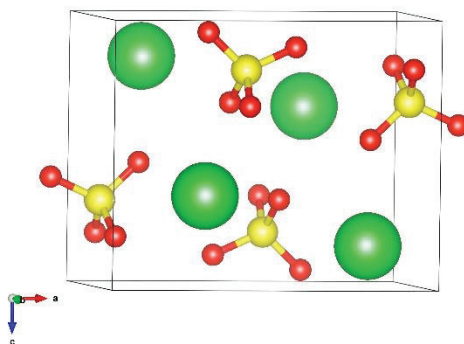


Figure 6 : Maille conventionnelle de la barytine (sulfate de baryum).⁸

23. Donner la période et le groupe du baryum dans la classification périodique.
24. Commenter la valeur de $109,5^\circ$ obtenue pour l'angle moyen O-S-O dans la barytine.
25. Comparer la longueur de la liaison S-O dans la barytine avec celle de $1,43 \text{ \AA}$ obtenue dans la molécule de dioxyde de soufre.
26. Montrer de manière quantitative que les propriétés recherchées pour l'agent de contraste, forte densité et faible solubilité, sont bien vérifiées par le sulfate de baryum.
Cette question nécessite des prises d'initiative de la part du candidat. Tout engagement dans une démarche de résolution sera valorisé.

Partie II. La tomographie par émission de positons (TEP)

La scintigraphie est une technique d'imagerie médicale basée sur la détection du rayonnement émis par des substances radioactives ciblant la zone à étudier. On distingue deux types de scintigraphies : la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP).

La tomographie par émission de positons utilise, comme son nom l'indique, des isotopes radioactifs émetteurs de positons, que l'on administre au patient et dont on localise la position au sein du corps. L'isotope radioactif va émettre des positons qui, après une courte distance, vont s'annihiler en donnant naissance à deux photons γ d'une énergie de 511 keV émis à 180° l'un de l'autre (Figure 7) ; ces photons sont détectés par les cristaux du scintillateur d'une caméra gamma. La détection en coïncidence de ces deux photons permet de déterminer le lieu d'émission de l'isotope radioactif ainsi que sa concentration dans la zone d'émission.

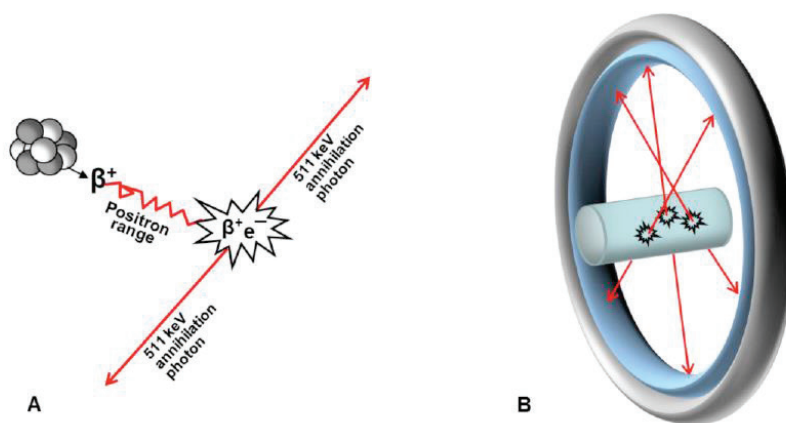


Figure 7 : Représentation schématique du principe de l'imagerie TEP.⁹

- A. Schéma de l'émission et de l'annihilation d'un positon par rencontre avec un électron
- B. Schéma de la détection en coïncidence des photons d'annihilation par la caméra gamma.

A. Détection des photons γ par un scintillateur

En imagerie TEP, la détection des photons γ s'effectue grâce à des cristaux inorganiques dits scintillateurs.¹⁰ Dans cette partie les cristaux LSO(Ce) (Lu_2SiO_5 dopé au cérium), actuellement majoritairement utilisés dans les caméras gamma, seront comparés à deux concurrents historiques : l'iodure de sodium NaI dopé au thallium et le BGO ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$).

C. L. Melcher décrit ainsi un scintillateur dans sa publication de 2000 dans *J. Nucl. Med.*¹⁴ :

« A typical scintillator is a transparent single crystal in which valence and conduction bands are separated by a band gap of 5 eV or more. In a perfect crystal, free of defects or impurities, there would be no electronic energy levels in this gap. However, most scintillators are doped with an activator ion that provides energy levels in the otherwise forbidden band gap. After absorption of γ -ray energy by the bulk crystal, a fraction of the energy localizes on the activator ions. Relaxations of the activator ions results in the emission of scintillation photons, typically around 4 eV ».

27. Traduire, sous forme de schéma, les descriptions faites par Melcher du principe de fonctionnement d'un scintillateur.
28. Dans sa publication, Melcher indique par ailleurs que l'une des caractéristiques nécessaires du cristal est sa transparence aux alentours de 400 nm. Justifier.

Sur la figure 8 sont représentées les évolutions des coefficients d'atténuation linéaires pour le NaI, le LSO et le BGO en fonction de l'énergie des photons.

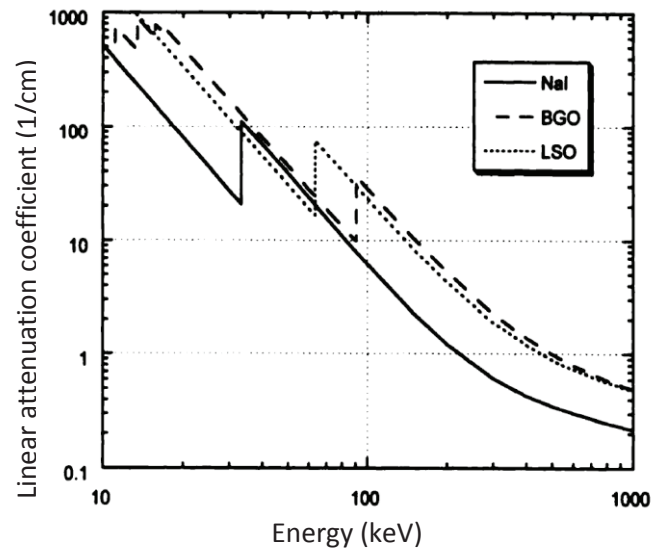


Figure 8 : Coefficients d'atténuation linéaire pour les cristaux NaI, BGO et LSO.¹⁴

29. A quoi correspondent les discontinuités observées sur la figure 8 entre 20 keV et 100 keV pour le NaI, le BGO et le LSO ?
30. Comparer les valeurs des épaisseurs de cristaux nécessaires pour obtenir la même efficacité d'absorption des photons d'énergie 511 keV pour les trois matériaux. Conclure.

Pour l'imagerie TEP, le temps de déclin de l'émission par scintillation ou temps caractéristique correspondant à une décroissance exponentielle de l'intensité du signal, doit être le plus faible possible pour augmenter la précision de la mesure (Figure 9).

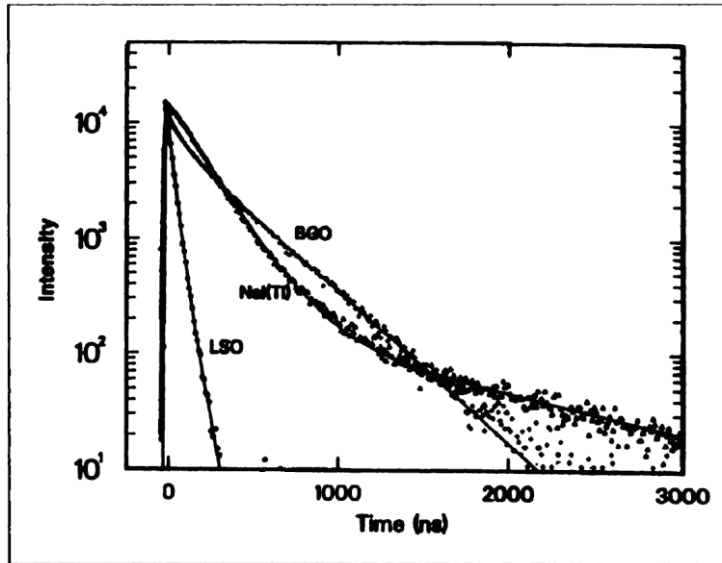


Figure 9 : Décroissance de l'intensité de l'émission par scintillation pour les cristaux de NaI (dopé au TI), BGO et LSO (dopé au Ce) après une excitation par des rayons γ .¹⁴

31. Donner la loi empirique modélisant l'évolution de l'intensité de l'émission par scintillation des cristaux de BGO et LSO.
32. Estimer graphiquement le temps de déclin de la luminescence pour ces deux cristaux.
33. Peut-on évaluer simplement ce temps de déclin pour NaI (dopé au TI) ? Peut-on néanmoins évaluer un temps de déclin dans ce cas ?
34. Conclure, au vu des informations à votre disposition, sur les avantages et inconvénients éventuels du LSO (dopé au Ce) par rapport aux deux autres cristaux.

Le LSO (Lu_2SiO_5) a une masse volumique de $7,4 \text{ g.cm}^{-3}$. Sa structure cristalline a été étudiée par Gustafsson et coll. en utilisant la diffraction des rayons X et des neutrons. La Figure 10 montre trois plans cristallographiques de sa structure monoclinique.¹¹

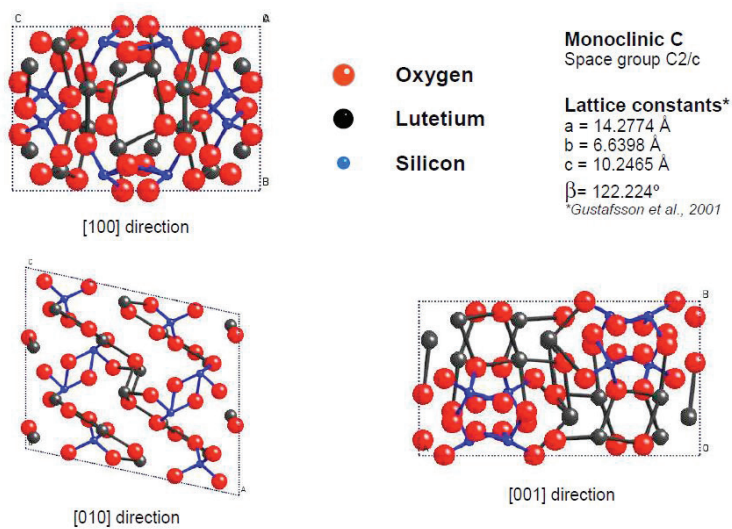


Figure 10 : Représentation de trois plans cristallographiques du cristal de LSO .

35. Par un schéma simplifié de la maille monoclinique, montrer à quoi correspondent les plans [100], [010] et [001].
36. Déterminer le nombre d'entités Lu_2SiO_5 présentes par maille.

Le lutétium naturel possède deux isotopes : ^{175}Lu (97,4 %) qui est stable et ^{176}Lu (2,6%) qui est un émetteur β dont la désintégration s'accompagne de l'émission de photons γ . La durée de vie de ^{176}Lu est de 3×10^{10} années. Un cristal typique de LSO(CE) utilisé dans un détecteur PET a une taille de $2 \times 2 \times 20$ mm ; par souci de simplification le cristal sera assimilé à un parallélépipède rectangle.

37. Evaluer le nombre d'atomes de lutétium émettant par seconde dans un cristal. En déduire si ce résultat induit un problème pour l'imagerie PET. Cette émission constitue-t-elle un problème pour d'autres applications en scintillation ?

B. Agents d'imagerie

B.1. Agents à base de fluor 18.

Le développement de la TEP est directement lié au développement des molécules marquées par un atome émetteur de positons.¹² Parmi les différents isotopes utilisés, le fluor 18 est l'émetteur de positons de choix pour l'imagerie TEP comme le montre l'utilisation croissante, en oncologie clinique, du ^{18}F Fluorodesoxyglucose ou ^{18}F FDG (Figure 11). L'intérêt du fluor 18 par rapport à d'autres émetteurs de positons est lié à ses propriétés (Tableau 4).

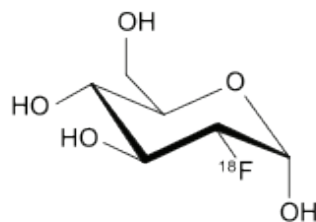


Figure 11 : ^{18}F fluorodesoxyglucose ou ^{18}F FDG

38. Ecrire l'équation de désintégration du ^{18}F .
39. A l'aide des données du tableau 4, déterminer la valeur de la demi-vie du ^{18}F .
40. Au vu des propriétés des isotopes proposés dans le tableau 4, expliquer l'intérêt du ^{18}F .
41. De quelle molécule le ^{18}F FDG est-il l'analogue ? Justifier alors son intérêt en cancérologie.

Le fluor 18 est produit au moyen d'un cyclotron proche de l'hôpital ; il est majoritairement formé par deux réactions nucléaires¹³ :

- (i) Le bombardement d'une cible constituée d'eau enrichie en oxygène 18, par des protons d'énergie élevée, produit des ions fluorure en solution dans l'eau. Les ions fluorure sont récupérés à l'aide d'une résine échangeuse d'ions.
- (ii) Le bombardement d'une cible constituée de néon 20, par des deutons d'énergie supérieure à 8 MeV, produit du fluor diatomique et nécessite l'utilisation d'un gaz fluoré non radioactif comme entraîneur.

42. Donner les équations simplifiées des deux réactions nucléaires rendant compte de la formation du fluor 18 à partir des noyaux d'oxygène 18 et de néon 20.

La première synthèse de ^{18}F [FDG] a été réalisée au Brookhaven National Laboratory par Wolf *et coll.*¹⁴ en utilisant comme précurseur le 3,4,6-tri-O-acetyl-D-Glucal (Figure 12). Ce précurseur est traité par le difluor $^{18}\text{F}_2$, ce qui conduit à un mélange de quatre dérivés (**C**₁, **C**₂, **D**₁ et **D**₂). Les dérivés sont séparés et les dérivés **C**₁ et **C**₂ sont hydrolysés en présence d'acide chlorhydrique pour former le ^{18}F [FDG]. Le rendement de la réaction est de 8 % et la durée de la synthèse est de deux heures. Ce procédé a permis de réaliser le premier essai clinique avec le ^{18}F [FDG] à l'hôpital de l'université de Pennsylvanie.¹⁵ Lors de cette synthèse, $^{18}\text{F}_2$ est obtenu à partir du néon 20 comme explicité ci-dessus.

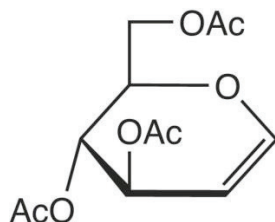


Figure 12 : 3,4,6-tri-O-acetyl-D-Glucal

43. Représenter les composés **C**₁, **C**₂, **D**₁ et **D**₂ en justifiant les formules associées et le mécanisme d'hydrolyse pour obtenir le produit ^{18}F [FDG].

44. Identifier les limitations de cette synthèse pour l'application clinique.

De nombreuses tentatives ont été réalisées afin d'obtenir le ^{18}F [FDG] par substitution nucléophile. L'innovation majeure a été réalisée par Hamacher *et coll.*¹⁶ qui ont utilisé le Kryptofix 222TM comme catalyseur (Figure 13) d'après Yu : « *But the major breakthrough was reported in 1986 by Hamacher et al. who had used Kryptofix 222TM as a catalyst* ». ¹⁶ Lors de cette synthèse le triflate de mannose (Figure 13) est utilisé comme précurseur.

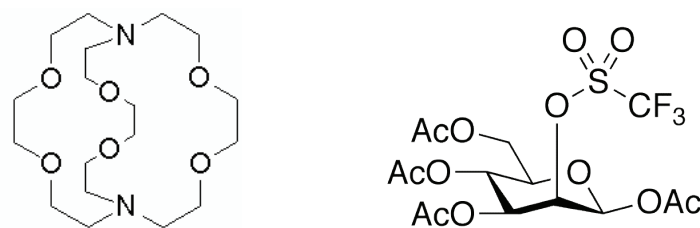


Figure 13 : Kryptofix 222TM (gauche) et triflate de mannose (droite).

Dans leur publication datant de 2010¹⁷, G. E. Smith *et coll.* décrivent les étapes préalables à la substitution nucléophile sur le triflate de mannose dans l'acétonitrile, du groupement triflate par du fluorure pour conduire au composé **E** :

“For efficient labelling to form covalent C–F bonds, labelling must take place under polar, aprotic conditions with minimal opportunity to form ion pairs. Anhydrous acetonitrile is a commonly used solvent for labelling. To transfer the ^{18}F to acetonitrile solution, the fluoride is first trapped by passage of the irradiated water through an anion exchange resin. The fluoride is then eluted from the resin using a solution of kryptofix 222 and potassium carbonate in acetonitrile. The last of the water is

removed by repeated azeotropic distillation of the acetonitrile under a stream of nitrogen and thermal drying at temperatures of 80 °C–110 °C.”

45. Justifier les conditions utilisées pour la distillation. Aurait-il été plus intéressant de procéder à pression réduite ? Justifier.
46. Quel est l'intérêt de procéder plusieurs fois à une distillation azéotrope (*repeated azeotropic distillation*) ?
47. Quel est, dans cette synthèse, l'intérêt de l'utilisation du carbonate de potassium et du Kryptofix 222™ ? Commenter le choix du terme catalyseur pour le Kryptofix 222™ adopté par Yu dans sa publication de 2006.¹⁷
48. Donner la formule du composé **E** obtenu après réaction avec l'anion fluorure 18 sur le triflate de mannose. Justifier.
49. Justifier l'utilisation d'un groupement triflate dans le réactif.
50. Pourquoi utilise-t-on comme solvant l'acétonitrile ?
51. Quelle dernière étape est nécessaire pour obtenir le ¹⁸F[FDG] à partir de **E** ?

B.2. Générateurs de gallium 68.

Les émetteurs de positons à faible durée de vie ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O et ¹⁸F sont produits grâce à un cyclotron. Une autre méthode pour obtenir des radioémetteurs pour l'imagerie TEP est d'utiliser un générateur qui présente l'avantage de prendre peu de place et de pouvoir être installé au sein de l'hôpital dans une enceinte protégée. Le principe de fonctionnement de ces générateurs repose sur la séparation entre les radioéléments pères de durée de vie longue et les radioéléments fils de courte durée de vie. Les radioéléments pères sont produits via un cyclotron ou un réacteur nucléaire et immobilisés sur une colonne chromatographique. Ainsi sont utilisés des générateurs ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga (Figure 14) pour produire du gallium 68 du fait de la longue durée de vie du germanium 68 (demi-vie de 270,8 jours) qui se transforme par capture électronique en gallium 68, émetteur de positons se désexcitant en zinc 68 stable avec une demi-vie de 67,7 min et une énergie moyenne pour le positon de 740 keV (énergie maximale de 1899 keV). Les propriétés chimiques différentes du Ge⁴⁺ et du Ga³⁺ permettent une bonne séparation et rendent la paire de radioéléments idéale pour une production du gallium 68 en générateur.¹⁸ De plus, la demi-vie du gallium 68 est compatible avec la pharmacocinétique de composés biologiques tels que les fragments d'anticorps, les peptides ou les oligonucléotides, ce qui en fait un très bon candidat pour l'imagerie TEP.

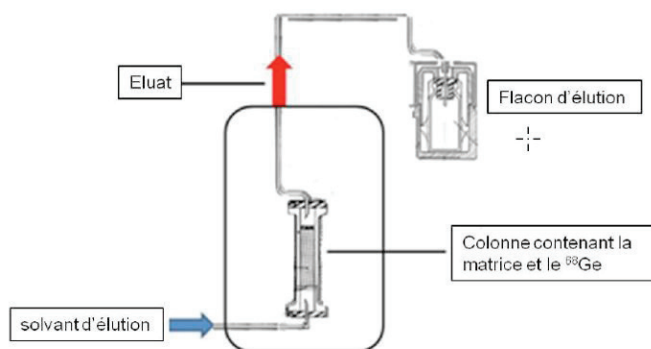


Figure 14 : Schéma simplifié du fonctionnement d'un générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga¹⁹

52. Expliquer l'intérêt des générateurs par rapport à une production par cyclotron dans le cadre de l'imagerie médicale.
53. Quel est le rôle de la colonne dans le générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$? Citer une de ses caractéristiques.
54. Ecrire l'équation de la réaction nucléaire de désexcitation du gallium 68.
55. Au vu de l'énergie des positons émis par le fluor 18 et par le gallium 68, lequel de ces isotopes permet d'obtenir la meilleure résolution en imagerie TEP ? Justifier.
56. Contrairement au marquage par le fluor 18 qui s'effectue par création d'une liaison covalente avec la molécule d'intérêt, le marquage par le gallium 68 s'effectue par chélation du cation métallique radioactif. Discuter des avantages et inconvénients éventuels de l'utilisation de ces deux radioéléments.

Soit $N_{\text{Ge}}(t)$ la quantité d'ions ^{68}Ge à l'instant t , N_{Ge}° la quantité d'ions ^{68}Ge à l'instant initial $t = 0$, T_{Ge} le temps de demi-vie du ^{68}Ge , $N_{\text{Ga}}(t)$ la quantité d'ions ^{68}Ga à l'instant t , N_{Ga}° la quantité d'ions ^{68}Ga à l'instant initial $t = 0$, T_{Ga} le temps de demi-vie du ^{68}Ga .

$A_{\text{Ge}}(t)$ et $A_{\text{Ga}}(t)$ sont les activités respectives du gallium 68 et du germanium 68 à l'instant t .

57. Déterminer l'expression du nombre d'ions ^{68}Ge , $N_{\text{Ge}}(t)$ présents à l'instant t .
58. Etablir l'équation différentielle permettant de déterminer le nombre d'ions ^{68}Ga , $N_{\text{Ga}}(t)$ présents à l'instant t .

La solution de cette équation différentielle est donnée par l'expression suivante :

$$N_{\text{Ga}}(t) = \frac{\frac{1}{T_{\text{Ge}}}}{\frac{1}{T_{\text{Ga}}} - \frac{1}{T_{\text{Ge}}}} N_{\text{Ge}}^{\circ} \left(e^{-\ln 2 \frac{t}{T_{\text{Ge}}}} - e^{-\ln 2 \frac{t}{T_{\text{Ga}}}} \right) + N_{\text{Ga}}^{\circ} e^{-\ln 2 \frac{t}{T_{\text{Ga}}}}$$

59. Comment peut se simplifier cette expression lors de la première mise en service du générateur ?
60. Que vaut cette expression pour des temps longs devant la période du ^{68}Ga .
61. Montrer que le rapport, pour un temps t long, de l'activité du germanium ^{68}Ge sur l'activité du gallium ^{68}Ga peut s'exprimer de la manière suivante :

$$\frac{A_{\text{Ge}}(t)}{A_{\text{Ga}}(t)} = 1 - \frac{T_{\text{Ga}}}{T_{\text{Ge}}}. \text{ Conclure.}$$

62. A l'aide de l'expression de $N_{\text{Ga}}(t)$, montrer que le temps t_{Max} nécessaire pour que l'activité du gallium 68 soit maximale après une élution est donné par :

$$t_{\text{Max}} = \frac{1}{\frac{\ln 2}{T_{\text{Ge}}} - \frac{\ln 2}{T_{\text{Ga}}}} \ln \frac{T_{\text{Ga}}}{T_{\text{Ge}}}. \text{ Calculer sa valeur. Semble-t-il possible de faire plusieurs éluions dans la journée ?}$$

La figure 15 montre l'évolution temporelle de l'activité du Gallium 68 après une élution

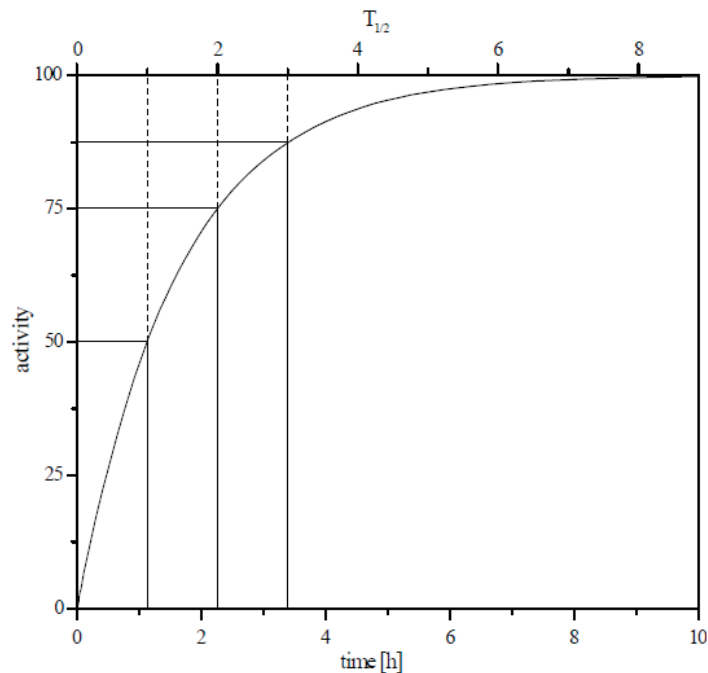


Figure 15 : Evolution temporelle de l'activité du Gallium 68 après une élution.²⁰

- 63.** Commenter la courbe figure 15. Que représente une activité de 100 dans le contexte d'un générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$? Au vu de la courbe d'activité, semble-t-il finalement possible de réaliser plusieurs éluions au cours d'une même journée ?
- 64.** Pour conclure, en quoi la différence de durée de vie entre le germanium 68 et le gallium 68 est-elle intéressante pour la conception d'un générateur au gallium 68 ?

Dans une publication de 2008,¹⁸ H. Maecke *et coll.* décrit l'évolution des dispositifs techniques et méthodes utilisés pour récupérer le gallium 68 du générateur :

*"Inorganic oxides such as Al_2O_3 or ZrO_2 were first used as matrices. In these early systems ^{68}Ge was fixed on the column and ^{68}Ga eluted with a 5 mM EDTA solution as $^{68}\text{Ga}(\text{EDTA})$. The ^{68}Ga yield was satisfactory (70%) but decreased considerably over time. Replacement of Al_2O_3 by Sb_2O_5 , and EDTA by 2% sodium oxalate solution, stabilized the elution yield while the recovery was 80 %." ... "Several systems giving ^{68}Ga in a directly usable ionic form have been proposed, such as Al_2O_3 or $\text{Fe}(\text{OH})_3$ and HCl and ZrO_2 or SiO_2 and HNO_3 . In 1980, Loc'h *et al.* reported a generator using SnO_2 and 1 M HCl with a high elution yield (75–80%) and low ^{68}Ge breakthrough ($2 \cdot 10^{-4}$ %). In all these systems, however, the solubility of the oxide in the eluent is not negligible and this rules out the possibility of clinical use. More recently, Bao and Song reported a generator based on CeO_2 and 0.02 M HCl, where about 56% of ^{68}Ga formed on the column was concentrated in 0.5 ml of eluate and neither radioactive impurities nor dissolved cerium were found in the eluate." ... "Recently, a TiO_2 -based generator has become commercially available and is used all around the world (Cyclotron Co., Obninsk, Russia). This generator is produced with ^{68}Ge activities from 10 up to 50 mCi and provides ionic $^{68}\text{Ga}^{3+}$ in 0.1 M HCl solution. According to the technical certificate the ^{68}Ga yield is >60% in 5 ml of 0.1 M HCl in the first year of operation, decreasing to 25 % after 3 years or after 200 elutions. The ^{68}Ge breakthrough is*

described as less than 0.01% within 3 years or after 200 elutions. In Europe approximately 40–50 centres use this generator currently. However, there are still some drawbacks for the direct use of the ^{68}Ga eluate in the preparation of radiopharmaceuticals. Among them are measurable activities of the long-lived ^{68}Ge (breakthrough), the high eluate volume and high HCl concentration. In addition, metallic impurities" ... "are present in the eluate"

65. D'après l'article de Maecke *et coll.*, les premières éluions ont été réalisées à l'aide d'ions oxalate ou d'EDTA. Quelle en était la raison ? Quel inconvénient peut présenter une telle méthode ?
66. Les techniques d'éluion développées par la suite ont mis en œuvre de l'acide nitrique ou de l'acide chlorhydrique. Justifier les concentrations d'acide utilisées par Maecke *et coll.*, en vous appuyant sur le diagramme potentiel pH du gallium fourni dans les données.
67. Déterminer la constante d'équilibre de la réaction associée à chacune des deux frontières verticales du diagramme potentiel pH du Gallium. Quelle concentration maximale de $^{68}\text{Ga}^{3+}$ peut-on obtenir en utilisant une solution d'acide chlorhydrique 0.1 mol.L⁻¹ ?

Le dernier modèle de générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ présenté par Maecke *et coll.* utilise une colonne d'oxyde de titane et une concentration en acide chlorhydrique de 0.1 mol.L⁻¹.

68. Dans la suite de son article, Maecke *et coll.* évoque la présence d'impuretés métalliques : Zn^{2+} , Ge^{4+} , Ti^{4+} , Fe^{3+} , etc. Déterminer l'origine de ces impuretés. Quelles sont celles qui sont radioactives ?

Les ligands utilisés pour la complexation de Ga^{3+} après l'éluion sont majoritairement des ligands polyaminés modifiés et comprenant des « bras » (*arms*) négativement chargés.²¹ Parmi ceux-ci, l'acide 1,4,7,10-tétraazacyclododecane-1,4,7,10-tétraacétique (DOTA noté LH₄) et ses dérivés représentent le groupe de ligands le plus étudié (Figure 16).

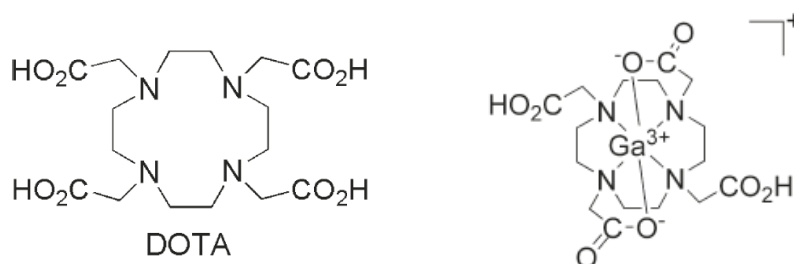


Figure 16 : Structure de DOTA (noté LH₄) (gauche) et du complexe $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{L})]^+$ (droite).

En 2010, Kubicek *et coll.* ont proposé une étude de la thermodynamique et de la cinétique de formation de certains de ces complexes. Ils ont notamment proposé un diagramme de distribution des espèces en fonction du pH (Figure 17).

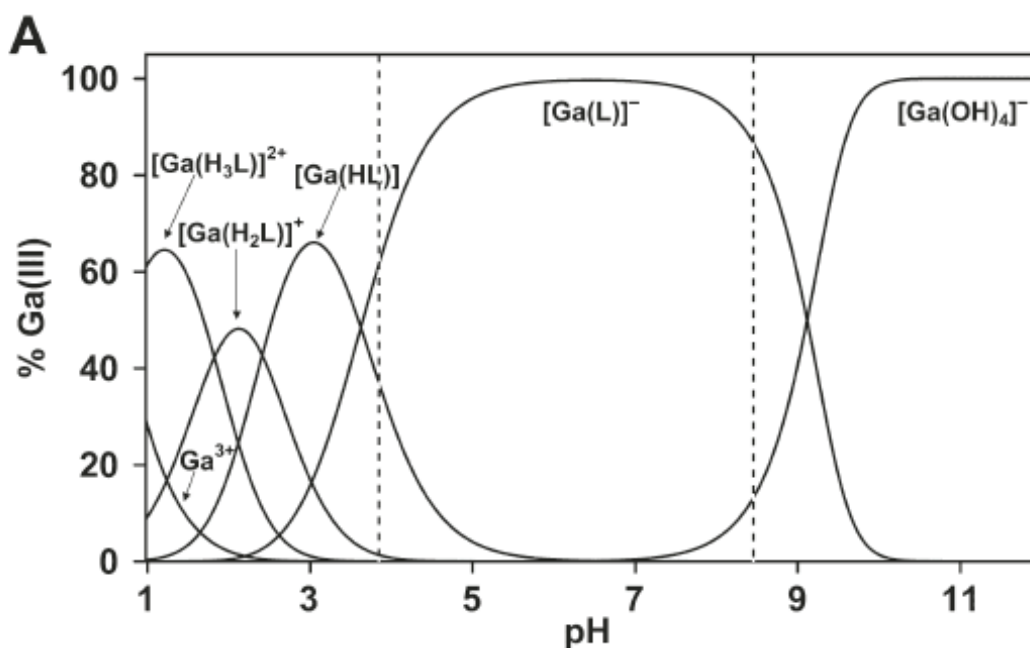


Figure 17 : Diagramme de distribution des espèces pour le système Ga-DOTA à l'équilibre ($c_L = c_{Ga} = 0.004 M$). Les lignes pointillées représentent la gamme de pH pour laquelle un précipité est observé durant la préparation des échantillons. ²¹

69. Donner la nature du précipité observé lors de la préparation de l'échantillon. Justifier.
70. Proposer une représentation des complexes $Ga(L)^-$, $Ga(HL)$, $Ga(H_3L)^{2+}$
71. Déterminer la valeur du pK_a du couple $[Ga(HL)]/[Ga(L)^-]$.
72. La constante de formation du complexe $Ga(L)^-$ a été estimée par les auteurs à une valeur environ égale à 10^{26} . Comment expliquer néanmoins la formation du précipité observé par les auteurs ?

Partie III. L'imagerie optique par fluorescence

L'imagerie optique par fluorescence est en plein essor actuellement notamment dans le domaine de l'aide à la chirurgie en oncologie. Elle consiste à administrer un fluorophore au patient. Ce fluorophore se concentre dans la tumeur permettant ainsi au chirurgien de repérer précisément les frontières de la tumeur pour une résection (ablation) efficace (Figure 18).

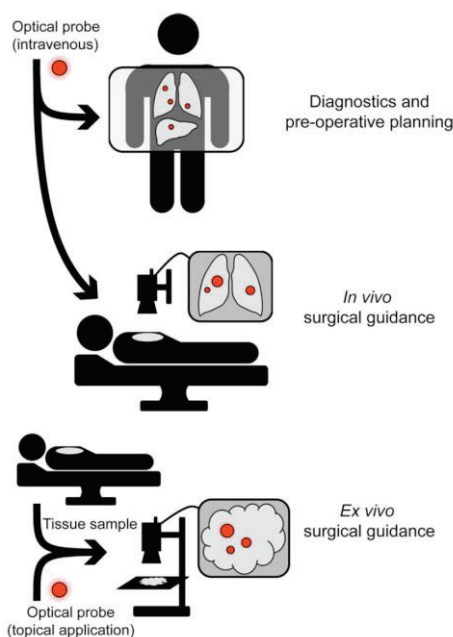


Figure 18 : Schéma général explicitant l'utilisation de l'imagerie optique en clinique.

Cette technique ne s'est développée que récemment en raison notamment d'une faible pénétration de la lumière au niveau des tissus qui limite son application. L'intérêt accru pour cette technique ces dernières années s'accompagne du développement par les chimistes de nouveaux agents fluorescents qui permettent une meilleure pénétration des tissus, même si elle est toujours limitée pratiquement à quelques centimètres. La figure 19 représente l'absorption des composés majoritaires au sein du corps humain.

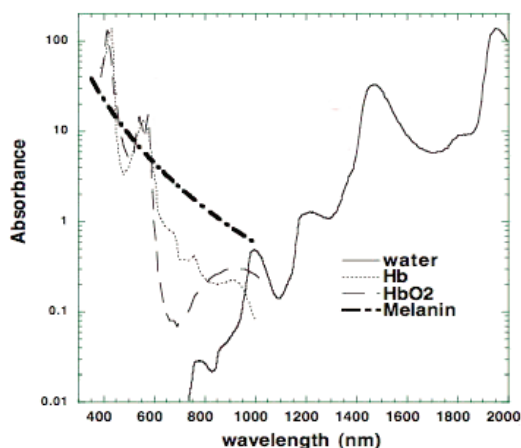


Figure 19 : Absorbance de différentes espèces chimiques présentes dans les tissus.

A. Principe de la technique d'imagerie par fluorescence

73. Définir, en vous appuyant sur la figure 19, une fenêtre de transparence des tissus biologiques. Quelle contrainte sur la structure des molécules organiques utilisées impose l'utilisation de cette fenêtre pour le développement de nouveaux agents fluorescents ?
74. L'absorption n'est pas la seule contrainte qui limite la pénétration de la lumière au niveau des tissus. Citer un autre phénomène physique pouvant expliquer cette limitation.

Le vert d'Indocyanine (ICG) est l'une des seules molécules organiques disposant actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'imagerie optique et elle est impliquée dans un nombre croissant d'essais cliniques en chirurgie guidée par fluorescence. Sa formule et ses spectres d'absorption et d'émission sont représentés figure 20.

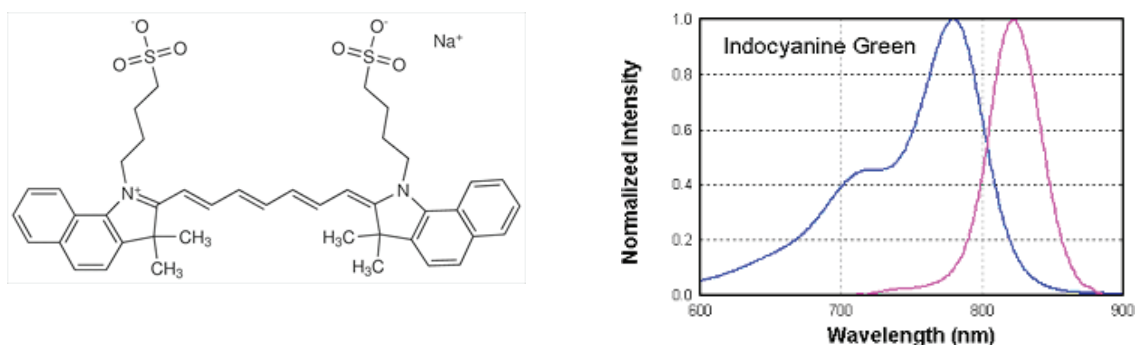


Figure 20 : Formule et spectres d'absorption et d'émission du vert d'indocyanine (gauche).²²

75. Indiquer quel est le spectre d'absorption et quel est le spectre de fluorescence. Justifier.

Lors d'une étude sur les propriétés photophysiques de l'ICG, K. Urbanska *et coll.*²³ ont montré que l'ICG « infiniment dilué » présente un coefficient d'absorption molaire de $10\,800\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ à 778 nm et ne possède qu'une bande d'absorption à cette longueur d'onde. En augmentant la concentration d'ICG dans l'eau, un second pic d'absorption à 708 nm apparaît (Figure 21).

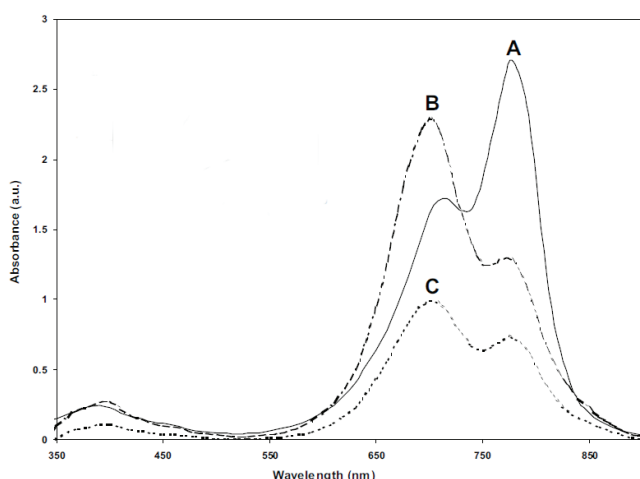


Figure 21 : Absorption de solutions d'ICG à différentes concentrations dans l'eau

- A : $[\text{ICG}] = 2.5 \cdot 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, cuvette 1 cm ;
B : $[\text{ICG}] = 2.5 \cdot 10^{-4}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, cuvette 0.1 cm ;
C : $[\text{ICG}] = 1.25 \cdot 10^{-4}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, cuvette 0.1 cm²³

76. Formuler une hypothèse pour rendre compte de l'apparition d'un second pic d'absorption à 708 nm et justifier les différences d'allure des spectres d'absorption.
77. L'absorption à 778 nm peut-elle être uniquement expliquée par l'absorption de l'ICG infiniment dilué ?

Lorsque l'ICG en solution aqueuse est irradié par un laser à une longueur d'onde de 830 nm, on observe progressivement une évolution de son spectre d'absorption (Figure 22).

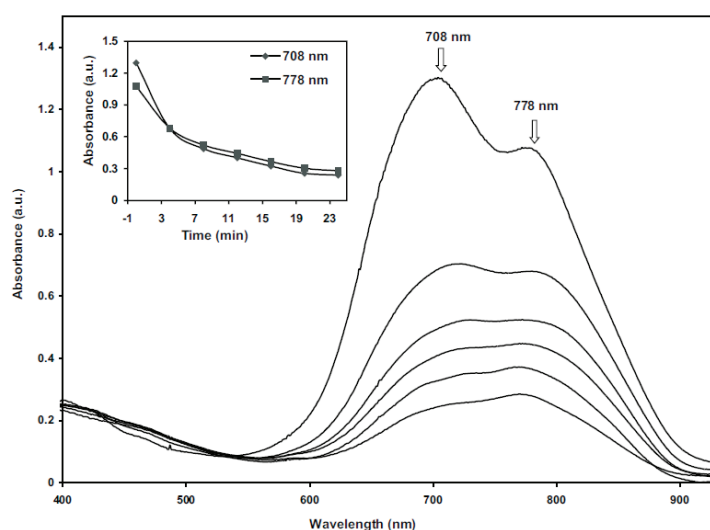


Figure 22 : Evolution du spectre d'absorption d'une solution d'ICG irradié par un laser à 830 nm.²³

78. Proposer une interprétation à l'évolution observée sur la figure 22
79. Au vu des différentes caractéristiques étudiées semble-t-il utile de développer de nouveaux fluorophores pour la chirurgie guidée par l'imagerie optique ?

B. Développement de fluorophores sensibles à leur environnement

B1. Fluorophores sensibles au pH

Afin d'obtenir des informations sur le pH en milieu biologique, des fluorophores sensibles au pH ont été développés. C'est le cas notamment du 8-hydroxypyrene-1,3,6-trisulfonate (HPTS ; $pK_a = 7,3$) dont les spectres d'excitation et d'émission sont donnés Figure 23.²⁴

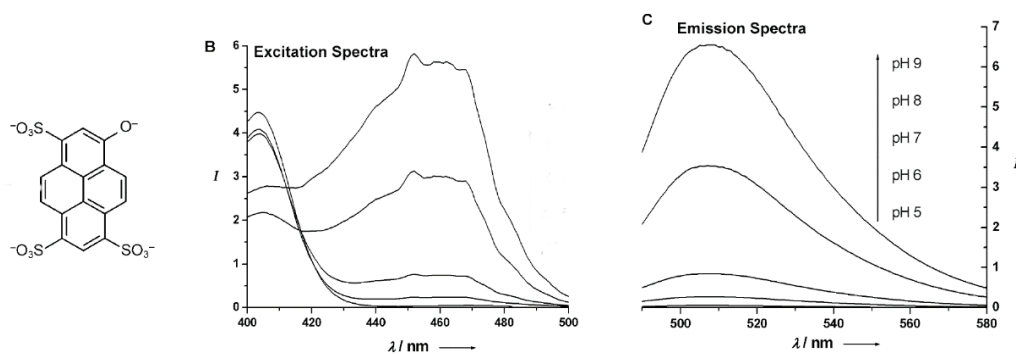


Figure 23 : Structure de la forme basique de l'HPTS (gauche), spectre d'excitation (à $\lambda_{em} = 520$ nm) et spectre d'émission de l'HPTS (à $\lambda_{exc} = 460$ nm) pour des pH égaux à 5, 6, 7, 8 et 9.²⁴

80. Justifier la valeur du pK_a et donner la forme acide du couple de l'HPTS.
81. A l'aide du spectre d'émission, retrouver à quel pH correspond chaque courbe du spectre d'excitation.
82. Proposer une méthode expérimentale pour déterminer le pH de la solution étudiée contenant le fluorophore, à l'aide de spectres d'excitation ou d'émission. Quelles difficultés pourraient rendre cette méthode difficile in vivo ?

B2. Fluorophores sensibles au dioxygène

Des composés peuvent également être mis au point pour la détection de la présence de dioxygène par fluorescence. Le principe de cette mesure repose sur la collision entre le fluorophore excité et un extingueur (quencher). C'est notamment le cas du dioxygène à l'état triplet qui peut réagir avec l'état triplet du fluorophore par un mécanisme non encore complètement élucidé qui peut-être résumé dans le diagramme de Perrin-Jablonski suivant (Figure 24) et qui conduit à la formation d'oxygène singulet qui a une durée de vie très courte.

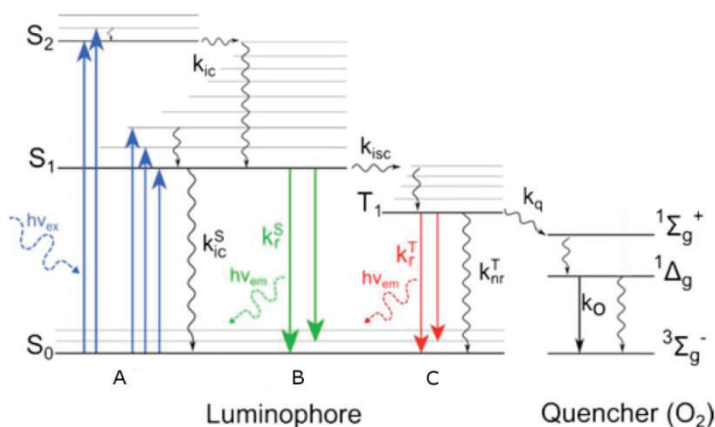


Figure 24 : Diagramme de Perrin-Jablonski illustrant le mécanisme postulé de l'extinction de fluorescence en présence de O₂.²⁵

83. Indiquer le type de transition associé aux phénomènes A, B et C représentés sur la figure 24.
84. A l'aide de diagrammes d'orbitales moléculaires de O₂, représenter à quoi correspondent les états $^3\Sigma_g^-$, $^1\Sigma_g^+$ et $^1\Delta_g$.
85. L'oxygène singulet formé est utilisé en oncologie dans une technique thérapeutique appelée photothérapie dynamique. Expliciter succinctement son principe et ses avantages et inconvénients.

Afin d'obtenir une équation permettant d'exprimer l'intensité de fluorescence en fonction de la pression en dioxygène, il est possible d'utiliser la méthode de Stern-Volmer. Afin de faciliter la démonstration, un modèle plus simple est proposé qui ne prend en compte que l'extinction de fluorescence et pas les passages à l'état triplet et la phosphorescence associée. On notera F le fluorophore et Q le quencher. Les différentes équations des étapes élémentaires du modèle sont les suivantes :

- (1) ${}^1F + h\nu \rightarrow {}^1F^*$ k_{abs}
- (2) ${}^1F^* \rightarrow F + h\nu$ k_f
- (3) ${}^1F^* \rightarrow F$ k_{nf}
- (4) ${}^1F^* + Q \rightarrow F + Q$ k_q

86. A quels phénomènes se rapportent les étapes (1), (2), (3) et (4) ?

87. Etablir l'équation différentielle permettant d'exprimer la concentration $[F^*]$ de fluorophore excité en fonction des concentrations des différentes espèces et des constantes de vitesse. Que devient cette équation en absence de quencher ?

88. Sous une irradiation constante, on atteint un régime stationnaire. Que devient alors l'équation différentielle ?

89. Exprimer le rendement quantique de fluorescence en présence ϕ_Q et en absence ϕ_0 de quencher, puis le rapport ϕ_0/ϕ_Q ainsi que le rapport I_0/I_Q . I_0 et I_Q étant les intensités de fluorescence en absence ou en présence de quencher.

On peut finalement établir l'équation de Stern Volmer suivante :

$$\frac{I_0}{I_Q} = 1 + K_{SV} [O_2] = 1 + k_Q \tau_0 [O_2] = 1 + k_Q \tau_0 K_H^{solv} P_{O_2}$$

où K_{SV} est la constante de Stern-Volmer, k_Q la constante de vitesse du processus bimoléculaire de quenching de l'état triplet, τ_0 la durée de vie de l'état excité.

90. Quelle est la constante K_H^{solv} utilisée dans l'équation de Stern Volmer ?

En 2013, C. Truillet *et coll.*²⁶ ont proposé un complexe de ruthénium (Figure 25) capable d'être utilisé comme sonde du dioxygène et pouvant être mis en forme sur des nanoparticules à base de polysiloxane (GBN-Ru).

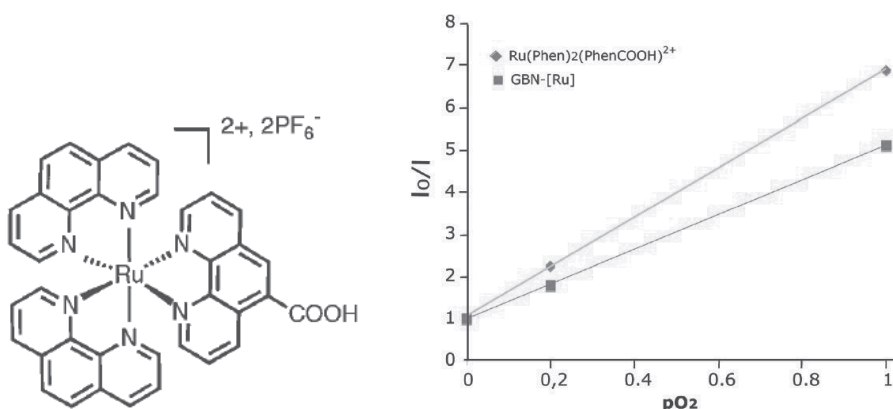


Figure 25 : Structure moléculaire du complexe $[Ru(phen)_2(phenCOOH)]^{2+}, 2PF_6^-$ (gauche). Tracé des équations de Stern-Volmer pour le complexe libre et pour le complexe attaché à une nanoparticule à base de polysiloxane GBN-Ru dans l'eau.²⁶

91. Proposer un mode opératoire expérimental permettant d'obtenir le graphe de la figure 25.

92. Proposer une explication pour rendre compte du fait que la pente obtenue pour les droites de Stern-Volmer soit plus faible dans le cas du complexe greffé à la nanoparticule.

-
- ¹ C. Truillet, F. Lux, S. Roux, P. Perriat, O. Tillement, « Nanosondes hybrides multimodales pour applications médicales », *Techniques de l'ingénieur*, 2014, NM 4 020-1.
- ² <http://culturesciencesphysique.ens-lyon.fr/ressource/imagerie-medicale-radiographie-principe.xml>
- ³ http://archaeometry.missouri.edu/xrf_overview.html
- ⁴ H. Lusik, M. W. Grinstaff, *X-ray-Computed Tomography Contrast Agents*, *Chem. Rev.*, 2013, 113, 1641-1666.
- ⁵ P. Anelli, M. Brocchetta, R. Fretta, L. Lattuada, A. Mortillaro, *Process for the preparation of triiodinated carboxylic aromatic derivatives*, WO 2010105983.
- ⁶ W. Gallardo, L. Zurita, A. Ontiveros, J. D. G. Duran, *Interfacial properties of barium sulfate suspensions. Implications in their stability*, *J. Pharm. Sci.*, 2000, 89, 2000.
- ⁷ L. Pauling, P. H. Emmett, *The crystal structure of barite*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1925, 47, 1026-1030.
- ⁸ <https://crystallography365.wordpress.com/tag/sulfate/>
- ⁹ I. Velikyan, *Prospective of ⁶⁸Ga-Radiopharmaceutical development*, *Theranostics*, 2014, 4, 47-80.
- ¹⁰ C. L. Melcher, *Scintillation Crystals for PET*, *Scintillations Crystals for PET*, *J. Nucl. Med.*, 2000, 41, 1051-1055.
- ¹¹ C. L. Melcher, L. A. Erikson, M. Aykac, F. Bauer, C. Williams, M. Loop, M. Schmand, *Current and Future use of LSO:CE Scintillators in PET*, *Chapter in NATO Security through Science Series B: Physics and Biphysics*. March 2006.
- ¹² F. Dollé, C. Perrio, L. Barré, M. –C. Lasne, D. Le Bars, *Synthèse et application en imagerie médicale*, *Actualité Chimique*, 2006, 301-302, 93-98.
- ¹³ www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-4311/ed4311.pdf
- ¹⁴ S. Yu, *Review of ¹⁸F-FDG synthesis and quality control*, *Biomed. Imaging Interv. J.*, 2006, 2, e57.
- ¹⁵ M. Reivich, D. Kuhl, A. Wolf, J. Greenberg, M. Phelps, T. Ido, V. Casella, J. Fowler, E. Hoffman, A. Alavi, P. Som, L. Sokoloff, *The [¹⁸F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man*, *Circ. Res.*, 1979, 44, 127-137.
- ¹⁶ K. Hamacher, H. H. Coenen, G. Stocklin, *Efficient stereospecific synthesis of o-carrier-added 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution*. *J. Nucl. Med.*, 1986, 27, 235-238.
- ¹⁷ G. E. Smith, H. L. Sladen, S. C. G. Biagni, P. J. Blower, *Inorganic approaches for radiolabelling biomolecules with fluorine-18 for imaging with Positron Emission Tomography*, *Dalton Trans.*, 2011, 40, 6196-6205.
- ¹⁸ M. Fani, J. P. André, H. R. Maecke, *⁶⁸Ga-PET : a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals*, *Contrast Media Mol. Imaging*, 2008, 3, 53-63.
- ¹⁹ Thèse de Chloé Lamésa, *Technique diagnostique en deux temps pour l'imagerie moléculaire en oncologie*, Université de Nantes, 2014.
- ²⁰ F. Roesch, *Maturation of a Key Ressource – The Germanium-68/Gallium-68 Generator : Development and New Insights*, *Current Radiopharmaceuticals*, 2012, 5, 202-211.
- ²¹ V. kubicek, J. Havlickova, J. Kotek, G. Tircso, P. Hermann, E. Toth, I. Lukes, *Gallium(III) complexes of DOTA and DOTA-monoamide: Kinetic and Thermodynamic Studies*, *Inorg. Chem.*, 2010, 49, 10960-10969.
- ²² http://iss.com/resources/research/technical_notes/PC1_LWPolarizationStandards.html
- ²³ K. Urbanska, B. Romanoska-Dixon, Z. Matuszak, J. Oszejca, P. Nowak-Sliwinska, G. Stockel, *Indocyanine Green as a prospective sensitizer for photodynamic therapy of melanoma*, *Acta Biochimica Polonica*, 2002, 49, 387-391.
- ²⁴ M. Schäferling, *The art of fluorescence imaging with chemical sensors*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 3532-3554.
- ²⁵ M. Quaranta, S. M. Borisov, I. Klimant, *Indicators for optical oxygen sensors*, *Bioannal. Rev.*, 2012, 4, 115-157.
- ²⁶ C. Truillet, F. Lux, J. Moreau, M. Four, L. Sancey, S. Chevreux, G. Boeuf, P. Perriat, C. Frochot, R. Antoine, P. Dugourd, C. Portefaix, C. Hoeffel, M. Barberi-Heyob, C. Terryn, L. Van Gullick, G. Lemercier, O. Tillement, *Bifunctionnal polypyridyl-Ru(II) complex grafted onto gadolinium-based nanoparticles for MR-Imaging and Photodynamic therapy*, *Dalton Trans.*, 2013, 42, 12410-12420

Données

Charge élémentaire : $e = 1,60 \times 10^{-19}$ C
 Constante d'Avogadro : $N_A = 6,02 \times 10^{23}$ mol⁻¹
 Constante de Boltzmann : $k_B = R/N_A = 1,38 \times 10^{-23}$ J·K⁻¹
 Constante des gaz parfaits : $R = 8,31$ J·K⁻¹·mol⁻¹
 Constante de Faraday : $F = N_A \cdot e = 9,65 \times 10^4$ C·mol⁻¹
 Constante de Planck : $h = 6,62 \times 10^{-34}$ J·s
 Vitesse de la lumière : $c = 3,00 \times 10^8$ m·s⁻¹
 Becquerel : 1 Bq = 1 désintégration par seconde.
 Curie : 1 Ci = $3,7 \times 10^{10}$ Bq

Masses molaires atomiques

Elément	O	Si	S	Lu	Ba
M (g·mol ⁻¹)	15,999	28,085	32,065	174,967	137,327

Constantes de solubilité ($T = 298$ K): Sulfate de baryum BaSO_4 , $K_S = 1,1 \times 10^{-10}$

Constantes d'acidité ($T = 298$ K) : $\text{p}K_a$ ($[\text{Ga}(\text{H}_3\text{L})^{2+}]/[\text{Ga}(\text{H}_2\text{L})^+] = 1,84$; $\text{p}K_a$ ($[\text{Ga}(\text{H}_2\text{L})^{2+}]/[\text{Ga}(\text{HL})] = 2,43$

Niveaux K, L, M de différents atomes

Atomes	K	L _I	L _{II}	L _{III}	M _I	M _{II}	M _{III}	M _{IV}	M _V
C (Z = 6)	-284,2								
N (Z = 7)	-409,9								
O (Z = 8)	-543,1								
Al (Z = 13)	-1559,6	-117,8	-72,95	-72,55					
P (Z = 15)	-2145,5	-189	-136	-135					
Cl (Z = 17)	-2822,4	-270	-202	-200					
Ca (Z = 20)	-4038,5	-438,4	-349,7	-346,2	-44,3				
Ti (Z = 22)	-4966	-560,9	-460,2	-453,8	-58,7	-32,6	-32,6		
Fe (Z = 26)	-7112	-844,6	-719,9	-706,6	-91,3	-52,7	-52,7		
Cu (Z = 29)	-8979	-1096,7	-952,3	-932,7	-122,5	-77,3	-75,1		
Mo (Z = 42)	-20000	-2866	-2625	-2520	-506,3	-411,6	-394	-231,1	-227,9
I (Z = 53)	-33169	-5188	-4852	-4557	-1072	-931	-875	-630,8	-619,3
Gd (Z = 64)	-50239	-8376	-7930	-7243	-1881	-1688	-1544	-1221,9	-1186,7
Lu (Z = 71)	-63314	-10870	-10349	-9244	-2491	-2264	-2024	-1639	-1589
W (Z = 74)	-69525	-12100	-11544	-10207	-2820	-2575	-2281	-1872	-1809
Au (Z = 79)	-80725	-14353	-13734	-11919	-3425	-3148	-2743	-2291	-2206
Bi (Z = 83)	-90526	-16388	-15711	-13419	-3999	-3696	-3177	-2688	-2580

Tableau 1 : Energie (en eV) des niveaux K, L, M pour différents éléments.

Nombre quantique j ; niveaux d'énergie et transition entre niveaux

Afin de modéliser le couplage spin-orbite, on introduit un 5^{ème} nombre quantique pour décrire l'atome. Ce nombre quantique, noté j, est strictement positif et vaut $|l \pm \frac{1}{2}|$. La prise en compte de ce couplage entraîne une dégénérescence des niveaux L et M et permet d'interpréter la structure fine des spectres. Les indices I, II, III... caractérisent lorsqu'ils existent les sous-niveaux. Ces sous-niveaux-sont classés par l croissant puis pour une même valeur de l par j croissant.

Les transitions entre deux niveaux sont soumises à des règles de sélection. Les transitions permises sont celles qui respectent les règles suivantes :

$$\Delta l = \pm 1 \quad \text{et} \quad \Delta j = 0, \pm 1$$

Absorption des rayonnements

Loi d'absorption des rayonnements en fonction du coefficient d'absorption linéique μ :

$$I(E) = I_0(E) \exp(-\mu x)$$

Energies (keV)	7,0	7,2	7,4	7,6	7,8	8,0	8,2	8,4	8,6	8,8	9,1	9,3	9,5	9,7	9,9
μ Al (cm ⁻¹)	200,6	181,9	162,7	155,1	140,9	132,3	121,1	116,2	108,5	100,7	89,5	83,5	78,0	73,9	70,0
μ Cu (cm ⁻¹)	694	635	579	551	509	477	427	414	384	359	2290	2250	2216	2155	2004

Tableau 2 : Coefficients d'absorption linéique μ pour l'aluminium et le cuivre en fonction de l'énergie des photons incidents.ⁱⁱ

Matériaux scintillateurs

Cristal	Densité (g/cm ³)	Hygroscopique
NaI(Tl)	3,67	Non
BGO	7,13	Oui
LSO	7,4	Non

Tableau 3 : Caractéristiques de différents matériaux scintillateurs.

Emetteurs de positons de faible durée de vie

Isotope	Demi-vie (t _{1/2})	Activité spécifique (GBq/mol)	Emission β^+ (%)	Energie cinétique maximale du β^+ (keV)	Parcours moyen dans l'eau (mm)
¹⁵ O	2,07 min	3,4x10 ¹²	99,9	1723	8,20
¹³ N	9,96 min	6,9x10 ¹¹	100,0	1190	5,39
¹¹ C	20,4 min	3,4x10 ¹¹	99,8	961	4,11
¹⁸ F	-	6,3 x 10 ¹⁰	96,9	635	2,39

Tableau 4 : Propriété des émetteurs de positons de faible durée de vie usuellement utilisés en PET.

Points azéotropiques pour l'acétonitrile

Secondary components	Azeotropic point (°C)	Acetonitrile (wt%)
Water	34,1 (150 mmHg)	92,8
	51,1 (300 mmHg)	89,5
	76,5 (760 mmHg)	83,7
Carbon tetrachloride	65,9	81
Methanol	63,4	81
Ethanol	72,5	41
2 - Propanol	74,5	52
1 - Propanol	81,2	72
Ethyl acetate	74,5	23
Ethyl propionate	76,2	30
Propyl formate	76,5	33
Pentane	58,0	13
Benzene	73,0	34
Cyclohexane	62,2	33*
Hexane	56,8	25*
Toluene	81,4	80
Methylcyclohexane	71,1	50*
Heptane	69,4	44*
Octane	77,2	64*
Triethylamine	70,9	37

* vol%

Tableau 5 : Points azéotropiques pour l'acétonitrile combinée à différents solvants ⁱⁱⁱ

Diagramme potentiel-pH du Gallium

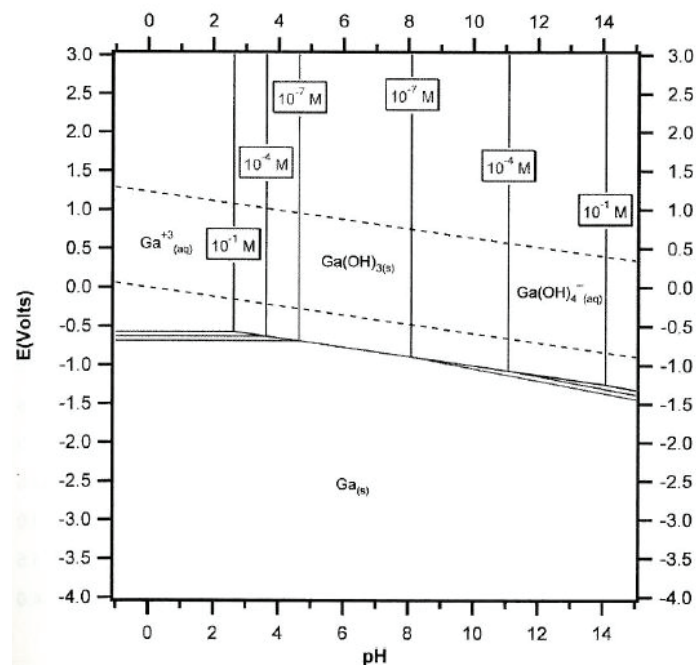


Figure 1 : Diagramme potentiel pH du gallium à différentes concentrations en espèces dissoutes de gallium. ^{iv}

ⁱ http://www.knowledgedoor.com/2/elements_handbook/

ⁱⁱ http://www.nucleide.org/Gamma_spectro/solex_coeff_attenuation.htm

ⁱⁱⁱ <https://www.asahi-kasei.co.jp/nitrile/en/sub06.html>

^{iv} <https://boettcher.uoregon.edu/files//2016/02/Aqueous-Chemistry-of-the-Elements-Reading-20e5ohg.pdf>