Les Agents de Contraste pour l'Imagerie Moléculaire : Nouveaux Développements et Perspectives

Sophie LAURENT, Luce VANDER ELST, Robert N. MULLER
Laboratoire de RMN et d'imagerie Moléculaire, Département de Chimie Organique et Biomédicale,
Université de Mons-Hainaut, B-7000 Mons. Tel/Fax : +32-65 373520.
e-mail : robert.muller@umh.ac.be

UMH

Contrast Agents for Molecular Imaging: New Developments and Future

Abstract: *This article gives an overview of the contrast agents used in Magnetic Resonance Imaging (MRI) namely the gadolinium complexes and the iron oxide nanoparticles. Their effects on nuclear magnetic relaxation, their physico-chemical characterization and their new developments are described.*

Keywords: *contrast agents, MRI, gadolinium complexes, iron oxide nanoparticles, molecular imaging*

1. Principe de l'imagerie de résonance magnétique (IRM)

L'imagerie de résonance magnétique est une méthode non invasive qui, dans le contexte médical, permet d'identifier et de caractériser les tissus pathologiques et les lésions. Le principe de cette technique est basé sur l'application de gradients de champ magnétique dans les trois directions de l'espace lors d'une expérience de résonance magnétique nucléaire (RMN). L'image qui résulte de cet encodage spatial des noyaux (en général, les noyaux d'hydrogène de l'eau et des graisses) est constituée d'éléments «pixels», dont les niveaux de gris représentent l'intensité du signal émis par l'élément de volume correspondant (voxel). Le signal dépend de la concentration locale en proton et de leur cinétique de relaxation caractérisée par des temps de relaxation T_1 et T_2. Les processus de relaxation des protons des molécules d'eau dépendent de leur environnement et de leur dynamique et varient donc selon les tissus. Des modulations de l'intensité de l'image sont attendues selon la nature tissulaire des différents organes.

Le choix judicieux des paramètres instrumentaux permet d'optimiser le contraste mais pour élaborer un diagnostic médical rapide et précis, des agents de contraste facilitant la distinction entre les tissus sains et pathologiques sont utilisés. Ces substances doivent être non toxiques, biocompatibles et efficaces à faible dose (typiquement, 100 µmoles par kg de poids corporel). Leur rôle est de « catalyser » la relaxation nucléaire. Schématiquement, le contraste peut être rehaussé par l'accélération des deux phénomènes gouvernant la relaxation des protons: celle de la relaxation longitudinale augmente l'intensité du signal (agent positif, effet T_1) et celle de la relaxation transverse T_2 diminue l'intensité du signal (agent négatif, effet T_2). Les images seront donc pondérées en T_1 et/ou T_2 selon l'effet prépondérant de l'agent et la séquence impulsionnelle utilisée (figure 1) [1].

2. Les agents de contraste

La propriété essentielle des substances de contraste est leur « relaxivité » qui est définie comme la contribution qu'elles apportent à la concentration de 1 mM à la vitesse de relaxation des protons de l'eau (s^{-1}mmol l^{-1}).

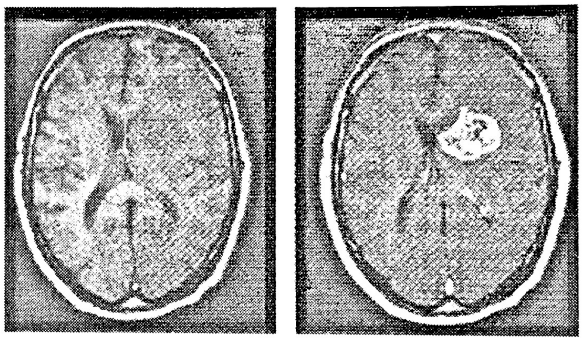

Figure 1a

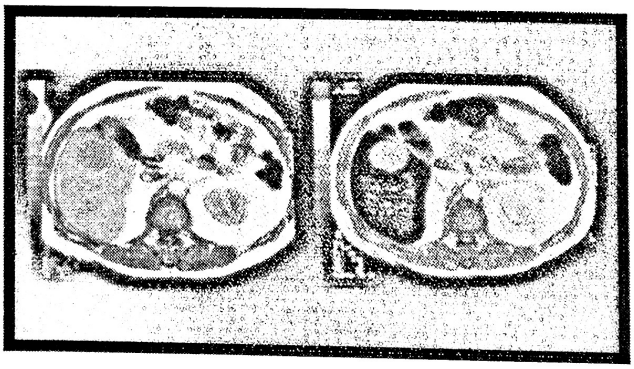

Figure 1b

Figure 1: Images avant et après administration d'un agent de contraste positif (a) (ref : « L'imagerie par Résonance Magnétique », A. Alaux, éditions Sauramp Médical (1994)) et négatif (b)

2.1. Composés paramagnétiques

Ce sont notamment l'oxygène, les nitroxydes, les métaux de transition et les lanthanides(III). Ils possèdent un ou plusieurs électrons libres dont le moment magnétique est 657 fois plus grand que celui du proton. Le gadolinium(III) qui présente d'excellentes propriétés électroniques (7 électrons non appariés) est cependant très toxique sous sa forme hydratée

$[Gd(H_2O)_9]^{3+}$ car, *in vivo*, il entre en compétition avec les ions calcium. Sa complexation avec un ligand organique réduit considérablement sa toxicité sans neutraliser sa relaxivité. Les premiers complexes de gadolinium apparus sur le marché voici plus de dix ans sont le Magnevist® (Gd-DTPA) et le Dotarem® (Gd-DOTA). Ces composés, de charge globale négative, sont accompagnés de leurs contre-ions, ce qui augmente l'osmolalité des solutions injectées. Deux autres complexes « neutres » ont ultérieurement été produits, l'Omniscan® (Gd-DTPA-BMA) et le Prohance® (Gd-HP-DO3A). Ces 4 complexes paramagnétiques (figure 2), administrés à la dose de 0.1 mmole/kg de poids corporel sous forme d'une solution aqueuse de concentration 0.5 M, se distribuent dans l'espace extracellulaire, ne présentent pas de spécificité tissulaire et sont excrétés très rapidement par voie rénale.

Dans le cerveau, les produits s'accumulent là où, comme dans les tumeurs, une rupture de la barrière hématoencéphalique s'est produite. Ces agents se comportent comme des agents de contraste positifs (figure 1a)

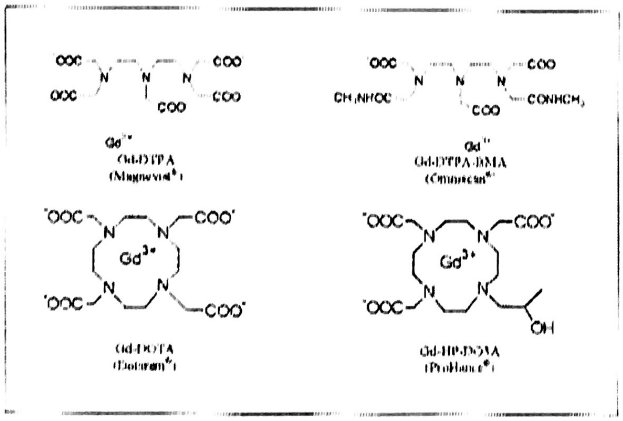

Figure 2: Structure d'agents de contraste paramagnétiques commerciaux

2.2. Les composés superparamagnétiques

La seconde catégorie d'agent de contraste est celle des particules superparamagnétiques, qui sont constituées de cristaux d'oxyde de fer nanométriques protégés par une couverture « stérique » destinée à empêcher leur agglomération (figure 3). On distingue les SPIO (Small Particles of Iron Oxide) dont le diamètre global est supérieur à 50 nm et les USPIO (Ultrasmall Particles of Iron Oxide) dont le diamètre se situe entre 10-50 nm. Ces particules affectent de manière prépondérante la relaxation transverse des protons de l'eau et agissent donc en tant qu'agents de contraste négatifs. Après injection intraveineuse, les SPIO sont captées par les cellules du système réticulo-endothélial de la rate et du foie. Elles induisent une diminution du signal dans ces organes et sont généralement utilisées pour la détection des tumeurs hépatiques qui contrairement au tissu sain ne captent pas les particules (figure 1b). Les USPIO échappent aux cellules du système réticulo-endothélial et ont donc un temps de rémanence vasculaire plus élevé.

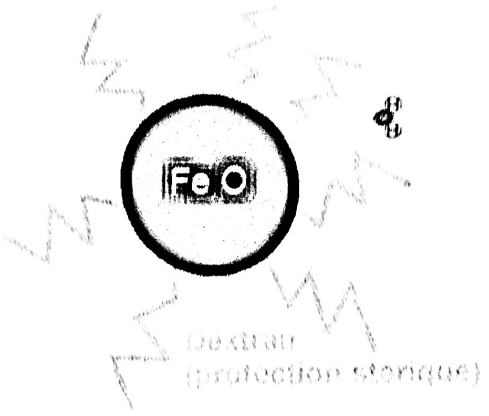

Figure 3: Structure d'une nanoparticule superparamagnétique

3. Les mécanismes de relaxation

3.1. La relaxation nucléaire - généralités

La relaxation nucléaire correspond à l'évolution d'un système de spins excités par l'application d'une onde électromagnétique de fréquence appropriée. Elle a pour origine les fluctuations, à l'échelle microscopique, des champs magnétiques. Ces fluctuations sont notamment liées aux mouvements moléculaires. Les vitesses de relaxation longitudinale (R_1) et transverse (R_2) sont donc déterminées par l'amplitude des interactions magnétiques et par leur modulation temporelle. Elles sont exprimées par la relation :

$$\frac{1}{T_i} = R_i = KE_c^2 f(\tau_c) \qquad (1)$$

où : i=1,2

K est une constante

E_c est l'amplitude de l'interaction responsable de la relaxation

$f(\tau_c)$ est une fonction de temps de corrélation, τ_c, qui module l'interaction

3.2. La relaxation paramagnétique

L'équation décrivant la vitesse de relaxation longitudinale des protons de l'eau en présence de substances paramagnétiques est la suivante:

$$\frac{1}{T_1^{obs}} = \frac{1}{T_1^{dia}} + \frac{1}{T_1^{P}} \qquad (2)$$

où : $\frac{1}{T_1^{dia}}$ est la vitesse de relaxation « naturelle » (diamagnétique) des protons de l'eau sans contribution paramagnétique,

$\frac{1}{T_1^{P}}$ est la vitesse de relaxation apportée par l'ion paramagnétique

La vitesse de relaxation paramagnétique R_1^P ($R_1^P = 1/T_1^P$) est caractérisée par 2 contributions : la contribution de la sphère interne R_1^{IS} ("innersphere", IS, figure 4) et la contribution de la sphère externe R_1^{OS} ("outersphere", OS, figure 5). La relaxation "innersphere" résulte d'un échange chimique grâce auquel une

ou plusieurs molécules d'eau, en contact avec le spin électronique, sortent de la première sphère de coordination du centre paramagnétique et y sont remplacées par d'autres. Ce mécanisme permet la propagation de l'effet paramagnétique à la totalité du solvant. Le modèle IS a été décrit par la théorie de Solomon-Bloembergen Morgan [2].

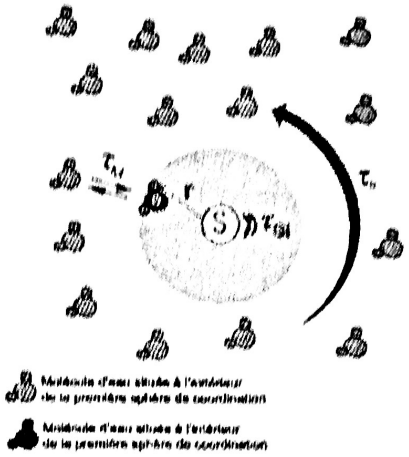

Figure 4: Représentation schématique du mécanisme de relaxation innersphere (IS)

Pour les complexes du Gd(III), la contribution innersphere à la relaxation protonique est donnée par les équations suivantes:

$$R_1^{is} = fq\frac{1}{T_{1M}+\tau_M} \quad (3)$$

$$\frac{1}{T_{1M}} = \frac{2}{15}\left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)^2\gamma_H^2\gamma_S^2\hbar^2 S(S+1)\frac{1}{r^6}\left[\frac{7\tau_{c2}}{1+(\omega_S\tau_{c2})^2}+\frac{3\tau_{c1}}{1+(\omega_H\tau_{c1})^2}\right] \quad (4)$$

$$\frac{1}{\tau_{c1}} = \frac{1}{\tau_R}+\frac{1}{\tau_M}+\frac{1}{\tau_{S1}} \quad (5)$$

$$\frac{1}{\tau_{S1}} = \frac{1}{5\tau_{S0}}\left[\frac{1}{1+\omega_S^2\tau_V^2}+\frac{4}{1+4\omega_S^2\tau_V^2}\right] \quad (6)$$

$$\frac{1}{\tau_{S2}} = \frac{1}{10\tau_{S0}}\left[3+\frac{5}{1+\omega_S^2\tau_V^2}+\frac{2}{1+4\omega_S^2\tau_V^2}\right] \quad (7)$$

où f est la concentration relative en complexe paramagnétique; q est le nombre de molécules d'eau dans la première sphère de coordination; τ_M est le temps de résidence de ces molécules d'eau; γ_S et γ_H sont respectivement les rapports gyromagnétiques de l'électron (S) et du proton (H); $\omega_{S,H}$ sont les fréquences angulaires de l'électron et du proton, r est la distance entre les protons de l'eau coordinée et les spins des électrons non appariés, $\tau_{c1,2}$ les temps de corrélation modulant les interactions, sont définis par l'équation 5 où τ_R est le temps de corrélation rotationnel du complexe hydraté et $\tau_{S1,2}$ sont les temps de relaxation longitudinale et transverse des électrons. Ces derniers paramètres sont dépendants du champ magnétique statique appliqué B_0 (équations 6 et 7). τ_{S0} est la valeur de $\tau_{S1,2}$ à champ magnétique très faible et τ_v est le temps de corrélation caractéristique des temps de relaxation électronique.

La seconde contribution à la relaxation paramagnétique est la relaxation "outersphere". Elle résulte des interactions dipolaires à plus longue distance entre les spins de la substance paramagnétique et le spin nucléaire. Ce mécanisme intermoléculaire est modulé par le temps de diffusion relative du centre paramagnétique et des molécules de solvant (τ_D) ainsi que de la plus courte distance d'approche (d). Le modèle outersphere a été décrit par Freed [3].

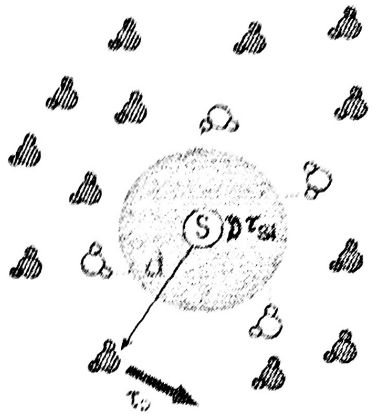

Figure 5: Représentation schématique du mécanisme outersphere

La contribution outersphere est donnée par les équations 8 et 9

$$R_1^{os} = \frac{6400\pi}{81}\left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)^2\gamma_H^2\gamma_S^2\hbar^2 S(S+1)NA\frac{[C]}{dD}[7j(\omega_S\tau_D)+3j(\omega_H\tau_D)] \quad (8)$$

$$j(\omega\tau_D) = \mathrm{Re}\left[\frac{1+\frac{1}{4}(i\omega\tau_D+\tau_D/\tau_{S1})^{1/2}}{1+(i\omega\tau_D+\tau_D/\tau_{S1})^{1/2}+\frac{4}{9}(i\omega\tau_D+\tau_D/\tau_{S1})+\frac{1}{9}(i\omega\tau_D+\tau_D/\tau_{S1})^{3/2}}\right] \quad (9)$$

où d est la distance de plus petite approche; D est la constante de diffusion relative; [C] est la concentration molaire en ion paramagnétique, $\tau_D = d^2/D$ est le temps de corrélation translationnel et $j(\omega_S\tau_D)$, $j(\omega_H\tau_D)$ sont les fonctions de densité spectrale.

4. Caractérisation physico-chimique des agents de contraste

4.1. Les complexes paramagnétiques [4]

L'optimisation de l'efficacité des complexes paramagnétiques requiert la maîtrise des paramètres décrivant les interactions innersphere et outersphere (8 paramètres: τ_M, q, τ_R, D, r, d, τ_V, τ_{S0}). La stratégie d'estimation simultanée de tous ces paramètres est le lissage des courbes de dispersion de la relaxation (courbes NMRD, Nuclear Magnetic Relaxation Dispersion) à l'aide des modèles théoriques. Ces profils représentant la relaxivité de l'agent en fonction du champ magnétique sont obtenus à l'aide de spectromètres RMN conventionnels travaillant à champs fixes et d'appareillages dédiés, appelés relaxomètres à champs cyclés couvrant une large gamme de champ magnétique. Les courbes obtenues sont caractéristiques de l'agent de contraste (figure 6). Compte tenu du nombre élevé de paramètres, leur estimation par cette seule technique est parfois ambiguë et la détermination de certains paramètres par des méthodes alternatives et indépendantes s'avère nécessaire. Comme on le verra plus bas, on a alors

recours notamment à la RMN de l'oxygène-17 pour la mesure du temps d'échange τ_M et du nombre de molécules d'eau dans la première sphère de coordination (q), à la RMN du deutérium pour la détermination du temps de correlation rotationnel τ_R [4] ou encore à la résonance paramagnétique électronique pour l'estimation des temps de relaxation électronique.

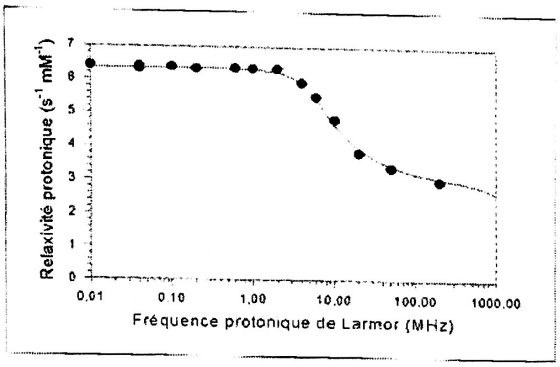

Figure 6: Profil NMRD du Gd-DTPA à 37°C. Le lissage des données expérimentales a été réalisé avec les paramètres suivants: q=1, r=0.31 nm, D= 3.3 10^{-9} m^2s^{-1}, d= 0.36 nm, τ_R =59 ps, τ_M =143 ns, τ_{SO} =82 ps et τ_V =23 ps

4.1.1. Le temps de corrélation rotationnel

Le temps de corrélation rotationnel τ_R caractérise la réorientation du vecteur spin-noyau c'est-à-dire le vecteur Gd^{3+} - proton de la molécule d'eau dans le cas de complexe de gadolinium. Le temps de corrélation rotationnel peut être obtenu par différentes méthodes telles que l'analyse de la relaxation de l'oxygène-17 de solutions aqueuses de complexes de gadolinium, les mesures de vitesse de relaxation longitudinale par RMN du carbone-13, la spectroscopie par polarisation de fluorescence ou les vitesses de relaxation nucléaire du deutérium. Cette dernière méthode qui requiert une deutération du ligand et sa complexation au La(III), analogue diamagnétique du Gd(III), s'est révélée très utile et fiable pour de nombreux complexes. En effet, pour de « petites » molécules diamagnétiques, τ_R est directement obtenu à partir de la vitesse de relaxation longitudinale des noyaux de deutérium donnée par l'équation 10 où le terme entre crochets est la constante de couplage quadrupolaire (170 kHz pour des noyaux de deutérium liés à des carbones sp^3)

$$R_1 = \frac{1}{T_1} = \frac{3}{8}\left(\frac{e^2qQ}{\hbar}\right)^2 \tau_R \qquad (10)$$

4.1.2. Les temps de relaxation électronique

Les temps de relaxation électronique longitudinale et transverse (τ_{S1}) et (τ_{S2}) décrivent l'évolution de l'aimantation associée aux électrons de l'ion gadolinium. Ces transitions provoquent des fluctuations qui contribuent à la relaxation des protons. Les vitesses de relaxation électroniques dépendent également du champ magnétique (équations (6) et (7)). Dans le cas des complexes de gadolinium(III), les temps de relaxation électronique sont assez longs (~10^{-10} s à bas champ et ~10^{-8}-10^{-7} s à haut champ). Par conséquent, l'influence de la relaxation électronique se manifestera surtout à des champs inférieurs à 10 MHz pour les « petites » complexes mais pour des complexes se réorientant plus lentement (τ_R >1 ns), elle devient significative jusqu'à 30-40 MHz. Dans le cas de complexes à rotation très lente ($\tau_R \geq 1$ µs), ce sont les temps de relaxation électroniques qui prédominent dans toute la gamme de fréquence. Leur mesure peut être réalisée par résonance paramagnétique électronique (RPE).

4.1.3. Le nombre de molécules d'eau coordinées au métal

Le nombre de molécules d'eau q influence fortement la contribution IS qui lui est directement proportionnelle. Pour un complexe du type Gd-DTPA, si le nombre de molécule d'eau augmente de 1 à 2, la relaxivité augmente d'environ 30%, mais presque tous les dérivés du Gd-DTPA ou Gd-DOTA ont un q=1. En phase solide, les mesures sont effectuées par des techniques de diffraction (rayons X, diffraction neutronique).

Les mesures peuvent être menées en solution par spectroscopie UV/visible ou par RMN. La cinétique de désexcitation par fluorescence des complexes d'europium(III) et de terbium(III) suit une décroissance exponentielle qui est proportionnelle au nombre de molécules d'eau coordinées au métal. La vitesse de désexcitation diffère selon que les complexes sont coordinés à H_2O ou à D_2O. La mesure dans ces deux milieux permet d'avoir accès au nombre q. En RMN, on a recours à la méthode LIS (Lanthanide Induced Shift) qui permet de déterminer le nombre de molécules d'eau coordinées par analyse des déplacements chimiques des raies de l'oxygène-17 dans des solutions aqueuses de complexes du dysprosium(III).

4.1.4. La distance proton – métal

L'efficacité du mécanisme dipolaire décroît rapidement si la distance métal-proton augmente. On comprend donc qu'une faible modification de cette distance aura un impact important sur la relaxivité des complexes. Alors que la distance entre le gadolinium et l'oxygène de l'eau est bien définie à partir des structures cristallographiques, la distance gadolinium-proton de l'eau est généralement estimée car peu de méthodes expérimentales en permettent la mesure précise. Les possibilités de réduction de ce paramètre sont assez limitées.

4.1.5. La vitesse d'échange de l'eau coordinée

Le mécanisme de relaxation IS est basé sur un échange entre les molécules d'eau entourant le complexe et la (les) molécule(s) d'eau coordinée(s) au lanthanide. Par conséquent, la vitesse d'échange (k_{ex}= $1/\tau_M$) est un paramètre clé de la transmission de l'effet « relaxant » à l'ensemble du solvant entourant le complexe. Sa mesure nécessite une analyse de la vitesse de relaxation transverse de l'^{17}O en fonction de la température.

La vitesse de relaxation paramagnétique transverse de l'eau dans les solutions de complexe de gadolinium est donnée par l'équation 11 où T_{2M} (équation 12), la vitesse de relaxation transverse de l'atome d'oxygène de l'eau liée, résulte d'une interaction scalaire entre les électrons et le noyau d'oxygène. $\Delta\omega_M$, le glissement chimique de l'oxygène de la molécule d'eau est donné par l'équation 13. La contribution outersphere est très faible et peut-être négligée.

$$\frac{1}{T_2^{is}} = fq\,\frac{1}{\tau_M}\,\frac{\frac{1}{T_{2M}^2} + \frac{1}{\tau_M T_{2M}} + \Delta\omega_M^2}{\left(\frac{1}{\tau_M} + \frac{1}{T_{2M}}\right)^2 + \Delta\omega_M^2} \qquad (11)$$

$$\frac{1}{T_{2M}} = \frac{1}{3}S(S+1)\left(\frac{A}{\hbar}\right)^2\left[\tau_{e1} + \frac{\tau_{e2}}{1+\omega_S^2\tau_{e2}^2}\right] \qquad (12)$$

$$\Delta\omega_M = \frac{g_L\mu_B S(S+1)B_0}{3k_BT}\,\frac{A}{\hbar} \qquad (13)$$

A/ħ est la constante de couplage hyperfin ou scalaire entre l'oxygène et Gd^{3+} et les τ_{ei} sont donnés par $[\tau_M^{-1} + \tau_{Si}^{-1}]^{-1}$. g_L, le facteur de Landé, est égal à 2.0 pour le Gd^{3+}, μ_B est le magnéton de Bohr, et B_0 est le champ magnétique externe.

Les dépendances en température de τ_M et τ_V peuvent être respectivement décrites par les équations 14 et 15.

$$\frac{1}{\tau_M} = \frac{k_BT}{h}\exp\left(\frac{\Delta S^{\neq}}{R} - \frac{\Delta H^{\neq}}{RT}\right) \qquad (14)$$

$$\tau_V = \tau_V^{298}\exp\left\{\frac{E_v}{R}\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{298.15}\right)\right\} \qquad (15)$$

$\Delta S^{\neq}$ et $\Delta H^{\neq}$ sont les entropie et enthalpie d'activation pour le processus d'échange, τ_V^{298} est le temps de corrélation à 298.15 K et E_v est l'énergie d'activation du processus.

Le lissage des données expérimentales à l'aide de ce modèle théorique permet donc d'obtenir les paramètres $\Delta H^{\neq}$ et $\Delta S^{\neq}$ et dès lors le temps de résidence à différentes températures.

4.2. Les composés superparamagnétiques [5]

Les nanoparticules d'oxyde de fer possèdent des moments magnétiques très élevés en raison du nombre d'ions paramagnétiques qui les composent et de leur effet de coopérativité magnétique. Leur relaxation est majoritairement de type outersphere. Ces agents de contraste sont essentiellement caractérisés par les courbes NMRD, les mesures de magnétométrie, les spectres Mössbauer et les mesures des tailles hydrodynamiques obtenues par spectroscopie de corrélation photonique.

Le lissage des profils NMRD (figure 7) à l'aide des modèles théoriques adéquats permet de déduire la taille du cristal, l'aimantation spécifique et l'ordre de grandeur du temps de relaxation de Néel qui est une sorte d'analogue du temps de relaxation électronique des ions paramagnétiques des complexes précédemment traités. L'aimantation spécifique et la taille du grain magnétique sont également obtenus par analyse des courbes de magnétométrie à l'aide de la fonction de Langevin tandis que la spectroscopie Mössbauer établit l'état d'oxydation du fer à l'intérieur du cristal et permet aussi de déterminer un ordre de grandeur du temps de relaxation de Néel. Le diamètre hydrodynamique de la particule entière avec sa couverture stérique est quant à lui mesuré par spectroscopie de corrélation photonique (PCS).

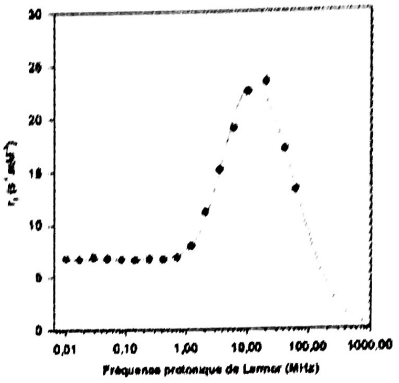

Figure 7: Exemple de profil NMRD d'une solution colloïdale d'oxyde de fer. Le lissage des données expérimentales a été réalisé en fixant le coefficient de diffusion à 3 10^{-5} cm^2s^{-1} et avec les paramètres suivants: r = 4.6 nm et Ms = 49.5 Am^2kg^{-1}

5. Développements actuels et futurs

Les recherches actuelles visent à une optimisation de l'efficacité et de la spécificité des agents de contraste qu'ils soient paramagnétiques ou superparamagnétiques. Ainsi, l'addition de groupements sur le squelette du Gd-DTPA a permis d'augmenter le tropisme tissulaire. Par exemple, le Primavist® (Gd-EOB-DTPA), qui possède un substituant éthoxybenzyle, cible les hépatocytes (figure 8).

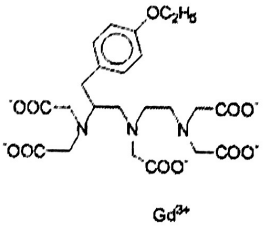

Figure 8: Structure du Primavist® (Gd-EOB-DTPA)

Afin d'augmenter la rémanence vasculaire, les complexes gadoliniés ont été couplés de manière covalente à des macromolécules telles que l'albumine sérique humaine (HSA), des polysaccharides (dextran), ou des polymères synthétiques (polylysine, polyéthylèneglycol, dendrimères, ...). Cette stratégie permet non seulement de ralentir l'excrétion rénale de l'agent de contraste mais aussi de rehausser son efficacité grâce à la réduction de la mobilité moléculaire (effet sur τ_R). Une approche alternative consiste à envisager une interaction non-covalente avec la HSA. Dans ce cas, des groupements aryles par exemple sont greffés sur l'agent de contraste qui est dès lors capable d'interagir avec les sites hydrophobes de la protéine.

L'inclusion des complexes paramagnétiques à des liposomes et des micelles, mimétiques des structures cellulaires sanguines a également été réalisée en vue d'augmenter la rémanence vasculaire.

La conception d'agents de contraste dits « intelligents », dont l'efficacité est modulée par l'environnement biologique (présen-

ce d'enzymes, pO_2, pH,) fait également l'objet de recherches actuelles. Ainsi, des agents de contraste « pH-spécifiques » qui développent leur effet au voisinage de tumeurs dont le pH est proche de ~6.8, alors que le milieu extra-cellulaire sain présente un pH de 7.4, ont été synthétisés.

Les études de pointe s'orientent aujourd'hui vers l'imagerie moléculaire dont la stratégie repose sur la reconnaissance de structures moléculaires spécifiques de pathologies. A cette fin, le vecteur est greffé au "contrastophore", particule superparamagnétique ou complexe paramagnétique.

6. Conclusions

L'imagerie médicale qui joue un rôle central dans la médecine actuelle se trouve à l'interface de plusieurs disciplines scientifiques dont la moindre n'est pas la chimie. L'imagerie moléculaire, domaine multidisciplinaire en plein essor, est actuellement représentée par trois sociétés : l'Academy of Molecular Imaging, la Society of Molecular Imaging et l'European Society of Molecular Imaging ESMI, fondée très récemment. Dans ce contexte, l'IRM possède des atouts incontestables : rapidité et inocuité de l'examen qui fournit des images de résolutions submillimétriques. La méthode souffre par contre d'une sensibilité assez faible qui nécessite aujourd'hui l'administration de doses d'agents de contraste incontestablement plus élevées qu'en médecine nucléaire (PET, SPECT). Le défi présenté aux chimistes est donc d'augmenter la relaxivité de leurs « contrastophores ».

Références

1. R.N. Muller, "Contrast Agent in whole body MR: operating mechanisms", Encyclopedia of NMR, Wiley, New-York, 1438-1444 (1996); A. Alaux, "L'imagerie par Résonance Magnétique", éditions Sauramp Médical (1994)
2. I. Solomon, "Relaxation processes in a system of two spins", Phys. Rev., 99, 559 (1955); N.J. Bloembergen, "Proton relaxation times in paramagnetic solutions", Chem. Phys., 27, 572 (1957)
3. J.H. Freed, "Dynamic effects of pair correlation functions on spin relaxation by translational diffusion in liquids. II. Finite jumps and independent T1 processes", J. Chem. Phys. 68, 4034 (1978)
4. L. Vander Elst, F. Maton, S. Laurent, F. Seghi, F. Chapelle, R.N. Muller, " A multinuclear MR study of Gd-EOB-DTPA : an example of comprehensive preclinical characterization of an organ specific MRI contrast agent ", Magn. Reson. Med., 38, 604-614 (1997); R.N. Muller, B. Radüchel, S. Laurent, J. Platzek, C. Piérart, P. Mareski, L. Vander Elst, " Physicochemical characterization of MS-325, a new gadolinium complex, by multinuclear relaxometry ", Eur. J. Inorg. Chem., 1949-1955 (1999); S. Laurent, L. Vander Elst, S. Houzé, N. Guérit, R.N. Muller, "Synthesis and characterization of various benzyl diethylenetriaminepentaacetic acids (DTPA) and their paramagnetic complexes : potential organ specific contrast agents for MRI ", Helv.Chim.Acta, 83, 394-406 (2000)
5. A. Ouakssim, S. Fastrez, A. Roch, S. Laurent, Y. Gossuin, C. Pierart, L. Vander Elst, R.N. Muller, « Control of the synthesis of magnetic fluids by relaxometry and magnetometry », J. Magn. Magn. Mat., 272-276, e1711-e1713 (2004)

Pour les applications biologiques, voir :

C. Burtea, S. Laurent, J-M. Colet, L. Vander Elst, R.N. Muller, "Development of new glucosylated derivatives of Gd-DTPA for MRI angiography ", Invest. Radiol., 38(6), 320-333 (2003)

S. Boutry, C. Burtea, S. Laurent, L. Vander Elst, R. Muller, "Magnetic resonance imaging of inflammation with a specific selectin-targeted contrast agent", Magn. Reson. Med., accepté

Sites Web

http://www.umh.ac.be/~nmrlab/
http://www.ami-imaging.org
http://www.molecularimaging.org
http://www.emrf.org
http://www.ismrm.com
http://www.esmrmb.com
https://matar.ciril.fr/JSTIM/