



université PARIS-SACLAY

«IRM MOLÉCULAIRE À BASE DE XÉNON HYPERPOLARISÉ PAR LASER» PAR NAWAL TASSALI

Présentée par : Nawal Tassali Discipline : Chimie Théorique, Physique, Analytique
Laboratoire : LSDRM (CEA)

Résumé :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique médicale incontournable permettant d'observer l'intérieur du corps de façon non invasive et non irradiante. L'IRM reste cependant connue pour souffrir d'une très faible sensibilité. Pour pallier cette limitation, une solution de choix est d'utiliser des espèces hyperpolarisées. Parmi les entités dont on peut augmenter la polarisation nucléaire et donc le signal RMN de plusieurs ordres de grandeur, le xénon se distingue par sa capacité à interagir avec son environnement proche, ce qui se traduit par une large gamme de déplacement chimique. L'objectif devient alors d'utiliser le xénon hyperpolarisé comme traceur. Le sujet de cette thèse porte sur le concept de sonde IRM ^{129}Xe hyperpolarisé par laser pour la détection d'évènements biologiques. Dans cette approche, le xénon est vectorisé vers des cibles au moyen de systèmes hôtes fonctionnalisés puis détecté grâce à des séquences d'imagerie rapide. La conception et la mise au point d'un montage permettant la production de xénon hyperpolarisé par pompage optique par échange de spin sont décrites. Sont ensuite développées des études sur l'interaction du gaz rare avec de

nouveaux cryptophanes susceptibles de constituer des molécules hôtes performantes. La mise en place de séquences IRM adaptées au caractère transitoire de l'hyperpolarisation et permettant l'utilisation optimale de l'échange du xénon dans les différents environnements est présentée. Des applications de biosondes IRM ^{129}Xe pour la détection de cations métalliques et de récepteurs de surface cellulaire sont également décrites. Enfin, nos premiers résultats sur un modèle petit animal sont abordés.

Abstract :

Magnetic Resonance Imaging (MRI) has a high importance in medicine as it enables the observation of the organs inside the body without the use of radiative or invasive techniques. However it is known to suffer from poor sensitivity. To circumvent this limitation, a key solution resides in the use of hyperpolarized species. Among the entities with which we can drastically increase nuclear polarization, xenon has very specific properties through its interactions with its close environment that lead to a wide chemical shift bandwidth. The goal is thus to use it as a tracer. This PhD thesis focuses on the concept of ^{129}Xe MRI-based sensors for the detection of biological events. In this approach, hyperpolarized xenon is vectorized to biological targets via functionalized host systems, and then localized thanks to fast dedicated MRI sequences. The conception and set-up of a spin-exchange optical pumping device is first described. Then studies about the interaction of the hyperpolarized noble gas with new cryptophanes susceptible to constitute powerful host molecules are detailed. Also the implementation of recent MRI sequences optimized for the transient character of the hyperpolarization and taking profit of the xenon in-out exchange is described. Applications of this approach for the detection of metallic ions and cellular receptors are studied. Finally, our first in vivo results on a small animal model are presented.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Michel BARDET, Directeur de Recherche, au CEA/Laboratoire de Résonances Magnétiques - Grenoble - Rapporteur

Michel LUHMER, Professeur des Universités, à l'Université Libre de Bruxelles/Laboratoire de RMN Haute Résolution - Bruxelles (Belgique) - Rapporteur

Patrick BERTHAULT, Directeur de Recherche, au CEA de Saclay - Gif/Yvette - Directeur de thèse

Thierry BROTON, Chargé de Recherche, à l'ENS/Laboratoire de Chimie - UMR 5182 -Lyon - Examineur

Chantal LARPENT, Professeur des Universités, à l'Université de Versailles

Saint-Quentin-en-Yvelines /Laboratoire Institut Lavoisier de Versailles (ILV) - Versailles
- Examineur

Xavier MAITRE, Chargé de Recherche CNRS, à l'Université Paris-Sud 11/Unité de
Recherche en Résonance Magnétique Médicale - Orsay - Examineur

Bernard ROUSSEAU, Directeur de Recherche, au CEA/Service de Chimie
Bioorganique et de Marquage - Gif/Yvette - Examineur

Contact : dredval service FED : theses@uvsq.fr