

Les cyclodextrines: vers de nouveaux agents de contraste prometteurs pour l'IRM

François ESTOUR, Université de Rouen, U.F.R. de Médecine et Pharmacie-, C.O.B.R.A. - I.R.C.O.F.
CNRS UMR 6014- Rue Tesnière, 76821 Mont Saint Aignan FRANCE

La recherche médicale se tourne de plus en plus vers l'amélioration du diagnostic des patients afin de mieux cibler les traitements et de réduire leurs effets secondaires tout en augmentant leur efficacité. A cet effet, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique diagnostique de choix du fait de son caractère non invasif. La technique d'IRM est en effet basée sur le phénomène de la résonance magnétique nucléaire des protons des molécules d'eau. Cependant, en raison de sa faible sensibilité, un certain nombre d'exams IRM nécessitent l'administration préalable d'un agent de contraste aux patients.

Un agent de contraste améliore sensiblement la qualité des images en accélérant les vitesses de relaxation des protons. Leur efficacité est ainsi mesurée par une grandeur : la relaxivité. Si les agents de contraste actuellement utilisés en clinique ont de bonnes valeurs de relaxivité, en revanche ils ne présentent généralement pas de sélectivité tissulaire. De plus, ils ne permettent aucune quantification *in vivo* d'un processus biochimique par exemple.

Afin de palier à ces limitations, nos travaux de recherche sont axés sur le développement de nouveaux agents de contraste IRM pour l'imagerie moléculaire. Afin d'accéder à une meilleure compréhension de certaines pathologies, nous avons sélectionné une cible enzymatique, la caspase 3, impliquée dans un certain nombre de physiopathologies cardiaques.

Nous utilisons un complexe gadolinium-cyclodextrine pour développer une sonde bioactivable. Celle-ci devra subir *in vivo* une modification structurale par un processus moléculaire afin d'engendrer une modification du signal IRM détecté.

Une première étude réalisée à partir de complexes métalliques oligosaccharidiques a permis d'atteindre des valeurs de relaxivité supérieures à celles obtenues avec des agents actuellement commercialisés. Par ailleurs, nous avons prouvé qu'il était possible d'obtenir une variation de signal IRM suffisante pour permettre une approche quantitative.

Les approches synthétiques pour accéder à ce nouveau type d'agent de contraste et les mesures de relaxivité effectuées *in vitro* et *in vivo* seront présentées. Certaines voies exploratoires en cours de développement pour évoluer vers des agents de contraste dits « intelligents » seront exposées.