UMH
UNIVERSITE DE MONS-HAINAUT
Laboratoire de RMN,
Département de Chimie Organique

Pharmacocinétique de capture et biodistribution de quelques nouveaux dérivés du Gd-DTPA chez le rat

Ph. Herrent, S. Laurent, J-M. Colet, F.Seghi et R.N. Muller

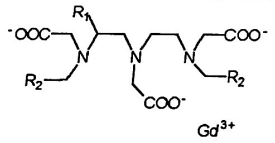
INTRODUCTION: Le Magnevist® (Gd-DTPA: gadopentétate diméglumine, Schering AG, Berlin, Allemagne) fait partie, à côté du Dotarem® (Guerbet, Paris), du Prohance® (Bracco, Milan) et de l'Omniscan® (Amersham-Nycomed, Oslo), de la première génération d'agents de contraste pour l'Imagerie de Résonance Magnétique Nucléaire. Administré par voie intraveineuse, ce produit inerte et très hydrophile se distribue rapidement dans l'espace extracellulaire d'où il est excrété par filtration glomérulaire. En cas de rupture de la barrière hématoencéphalique, le Magnévist se répand dans la zone endommagée dont il rehausse fortement le signal.

Afin d'étudier les possibilités d'extension du champ d'applications de ces agents de « première génération » à d'autres organes, la molécule de Gd-DTPA a été fonctionnalisée de façon à en augmenter la lipophilie et / ou à favoriser les interactions avec des transporteurs transmembranaires. Ces deux stratégies visent à favoriser le passage du produit de contraste au travers des membranes biologiques. On sait, par exemple, que l'addition d'un groupement éthoxybenzyle (EOB) au DTPA confère au complexe Gd-EOB-DTPA (fig.1) une affinité pour le transporteur de la bilirubine des hépatocytes.

OBJECTIFS: Dans cette étude, nous avons synthétisé de nouveaux dérivés du Gd-DTPA et caractérisé leurs propriétés pharmacocinétiques chez le rat.

MATERIELS ET METHODES:

Synthèse des complexes gadoliniés: *Les dérivés DTPA-bisamides (figure 1) ont été obtenus par réaction de l'amine correspondante (alanine, glucosamine et leucine) avec le DTPA bisanhydride formé à partir du DTPA en milieu anhydride acétique et pyridine.*



Gd-DTPA: R_1 = H, R_2 = COO^- (Magnevist®)
Gd-EOB-DTPA : R_1 = p-$C_6H_4OC_2H_5$, R_2 = COO^-
Gd-DTPA-BAlaA: R_1 = H, R_2 = $CONHCH(CH_3)COO^-$
Gd-DTPA-BisGlucosAmide: R_1 = H, R_2 = $CONHC_6H_{11}O_5$
Gd-DTPA-BLeuA: R_1 = H, R_2 = $CONHCH(COO^-)CH_2$-$CH(CH_3)_2$

Figure 1

Les ligands isolés après purification par chromatographie sur résine anionique ont été complexés avec du chlorure de gadolinium.

Pharmacocinétiques : *Des rats mâles de race Wistar et de poids corporel compris entre 240 et 300g ont été utilisés pour ces expériences dont les protocoles remplissent les exigences du Comité d'Ethique de notre institution. Les animaux ont été anesthésiés par l'injection intrapéritonéale de 50 mg/Kg de pentobarbital de sodium (Nembutal, 8812, CEVA, Bruxelles) et ont reçu 500 UI d'héparine (Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark). L'artère carotide gauche a été cathétérisée pour le prélèvement d'aliquotes de sang (0.2 ml) avant et 1, 2.5, 5, 10, 15 et 60 minutes après l'administration du produit de contraste (0.1 mmole/Kg) par la veine fémorale droite. Après chaque prise de sang, le volume prélevé a été exactement compensé par l'injection de salin hépariné. La concentration en complexes gadoliniés a été déterminée par relaxométrie protonique longitudinale R_1 à 0.47T et 39°C sur un analyseur de spins (Minispec PC-20, Bruker, Karlsruhe, Germany).*

Les animaux ont été sacrifiés par décapitation 15 min. (Gd-DTPA-BLeuA) ou 60 min. après l'injection de l'agent de contraste. Le foie, la rate, le pancréas, les reins, les poumons, le coeur et le cerveau ont alors été excisés et stockés sur de la glace. Les R_1 des organes entiers ont été immédiatement mesurés à 0.235T et 39°C sur un analyseur de spins (Minispec PC-10, Bruker, Karlsruhe, Germany) disposant d'une sonde de diamètre 30 mm. Les données plasmatiques expérimentales ont été lissées

selon le modèle pharmacocinétique bicompartimental ouvert afin d'en extraire les paramètres de clairance (CL), volume de distribution (Vd) et temps de demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$).

RESULTATS: La figure 2 compare les cinétiques sanguines des complexes testés et le tableau 1 reprend les paramètres pharmacocinétiques calculés à partir des lissages de ces courbes. Chaque complexe testé présente une clairance sanguine suivant un processus biexponentiel. La phase rapide de distribution est caractérisée par un temps de demi-vie inférieur à 2 min. pour tous les produits.

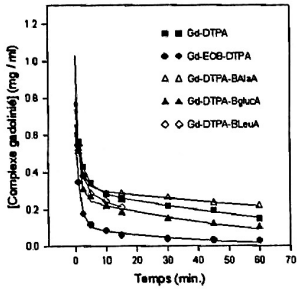


Figure 2

Complexe Gadolinié	Clairance (ml / min.)	Volume de distribution (ml)	Temps de demi-vie (min.)
Gd-DTPA	0.6	22	60
Gd-EOB-DTPA	4.5	32	24
Gd-DTPA-BLeuA	1.6	28	30
Gd-DTPA-BAlaA	0.4	30	115
Gd-DTPA-Bisglucosamide	1.5	23	40

Tableau 1

Par contre, la phase lente dite d'élimination varie considérablement selon la fonction greffée sur le DTPA, comme en témoigne le temps de demi-vie d'élimination du tableau 1. Le Gd-DTPA, connu pour son élimination exclusivement rénale, présente un $T_{1/2}$ d'élimination de 60 min. L'addition du groupement EOB à la molécule accélère fortement la clairance sanguine du produit. Une diminution significative du $T_{1/2}$ est également observée pour les groupements Leu et glucosamine, tandis que l'Ala semble prolonger la rémanence vasculaire du Gd-DTPA.

Au moment du sacrifice, soit 60 min. après l'administration de l'agent de contraste, aucune variation significative du R_1 de l'eau intracellulaire n'a été observée dans le cerveau (fig. 3), le pancreas, la rate ou le coeur (fig. 4). Seul le Gd-EOB-DTPA provoque une nette augmentation du R_1 du foie (fig. 5). Pour ce qui concerne le rein, l'interprétation de la mesure ponctuelle est plus hasardeuse. Le suivi de l'excrétion urinaire par cathétérisation de l'urètre serait plus adapté à une étude fine du processus d'élimination.

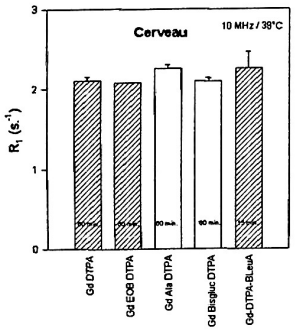


Figure 3

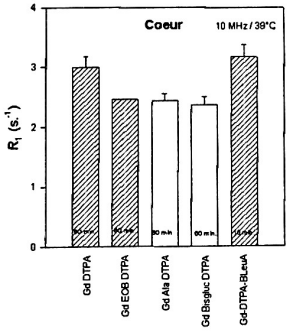


Figure 4

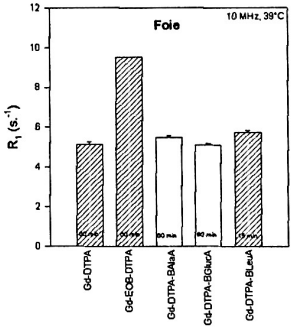


Figure 5

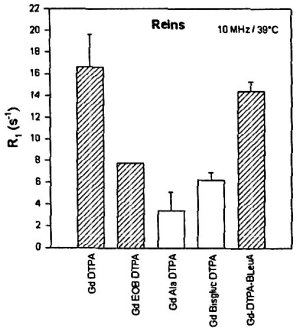


Figure 6

CONCLUSIONS: Hormis le groupement EOB qui confère au Gd-EOB-DTPA un tropisme hépatique connu, les autres fonctions greffées et testées dans ce travail, à savoir les résidus Leu, Ala et glucosamine ne modifient pas la distribution du complexe gadolinié. Néanmoins, la clairance sanguine du produit est affectée par l'adjonction de ces fonctions. Les interactions avec des protéines plasmatiques pourraient expliquer en partie ce phénomène.