Etude des relaxivités interne et externe des liposomes paramagnétiques.

Thirifays Coralie, Sophie Laurent, Luce Vander Elst, Robert N. Muller
Service de Chimie Organique et Biomédicale, Laboratoire de RMN et d'Imagerie Moléculaire, Université de Mons-Hainaut, B-7000 Mons

Les liposomes paramagnétiques sont de plus en plus utilisés comme agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique. Les travaux actuels visent à optimiser la relaxivité (la relaxivité étant définie par l'augmentation des vitesses de relaxation des protons du solvant provoquée par la présence d'une millimole de centre paramagnétique par litre de solvant). Les liposomes offrent le double avantage de concentrer les composés lipophiles paramagnétiques dans leurs membranes et d'en permettre le ciblage. Une question n'est pas clairement élucidée, celle de l'ampleur relative des contributions interne et externe à la relaxivité. Nous avons donc synthétisé des liposomes ayant incorporés dans leur bicouche des complexes de gadolinium avec des chaînes lipophiles de longueur différente (figure 1).

Les profils NMRD (figure 2) relevés sur les liposomes incorporant dans leurs couches interne et externe des dérivés bisamides du Gd-DTPA (figure 1) comprenant des chaînes hydrocarbonées saturées de 12 à 18 carbones montrent que la relaxivité diminue lorsque la longueur des chaînes passe de 12 à 16 carbones et réaugmente pour des chaînes à 18 carbones. L'analyse de l'ajustement théorique de ces profils révèle que plus les chaînes aliphatiques saturées sont longues, plus le complexe est immobilisé dans la membrane et plus l'échange de l'eau est ralenti avec une vitesse d'échange minimale lorsque le complexe et le phospholipide utilisés présentent le même nombre de carbones dans leurs chaînes hydrocarbonées. Par contre, l'incorporation dans les liposomes d'un complexe ayant des chaînes hydrocarbonées insaturées montre une augmentation importante de la relaxivité entre 10 et 100 MHz. Cette différence par rapport au complexe analogue à chaînes saturées s'explique par une augmentation de la mobilité du complexe et de l'échange de l'eau.

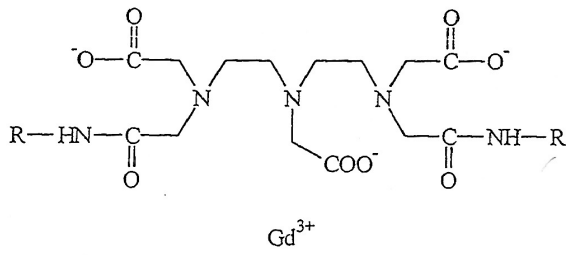

Figure 1: Formules des dérivés bisamides du Gd-DTPA: Gd-DTPA-$BC_{12}A$ (R = $C_{12}H_{25}$), Gd-DTPA-$BC_{14}A$ (R = $C_{14}H_{29}$), Gd-DTPA-$BC_{16}A$ (R = $C_{16}H_{33}$), Gd-DTPA-$BC_{18}A$ (R = $C_{18}H_{37}$) et Gd-DTPA-$BC_{18}A$insat dont les chaînes aliphatiques possèdent une double liaison cis en position 9.

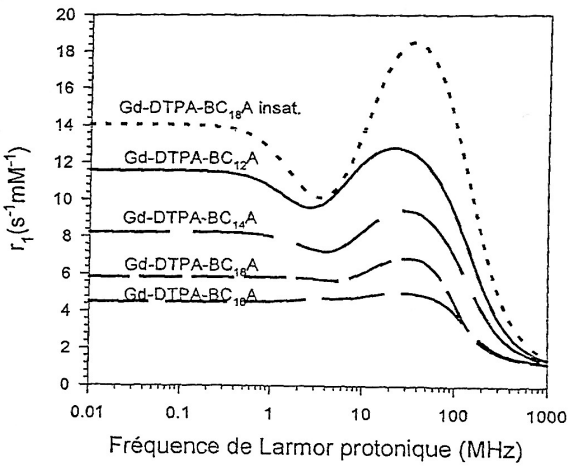

Figure 2 : Comparaison des profils NMRD des liposomes incorporant des complexes de gadolinium dont les chaînes hydrocarbonées sont de nature et longueur différentes.

Dans le but d'obtenir des liposomes contenant du gadolinium uniquement dans la couche externe du liposome, des liposomes incorporant un complexe du lanthane ont subi une transmétallation par le gadolinium. La relaxivité (exprimée en s^{-1} par millimole par litre de complexe au gadolinium) des liposomes incorporant le Gd-DTPA-$BC_{14}A$ dans les parties interne et externe de la membrane est inférieure à celle des liposomes ne possédant ce complexe que dans la partie externe de la membrane. Il semble donc que les complexes situés dans la couche interne de la membrane contribuent moins que les complexes de la couche externe à la relaxivité globale des liposomes paramagnétiques.