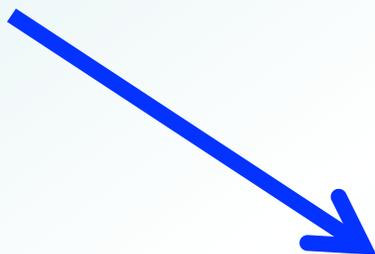


La Chimie est-elle l'avenir de l'IRM?

Congrès GTRV 2005

(Groupe Thématique de Recherche sur les Vecteurs -> SFNano (Société Française de Nanomédecine))

Chimie



Molécules

Chimie

I.R.M.

Agents de contraste IRM:

- moléculaires
- nanoparticules

Chimie

- **Contraste**
- **Sensibilité**
- **Sélectivité**

Agents de contraste

Apportent de l'information supplémentaire

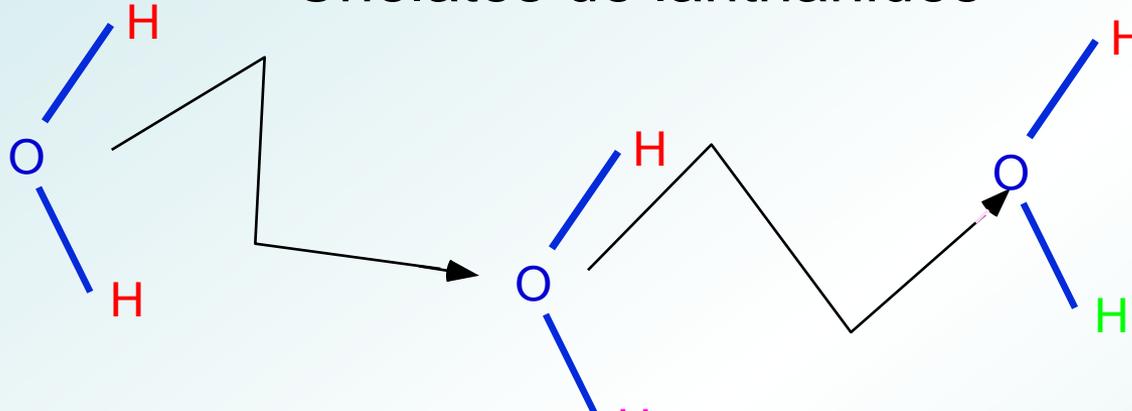
- RX :**
- Absorbent le rayonnement
 - Agents de contraste "négatif"

IRM: - Agissent sur les temps de relaxation (T_1 , T_2 , T_2^*) de H_2O ,
Ils ne sont pas "visibles" par eux-mêmes!

- Chélates de lanthanides (paramagnétiques): augmentent le signal de H_2O (par unité de temps) dans leur voisinage (agents de contraste "positif")
- Nano-particules superparamagnétiques : diminuent le signal de H_2O dans leur voisinage. (agents de contraste "négatif")

Agents de contraste : Gd^{3+}

Chélates de lanthanides



H : excité

H : relaxé

Gd : Gadolinium

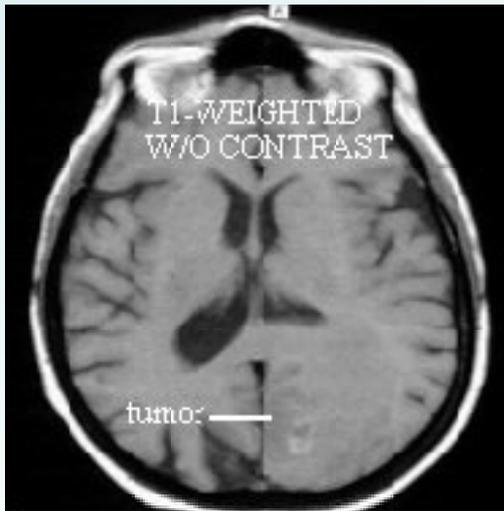
Réduisent T_1 : Agents de contraste positifs

1

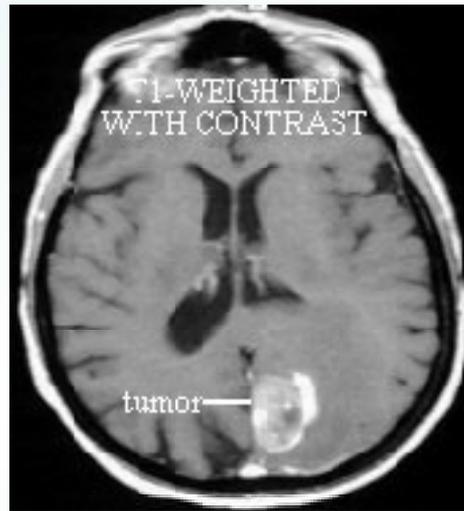
IRM

Contraste

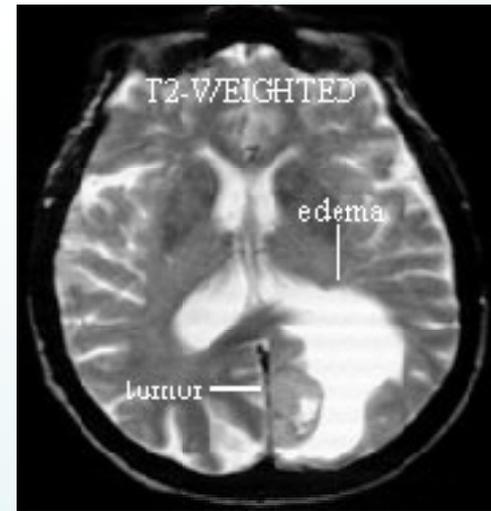
IRM T1



IRM T1
avec agent
de contraste



IRM T2



Administration d'un agent de contraste

- pour mettre en évidence la tumeur
- pour différencier l'oedeme de la tumeur

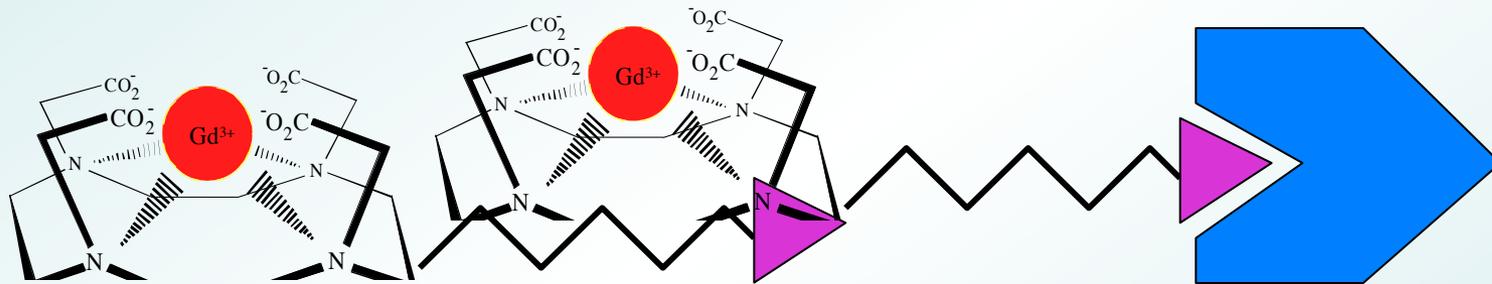
Chimie

- Contraste
- Sensibilité
- Sélectivité

Molecular Imaging

(Imagerie moléculaire)

Localisation de récepteurs spécifiques



Cible :
Enzyme, récepteur

Limite de saturation des récepteurs:

- Limite de sensibilité

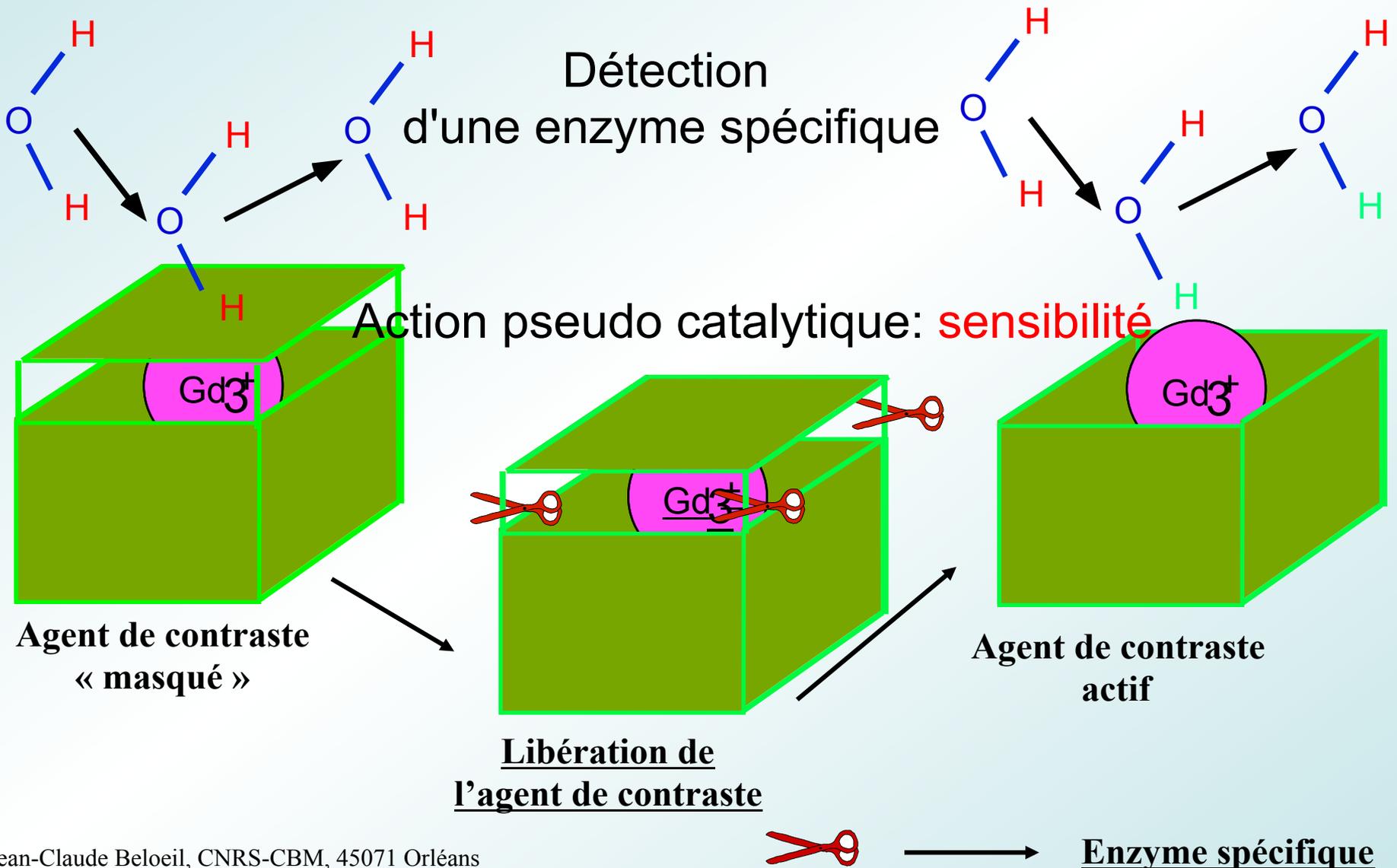
Chimie

- Contraste
- Sensibilité
- Sélectivité

Agents de contraste "déclenchables"

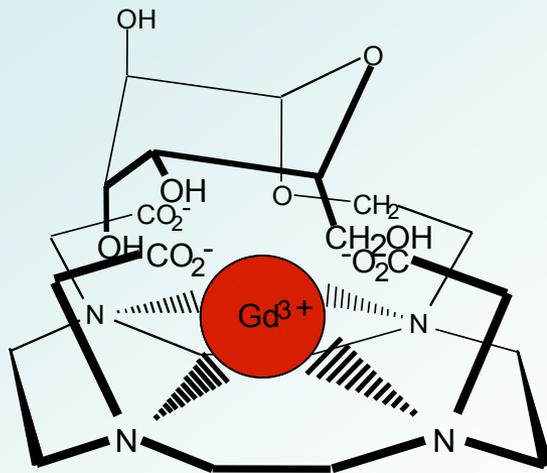
- Déclenchement: interaction biochimique.
- Action de type "catalytique"

Imagerie moléculaire : Smart Agents ("agents de contraste intelligents")

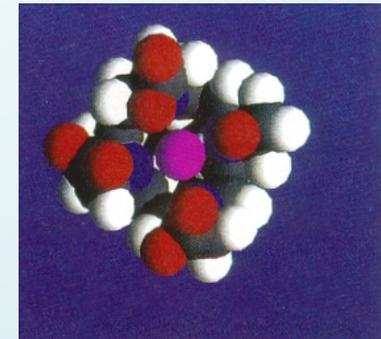
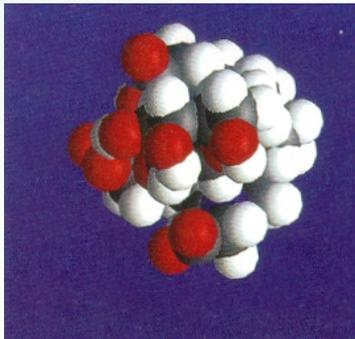
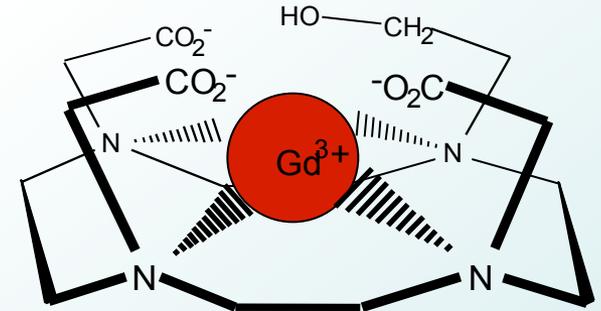


Imagerie moléculaire : "agents de contraste intelligents"

Déblocage sélectif d'un agent de contraste "caché"



β - galactosidase



A. Louie, M. Huber, E. Ahrens, U. Rothbacher, R. Moats, R. Jacobs, S. Fraser, T. Meade, Nature Biotechnology, 18, 321-325, 2000

Agents de contraste "déclenchables"

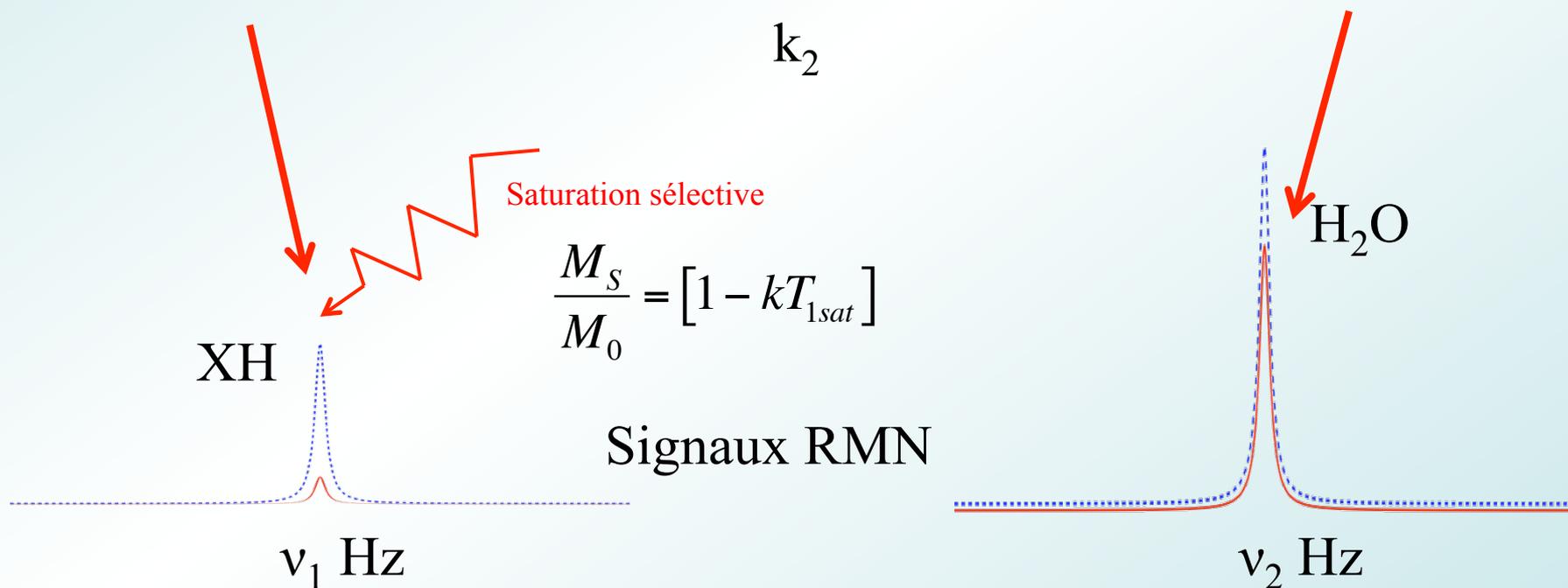
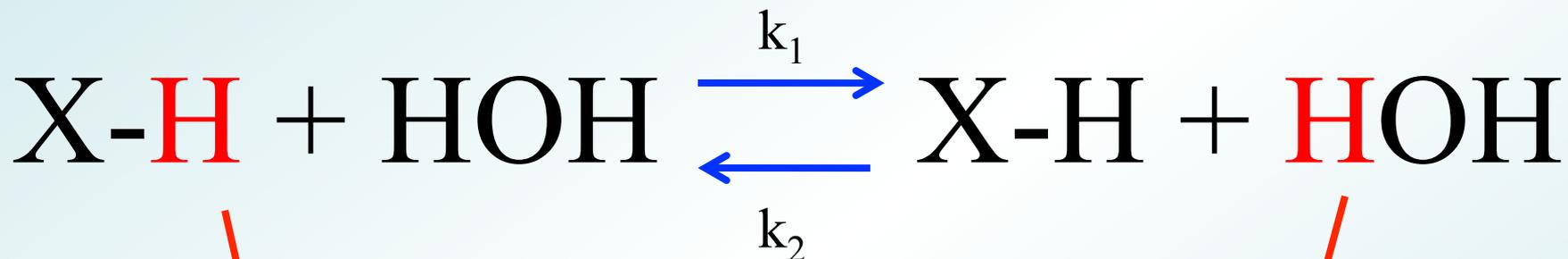
Déclenchement:

- Interaction électromagnétique.

C.E.S.T.

(Chemical Exchange Saturation Transfer)

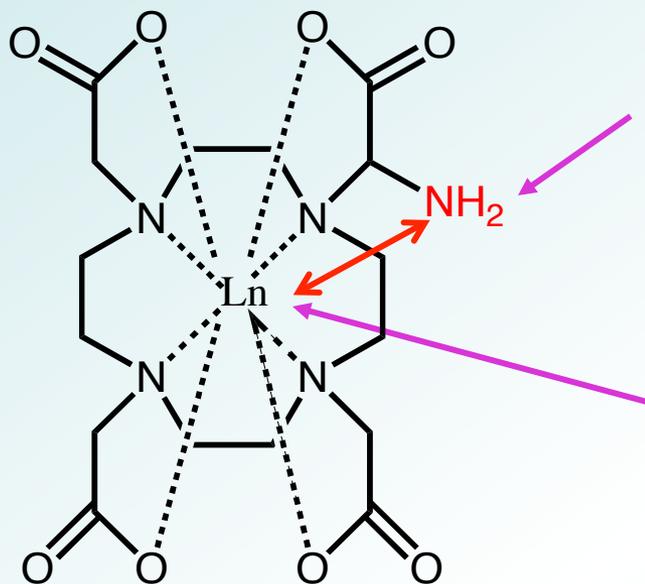
Transfert de saturation



Limite: sélectivité fréquentielle $\nu_1 - \nu_2$

PARA.C.E.S.T.

C.E.S.T. "paramagnétique"



Hydrogènes échangeables
(ν sous l'action du lanthanide)

Lanthanide (paramagnétique)

(ν H échangeables – ν H₂O)

Agent
de "déplacement chimique"

- Saturation sélective plus facile
- k : échange lent ou intermédiaireire

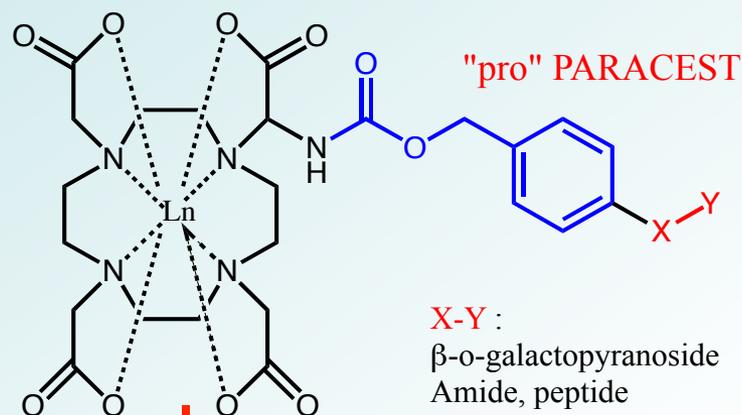
Agents de contraste
"déclenchables"
Smart agents

Double déclenchement:

- Interaction:
 - biochimique:
 - électromagnétique.

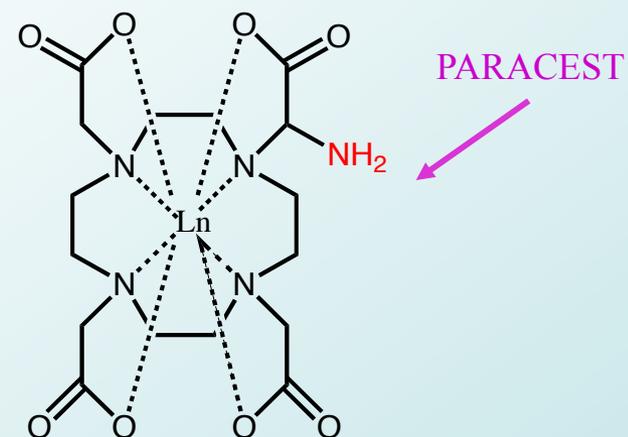
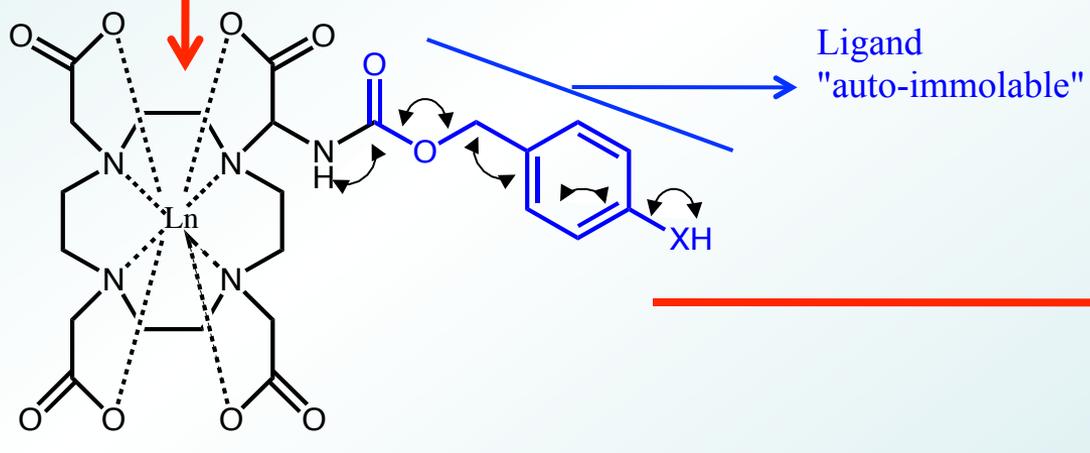
PARA.C.E.S.T.

+ "Smart agents"



X-Y :
β-o-galactopyranoside
Amide, peptide
Ester
Sulfate
Nitro

Enzyme cible :
β-o-galactosidase
Peptidase
Esterase
Sulfatase
reductase

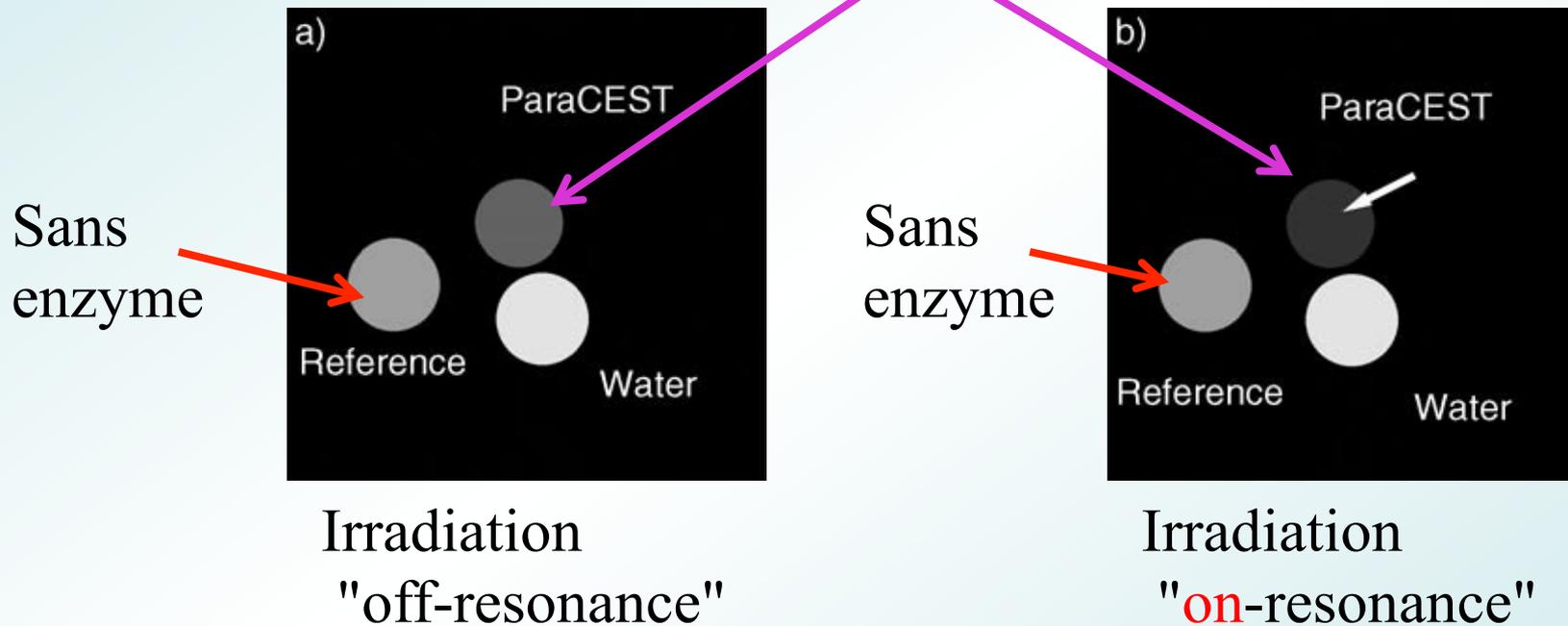


- à "double gchette"
- (biochimique)
- (électromagnétique)
- Agents "intelligents"

PARA.C.E.S.T.

+ "Smart agents"

Avec enzyme

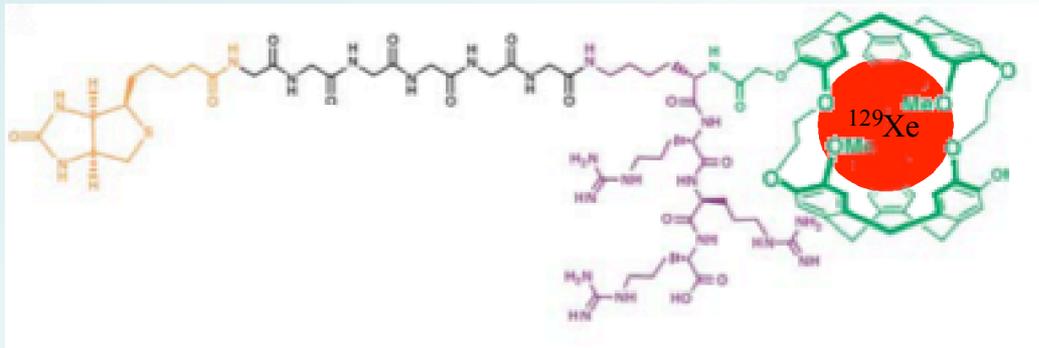


Chimie

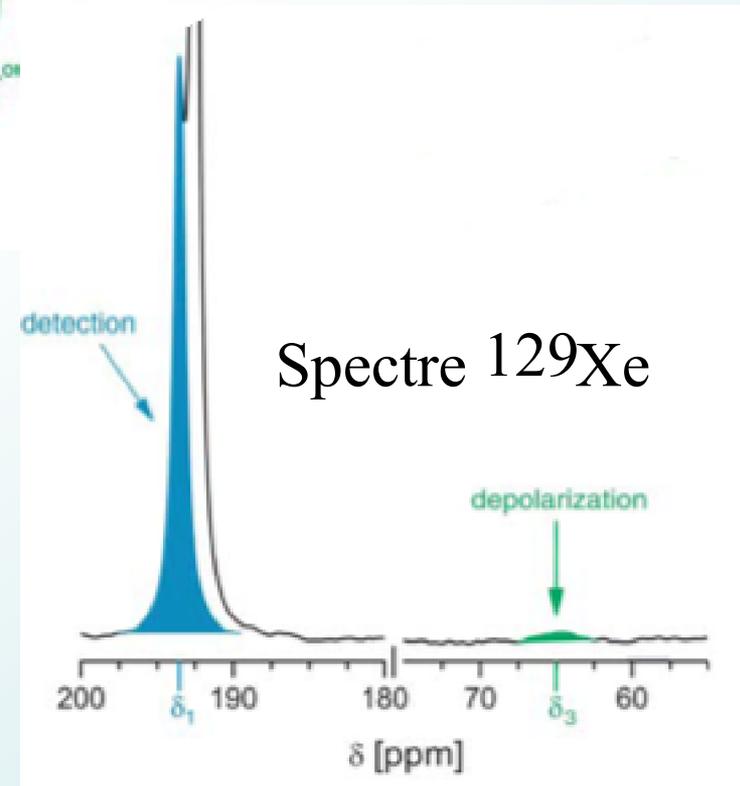
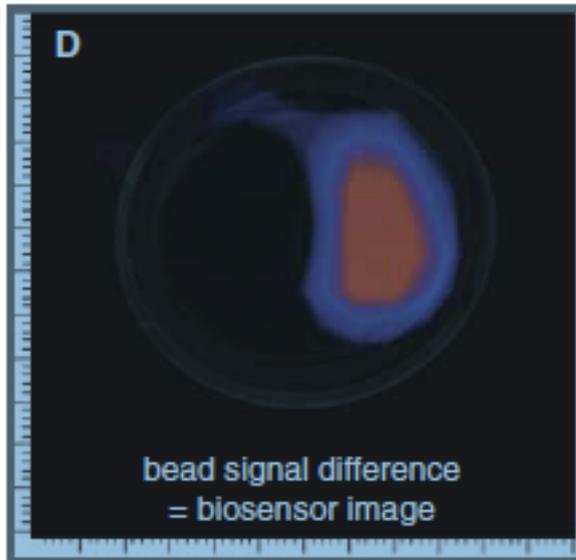
- Contraste
- Sensibilité
- Sélectivité

Hyper.C.E.S.T. (Hyperpolarised CEST)

Xenon ^{129}Xe "hyperpolarisé"



Sensibilité $\times 10^5$

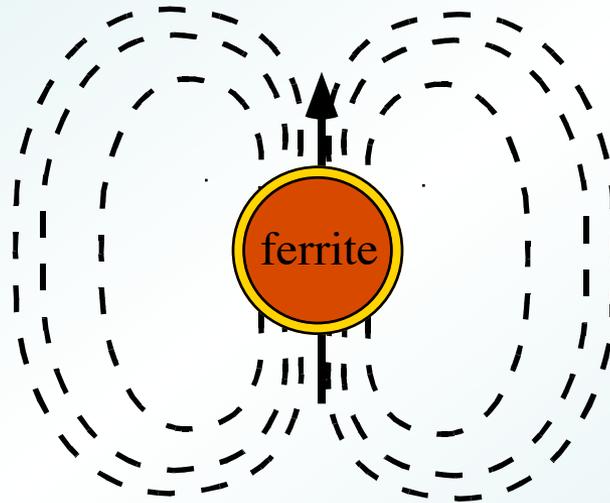


Chimie

Agents de contraste: "nanoparticules"

Nanoparticules « superparamagnétiques »

- SPIO: Super Paramagnetic Iron Oxide
- USPIO: Ultrasmall Super Paramagnetic Iron Oxide

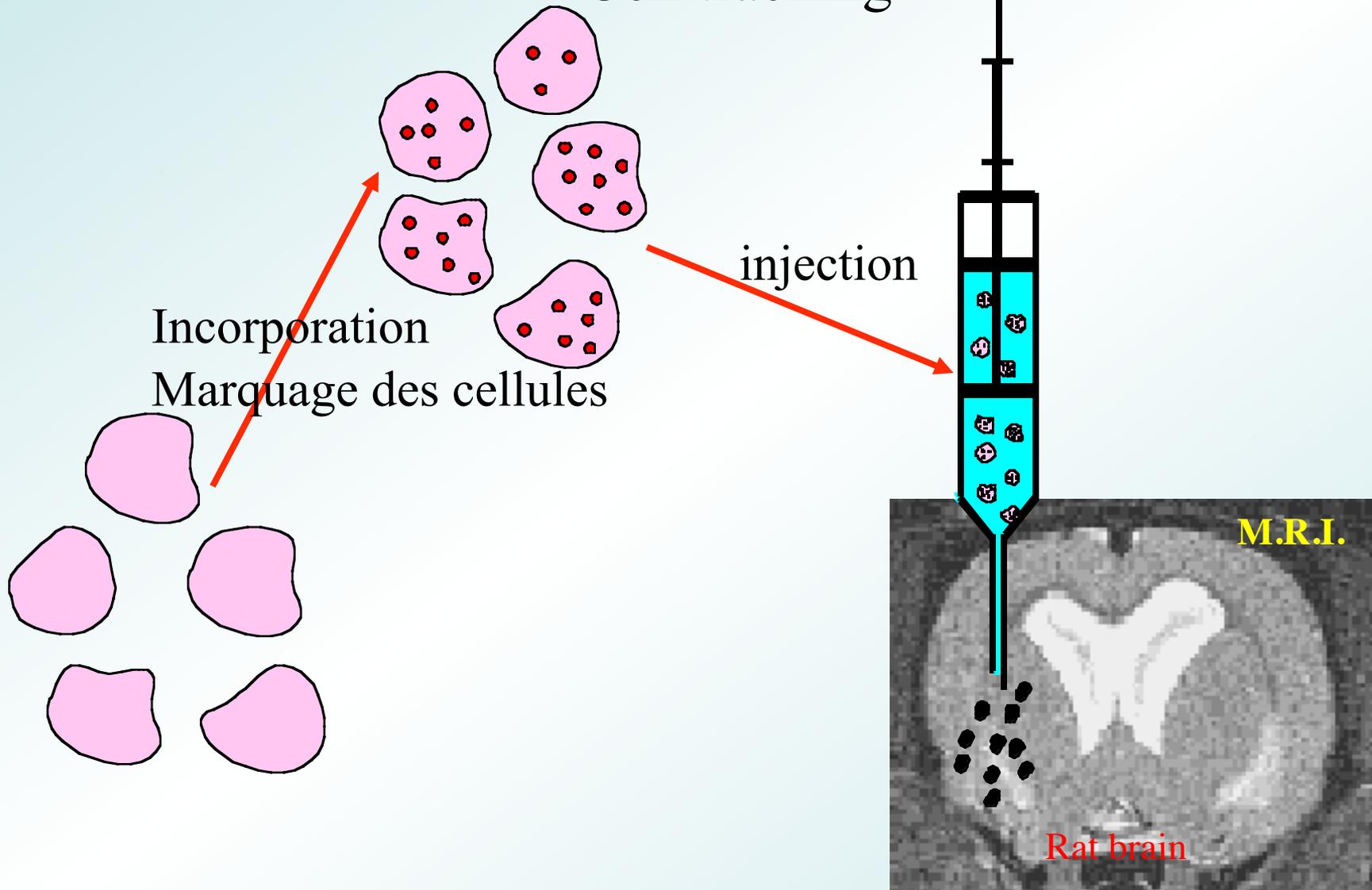


Diamètre : 1 à 10 nm

Agit sur T_2
Agent de contraste négatif

IRM : USPIO

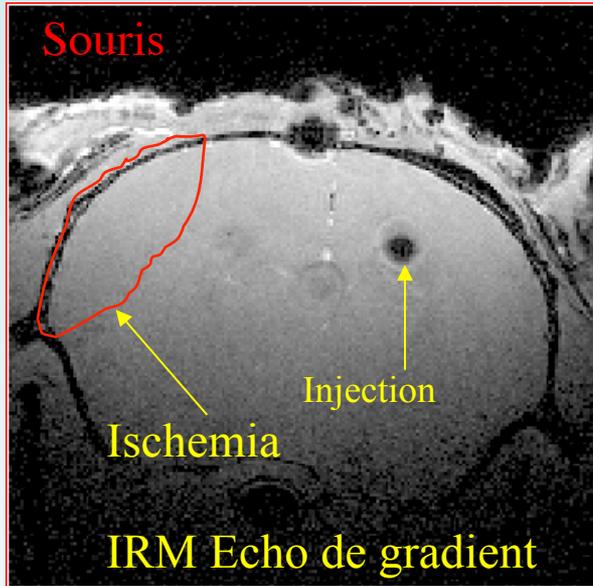
Cell tracking



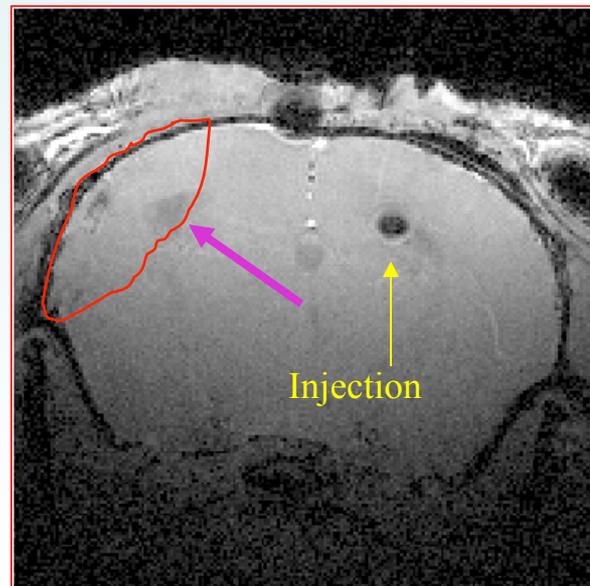
USPIO

« Cell tracking » Cellules souches

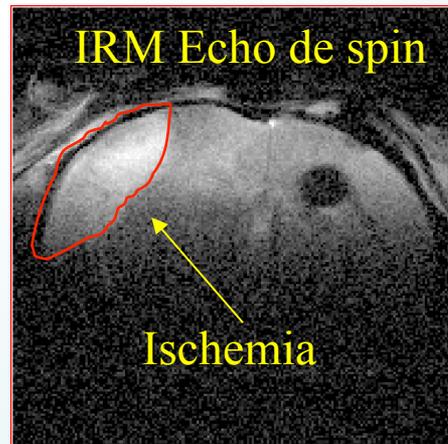
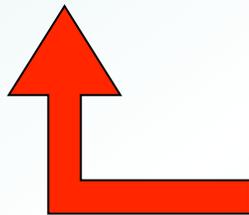
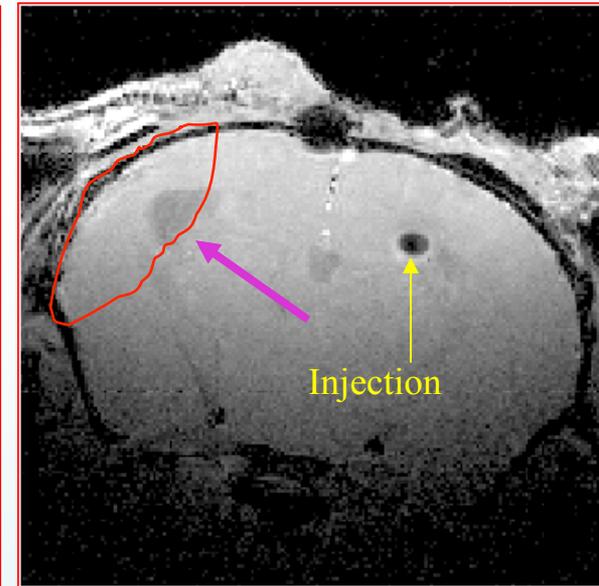
D2



D10



D20



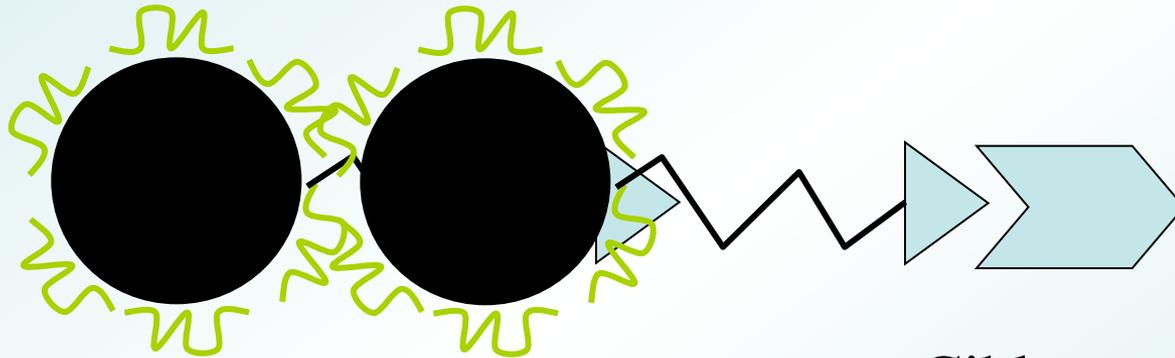
USPIO

La surface des nanoparticules peut être fonctionnalisée pour faciliter l'**internalisation cellulaire (non spécifique)**

Exemple : nanoparticules anioniques (ions citrates en surface)

USPIO

Agents de contraste spécifiques :



Cible : enzyme, récepteur...

Comme dans le cas moléculaire: saturation des récepteurs

Agents d'imagerie "multimodaux"

Agents de contraste “multifonctionnels”

Multimodal contrast agents

Applications parallèles suivant plusieurs techniques (simultanées ou successives) :

- IRM (agents de contraste)
- TEP (Tomographie par Emission de Positons)
- CT (Computerized Tomography (RX))
- Ultrasons (microbulles)
- Méthodes optiques (agents fluorescents)
- Opto-acoustique
- ...

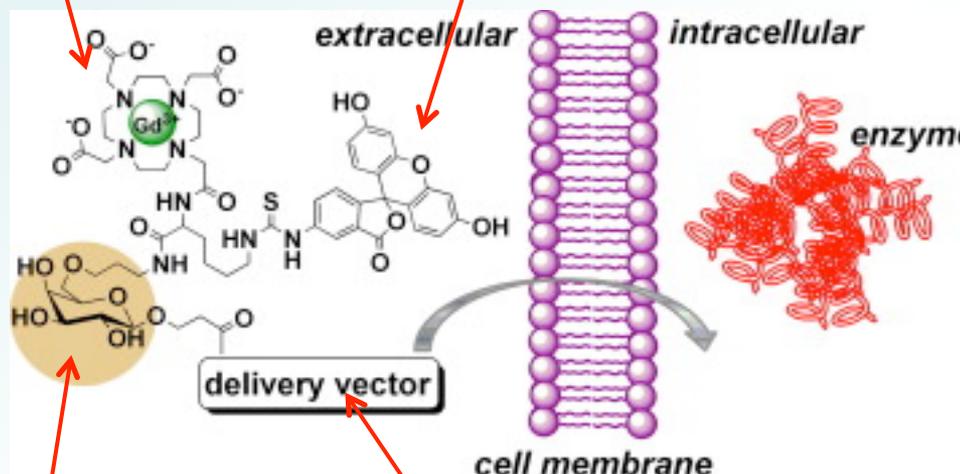
Imagerie multitechniques

- CT / TEP
- IRM / TEP
- CT / SPET
- FMT / IRM
- IRM/optique
- (RPE/CT)/IRM
- ...

Bimodal: IRM/sonde optique

MRI

Fluorophore



β - Gal

Peptide (passage de la membrane)

Galactose (espaceur clivable)

Vectorisation

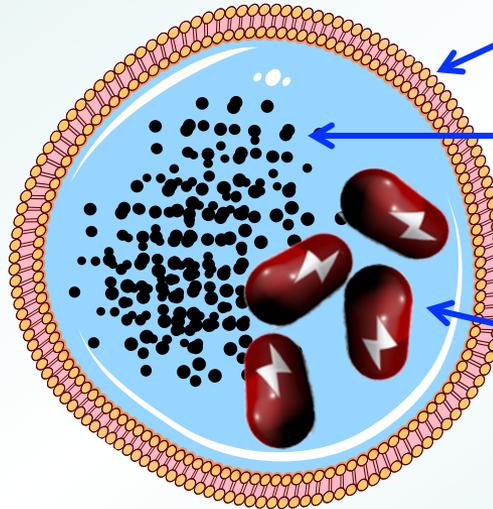
Vectorisation

Vecteur magnétique

Traceur IRM

Ciblage magnétique

Vésicule Vecteur multifonctionnel



Vésicule

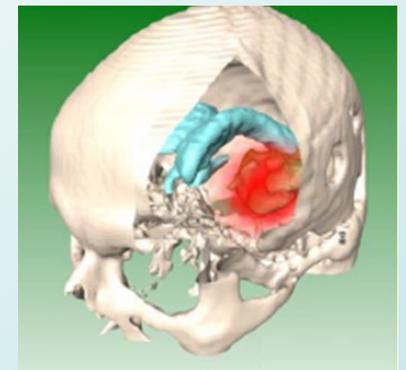
Nano particules
d'oxyde de fer

Médicament

Vecteur thérapeutique

Hyperthermie
magnétique

Délivrance de
médicaments



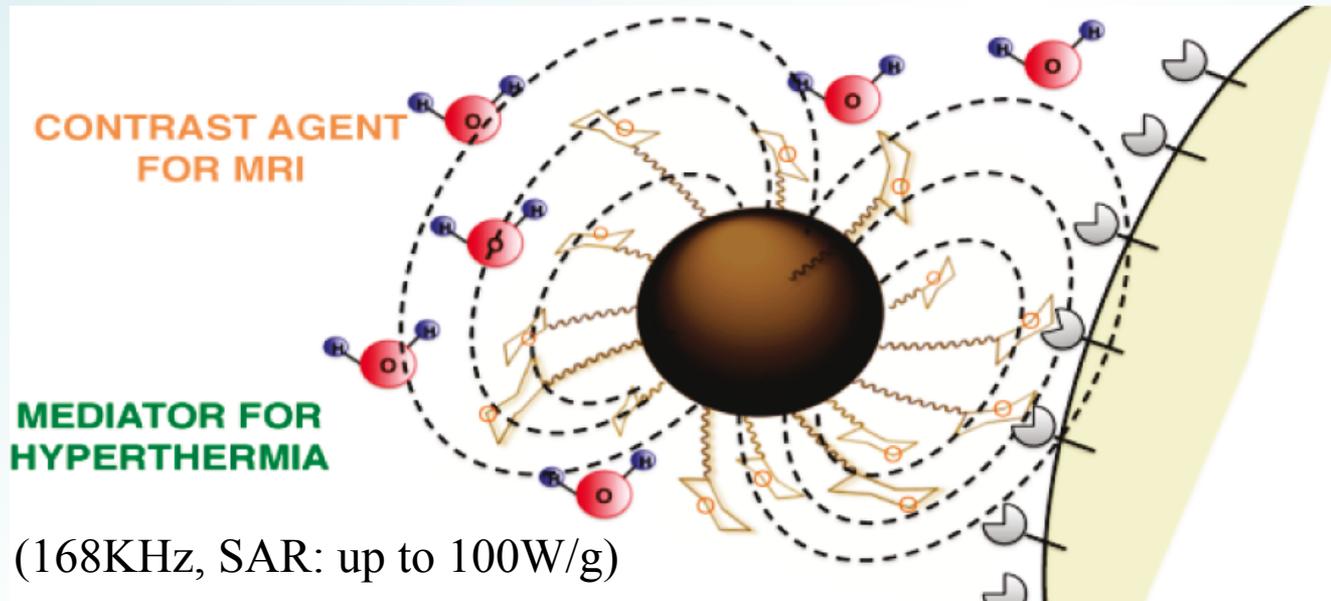
Chimie

- Diagnostic
- **Théranostic**
- Thérapie

Theranostic

Agent de contraste IRM + hyperthermie + agent ciblé

Water dispersible sugar-coated USPIO



Merci
de
votre attention