

IRM, SRM et chimie

Jean-Claude Beloeil

Résumé L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) sont deux techniques issues de la RMN, chère aux chimistes. La SRM est une version localisée, *in vivo*, de la RMN. Si l'IRM est la technique de choix d'exploration non invasive et atraumatique des êtres vivants, elle évolue maintenant vers l'obtention d'informations supplémentaires, à caractère biochimique, on parle d'« imagerie moléculaire » et même d'« imagerie de l'expression des gènes ». Ces avancées nécessitent la création d'agents de contraste spécifiques des protéines recherchées et c'est là que la chimie intervient pleinement. En SRM, le chimiste intervient dans le transfert des techniques développées en RMN haute résolution vers les caractéristiques très particulières de la RMN localisée des milieux vivants. Dans cet article, nous traiterons de l'importance grandissante de la chimie dans le développement spectaculaire de l'IRM et de la SRM.

Mots-clés IRM, SRM, imagerie moléculaire, agents de contraste, paraCEST.

Abstract MRI, MRS and chemistry

Magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS) are two techniques derived from NMR, which is well known by chemists. If MRI is the technique of choice for the non-invasive and atraumatic exploration of living beings, it is now moving towards obtaining additional information of biochemical nature, we can speak of "molecular imaging" and even of "imaging of gene expression". These developments require the creation of contrast agents specific of the enzymes of interest and that is where the chemistry is essential. In SRM, the role of the chemist is to transform high resolution NMR techniques to make them compatible with the very special characteristics of localized NMR of living environments. In this article, we will discuss the growing importance of chemistry in the spectacular development of MRI and MRS.

Keywords MRI, MRS, molecular imaging, contrast agents, paraCEST.

Dans ce qui suit, nous allons tenter de montrer les liens forts qui existent entre la chimie et l'imagerie ou la spectroscopie par résonance magnétique (IRM et SRM). Cet article ne se veut pas exhaustif et tous les aspects de ces techniques ne seront donc pas abordés. Nous chercherons par contre à illustrer le caractère « moléculaire » de la chimie qui interviendra pour l'IRM dans la conception des molécules « d'agent de contraste », et pour la SRM dans l'accès aux informations concernant les molécules « de métabolites ».

Les techniques d'imagerie des milieux vivants ont pris ces dernières années un essor spectaculaire, qui repose sur la volonté et la nécessité de visualiser les structures internes constituant les êtres vivants, tout en les perturbant le moins possible. Ceci s'applique à toutes les échelles : de la cellule à l'être vivant (et donc l'homme) dans son intégrité.

Ces techniques font appel :

- à des ondes électromagnétiques caractérisées par leur profondeur de pénétration dans les tissus vivants et leur énergie : rayons X, biophotonique (proche infrarouge, infrarouge, visible), IRM (domaine des radiofréquences) ;
- à l'émission de particules (scintigraphie, PET⁽¹⁾, SPECT⁽²⁾) ;
- à des ondes de matière (ultrasons).

Ces différentes méthodes peuvent – mais ce n'est pas indispensable – faire appel à l'injection plus ou moins invasive de composés que nous désignerons du terme général de traceurs : molécules émettant dans le visible, substances radioactives, agents absorbants, agents impliqués dans des phénomènes de relaxation du processus physique.

L'IRM, méthode apparue relativement récemment (1973, Paul Lauterbur) constitue certainement la plus importante avancée dans l'imagerie des milieux vivants depuis

l'introduction des rayons X par Conrad Röntgen en 1895. Son application dans le domaine du cancer est particulièrement remarquable. L'IRM et la SRM qui en dérive prennent leur source dans la RMN⁽³⁾ [1], méthode phare des études structurales en chimie. En chemin, le « N » de nucléaire s'est perdu pour ne pas inquiéter le public, alors qu'il ne se réfère qu'à la notion de noyau ! Les recherches en IRM et SRM se répartissent en deux catégories selon qu'elles concernent l'homme ou le petit animal, et parce qu'elles diffèrent, en particulier, par le matériel utilisé. L'IRM du petit animal constitue le domaine de recherche fondamentale, en amont de l'hôpital. Par petit animal, on entend bien sûr les animaux de laboratoire par excellence que sont les rats et les souris, mais également des êtres aussi différents que la drosophile ou le lapin ! L'expérience montre que la recherche en IRM et SRM du petit animal est très souvent menée par des chimistes formés à la RMN structurale.

La différence fondamentale entre RMN et IRM réside dans l'utilisation incontournable des gradients de champ magnétique. Si le chimiste veut à tout prix que son échantillon baigne dans un champ magnétique le plus homogène possible, le spécialiste d'IRM détruit volontairement cette homogénéité par l'introduction de gradients de champ magnétique ! Mais il s'agit d'une destruction raisonnée et connue. En fait, la différence n'est pas si grande : la RMN structurale utilise les gradients de champ internes associés à l'effet d'écran complexe engendré par le nuage électronique pour localiser les noyaux (¹H, ¹³C...) au sein de la molécule (déplacement chimique), alors que l'IRM crée des gradients connus (généralement linéaires) pour localiser une molécule particulière (H₂O) dans l'espace à trois dimensions.

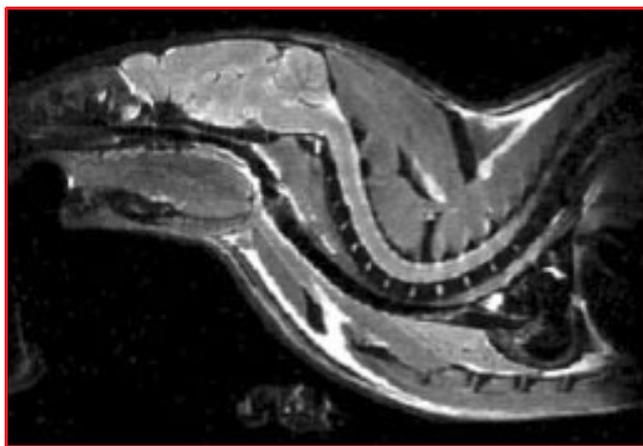


Figure 1 - IRM sensible en densité de protons de la tête d'un rat (*in vivo*).

L'IRM

L'IRM peut paraître très pauvre au spectroscopiste puisqu'elle ne s'intéresse très majoritairement qu'à la molécule H_2O et nous renseigne sur celle-ci, son environnement et sa dynamique ; les images obtenues se caractérisent par des variations de contraste (*figure 1*). L'IRM donne accès :

- à la concentration en eau d'un tissu (le milieu intraoculaire donne un signal très fort, l'os donne un signal très faible) ;
- à la dynamique des molécules d'eau (relaxation T_1 , T_2 , $T_2^{*(4)}$) et au travers de celle-ci aux propriétés des milieux vivants (viscosité, température...);
- aux propriétés de diffusion des molécules d'eau.

Ces informations ont ouvert, ces dernières années, un champ d'investigation immense. Les points les plus spectaculaires sont certainement : i) l'*imagerie fonctionnelle* qui permet de « voir » fonctionner le cerveau en direct et qui est en passe de révolutionner la psychiatrie, ii) les méthodes de *détection du flux sanguin* qui donnent accès à l'angiographie IRM et à l'IRM cardiaque, et iii) la *tractographie* qui permet de cartographier les faisceaux d'axones cérébraux.

Contrairement à d'autres techniques d'imagerie du vivant, l'IRM se caractérise par son caractère non invasif et atraumatique, ce qui en fait une méthode de choix pour l'étude des milieux vivants car elle ne perturbera pas les milieux étudiés. Pour des raisons d'éthique évidentes, elle sera préférée pour les études chez l'animal et *a fortiori* chez l'homme.

Agents de contraste « intelligents » (« smart contrast agents »), CEST et paraCEST

Contrairement à d'autres méthodes d'imagerie du vivant, l'IRM ne nécessite pas d'injection d'agents exogènes. Par contre, on peut utiliser des entités qui agissent sur le contraste de l'image, que l'on dénommera donc « agents de contraste », et qui permettront d'acquérir des informations supplémentaires. Les agents exogènes utilisés dans les autres techniques d'imagerie sont souvent soit des molécules qui absorbent le rayonnement utilisé, soit des molécules qui émettent le rayonnement (techniques photoniques). En IRM, il s'agit d'un autre phénomène : les agents de contraste agissent sur les processus de relaxation des protons de H_2O qui sont émetteurs de radiofréquences

et donc sur l'intensité du signal récupéré. Il existe deux grands types d'agents de contraste :

- les *nanoparticules superparamagnétiques* qui agissent comme des micro-aimants et détruisent le signal IRM à l'endroit où elles sont. On parle d'agents de contraste négatifs.

- les *chélates de gadolinium* qui sont des agents de contraste positifs augmentant le signal IRM à l'endroit où ils sont. Le processus de relaxation (retour à l'équilibre) normal implique les protons et leurs propriétés magnétiques et dynamiques. Les électrons, à condition qu'ils soient célibataires, sont nettement plus efficaces dans ce processus (facteur : 658), ce qui explique l'efficacité du gadolinium qui comporte sept électrons célibataires ; la formation d'un chélate est toutefois nécessaire en raison de la forte toxicité de l'ion Gd^{3+} .

Afin d'illustrer l'apport de la chimie de synthèse et de la chimie physique à l'IRM, nous n'aborderons ici que le deuxième type d'agent de contraste. Les chélates de gadolinium ont trouvé dans un premier temps une utilisation non spécifique : ainsi leur injection par voie sanguine permet par exemple de mettre en évidence une tumeur cérébrale par l'apparition d'un excès de signal IRM à l'endroit de la tumeur. Il s'agit en fait d'une spécificité indirecte puisque la molécule de chélate ne passe pas la barrière sang/cerveau, sauf dans la tumeur où cette barrière n'est plus hermétique. Pour donner une vraie spécificité à cette molécule, il faut, par exemple, la faire interagir avec un récepteur particulier ; la saturation des récepteurs, en quantité limitée, ne permet cependant pas d'atteindre une sensibilité suffisante dans la plupart des cas. La solution consiste alors à utiliser un processus pseudo-catalytique : l'efficacité de l'agent de contraste étant conditionné par l'accès de l'eau au gadolinium, le processus consiste à bloquer chimiquement cet accès et à en effectuer spécifiquement le déblocage par une enzyme. On dispose alors d'un agent de contraste muni d'une « gâchette chimique » permettant de détecter une molécule particulière ; on parle alors d'*imagerie moléculaire* [2].

L'imagerie moléculaire représente un changement de concept par rapport à l'imagerie de diagnostic. En effet, jusqu'à présent, les techniques d'imagerie s'intéressaient principalement à la visualisation de l'effet final de la maladie. Désormais, l'imagerie moléculaire permet d'identifier les processus moléculaires qui sont à l'origine de la pathologie, ouvrant la voie à des thérapies précoces. Cette avancée, par l'identification des protéines spécifiques à l'origine du problème, s'insère parfaitement dans la perspective actuelle de la médecine personnalisée.

Un autre concept basé sur un phénomène bien connu des chimistes : le transfert d'aimantation lors d'un échange chimique (*figure 2*) est également utilisé. Cette fois, l'échange a lieu entre des protons échangeables de l'agent de contraste et H_2O . La saturation sélective des protons échangeables entraîne, d'une part, la disparition du signal des hydrogènes échangeables, et d'autre part, par échange de ces hydrogènes entre l'agent de contraste et H_2O , une diminution de l'intensité du signal de H_2O par transfert de la saturation et donc l'apparition d'un contraste en IRM. La saturation sélective consiste à envoyer suffisamment d'énergie pendant une (relative) longue durée, sous forme d'une impulsion électromagnétique, de telle façon que la bande de fréquences perturbée corresponde uniquement au signal à saturer. On parle alors d'effet « CEST » (« chemical exchange saturation transfer »). Il existe des agents CEST naturels comme la polylysine [3]. Mais pour qu'un agent de

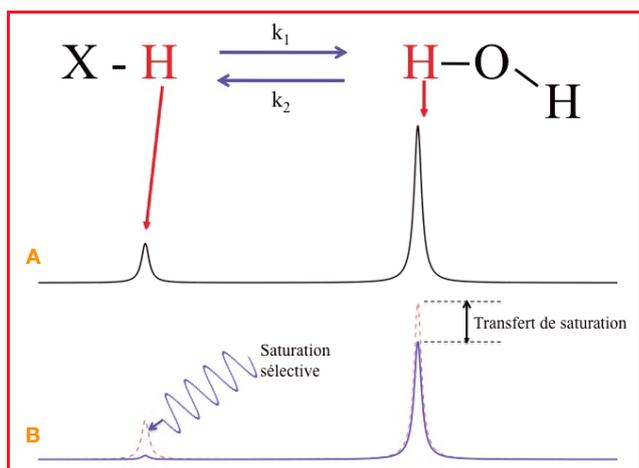


Figure 2 - Principe du transfert de saturation entre le signal des protons échangeables (X-H, par exemple NH_2) et les protons de H_2O .

a) spectre du proton ^1H sans saturation sélective ; B) spectre du proton ^1H avec saturation sélective des protons échangeables (X-H) et mise en évidence du transfert de saturation par réduction du signal de H_2O .

ce type soit efficace, il faut que la position des signaux des protons échangeables soit suffisamment éloignée du signal de H_2O dans le spectre RMN afin de pouvoir réaliser aisément une saturation sélective. Un bon moyen d'éloigner le signal des protons échangeables de celui de H_2O consiste à introduire dans la molécule qui porte des protons échangeables, un agent de déplacement chimique sous la forme d'un chélate de lanthanide. Ce processus rappellera de vieux souvenirs à ceux qui ont connu la RMN « d'avant la RMN 2D » où l'on utilisait des lanthanides pour « étaler » les spectres de RMN trop complexes ! L'ytterbium en est un bon exemple. On parle alors d'agent paraCEST, le préfixe « para » rappelant l'effet paramagnétique du lanthanide. À partir des concepts précédemment décrits, dans le cadre d'une collaboration avec notre équipe, les équipes d'Eva Toth (CBM, Orléans) et de Bernard Badet (ICSN, Gif-sur-Yvette) ont conçu un agent de contraste qui introduit dans une même molécule une « double gâchette » [4] (figure 3) : une « gâchette chimique » par l'introduction de la notion de « bras autoimmolable » qui détectera la présence d'une enzyme spécifique et une « gâchette électromagnétique » de type paraCEST qui pourra être déclenchée par une saturation sélective. La première gâchette correspond à la notion d'agent de contraste « intelligent », détecteur d'enzyme, la seconde permet de rendre l'agent actif « sur commande ». On peut ainsi obtenir aisément une image de référence en présence de l'agent de contraste qui est alors inactif. L'action électromagnétique (saturation) peut, à volonté, rendre l'agent de contraste actif afin d'enregistrer une image représentant la localisation de l'enzyme. L'obtention préalable d'une image de référence permet, par différence, de pouvoir mettre en évidence de faibles variations de contraste. En plus de la souplesse de l'expérimentation qu'elle apporte, cette technique ouvre la porte à une quantification de l'agent de contraste « déclenché » et donc de l'enzyme. La molécule qui a été conçue et synthétisée est basée sur un chélate d'ytterbium, avec un « bras » immolable terminé par une fonction qui porte la sélectivité vis-à-vis de l'enzyme à mettre en évidence et déclenche le départ du bras qui libère une fonction NH_2 dont les protons sont aptes à l'effet paraCEST (figure 3). La démonstration du fonctionnement *in vitro* du

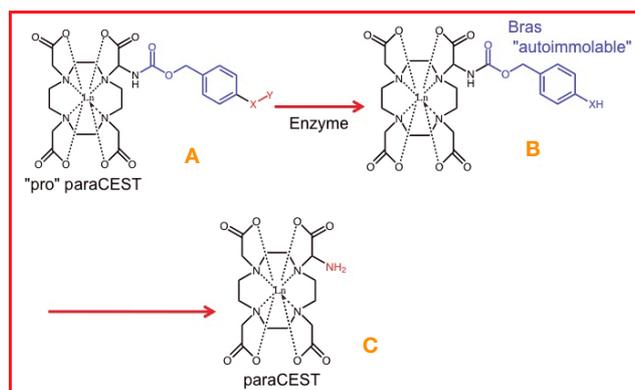


Figure 3 - Agent de contraste paraCEST « intelligent » à « double gâchette » : biochimique et électromagnétique.

A) agent de contraste non actif ($\text{Ln} = \text{ytterbium}$) ; B) intermédiaire instable, après interaction avec l'enzyme ; C) agent de contraste paraCEST actif, après libération du NH_2 .

Exemples d'utilisations X-Y/Enzyme cible : β -o-galactopyranoside/ β -o-galactosidase ; amide, peptide/peptidase ; ester/esterase ; sulfate/sulfatase ; nitro/réductase.

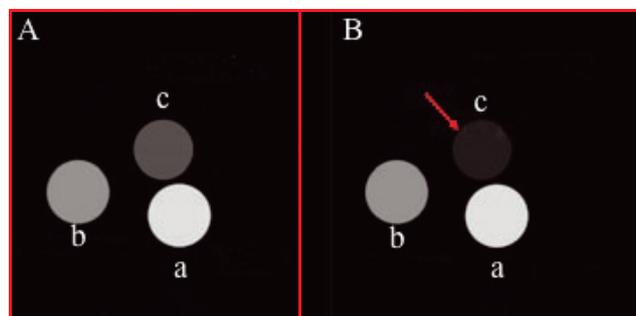


Figure 4 - Exemple de démonstration expérimentale de l'effet « double gâchette » sur l'agent de contraste décrit dans la figure 3.

Les deux images (A et B) correspondent à l'IRM de trois tubes (a, b, c) contenant : a : eau ; b : eau + agent de contraste seul (X-Y = β -o-galactopyranoside) ; c : eau + agent de contraste + enzyme (β -galactosidase). A : irradiation « off-résonance » (plutôt que de couper l'irradiation sélective, il est préférable de déplacer la fréquence d'irradiation dans une zone « déserte » du spectre) ; B : irradiation « on-résonance » (sur le signal des protons du NH_2), mise en évidence de l'effet paraCEST (le signal du tube c est plus faible).

processus est représentée dans la figure 4 : la présence de l'enzyme qui agit sur la « gâchette » biochimique est nécessaire et la saturation sélective des signaux du NH_2 provoque une nette décroissance du signal de H_2O (29 %) par transfert de saturation.

On peut prévoir que les agents de contraste « intelligents », « sélectifs », « déclenchables » provoqueront des avancées importantes en médecine diagnostique, mais aussi en chirurgie, pour donner au praticien une vision 3D du volume à opérer. Des applications sont facilement prévisibles pour le cancer, les maladies infectieuses, les phénomènes inflammatoires... La macromolécule biologiquement sélectivement localisée peut être ensuite reliée au gène correspondant pour constituer l'imagerie moléculaire de l'expression des gènes.

La SRM

La SRM, quant à elle, s'apparente étroitement à la spectroscopie RMN des solutions, sauf – et le sauf est important – qu'elle permet d'obtenir un spectre RMN « classique », mais qui provient exclusivement d'un petit volume (voxel) défini à l'aide de gradients de champ magnétique au sein de l'échantillon. Lorsque l'on dit spectre de RMN classique, c'est un peu excessif et ferait bondir nos

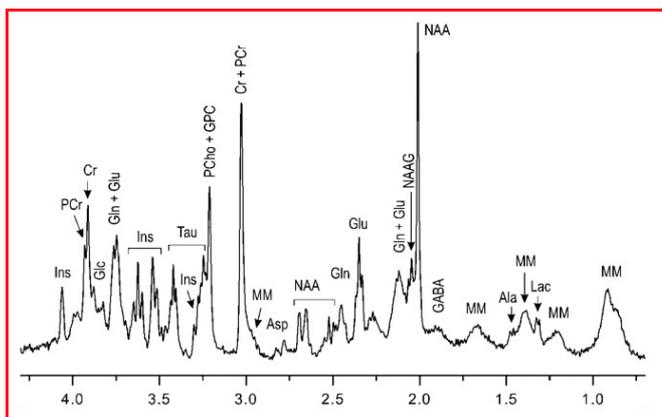


Figure 5 - Spectre ^1H du cerveau de rat vivant à 9,4 Tesla [5].

Ins : myo-inositol, PCho : phosphocréatine, Cr : créatine, Glc : glucose, Gln : glutamine, Glu : glutamate, Tau : taurine, Pcho : phosphatidylcholine, GPC : glycéro-phosphoryl-choline, MM : macromolécules, Asp : aspartate, NAA : N-acétyl-aspartate, NAAG : N-acétyl-aspartyl-glutamate, Lac : lactate.

collègues de RMN haute résolution, car l'inhomogénéité intrinsèque de l'échantillon conduit à des spectres très « élargis » (figure 5) qui contiennent systématiquement les fameuses « patates » que redoutent ces mêmes collègues ! On peut réaliser, comme en RMN « classique », des spectres du proton ^1H (moyennant la suppression sélective du signal de H_2O), des spectres du carbone ^{13}C (de préférence en utilisant des molécules exogènes marquées).

La SRM ^1H donne accès à la concentration et à la structure de métabolites en solution (concentration $\geq 0,1$ mmolaire) ; par exemple, parmi les 35 métabolites détectables dans le cerveau, on peut citer : lactate, glucose, N-acétyl-aspartate... (figure 5) [5].

On a pu constater deux évolutions principales des travaux en SRM :

- application à d'autres molécules que H_2O du principe de l'IRM : c'est-à-dire que l'on peut obtenir la répartition spatiale de différents métabolites à l'intérieur du corps. On parle d'imagerie de déplacement chimique (« chemical shift imaging », CSI) ;

- mise au point de techniques permettant d'extraire l'information contenue dans le spectre SRM : en effet, on se heurte à l'encombrement spectral en raison du nombre important de métabolites présents, encombrement dont l'effet est aggravé par la faible résolution du spectre (figure 5). Les techniques mises en œuvre ont été extraites de la RMN haute résolution : techniques d'édition (homo- ou hétéronucléaire), RMN 2D... [6].

La SRM hétéronucléaire (^1H - ^{13}C) bilocalisée

Une des dernières avancées obtenue dans l'extraction de l'information contenue dans les spectres SRM concerne l'utilisation des couplages scalaires ^1H - ^{13}C . En effet, la SRM du carbone ^{13}C est riche en informations. En

utilisant une molécule marquée au carbone ^{13}C , on peut suivre sa localisation après injection, mais également observer ses modifications de structure et donc sa métabolisation à l'intérieur de l'organisme. Il s'agit d'une information dynamique. Le principal défaut de cette technique est son manque de sensibilité, même pour une molécule marquée. Pour contourner cette difficulté, nous avons proposé de profiter de la sensibilité quatre fois supérieure du proton ^1H en réalisant une séquence d'impulsions basée sur l'excitation du carbone ^{13}C et la réception du signal au travers du proton ^1H à condition que ceux-ci soient directement liés et donc qu'il existe un couplage scalaire ^1H - ^{13}C [7]. Tout chimiste un peu familier de la RMN pense immédiatement à des expériences de transfert de polarisation de type INEPT⁽⁵⁾ ! Pour les applications *in vivo*, nous avons pu vérifier qu'il ne s'agit pas d'une bonne idée. Le transfert de polarisation supporte mal le respect très approximatif des angles de basculement de l'aimantation qui est la règle *in vivo*. Nous avons utilisé un filtre ^1H - ^{13}C , qui ne « laisse » passer que le signal des protons ^1H directement liés à des carbones ^{13}C (séquence POCE⁽⁶⁾ [7]). On bénéficie alors de la sensibilité du proton ^1H à la réception (facteur 4). La localisation de la mesure est assurée par la séquence d'impulsions PRESS⁽⁷⁾. Généralement, l'information recherchée consiste en la comparaison d'une zone saine avec une zone malade afin de faire un diagnostic ou de suivre un processus. Dans cet optique, nous avons développé une technique d'acquisition « bivoxel » basée sur la transformée de Hadamard pour séparer les signaux des deux voxels [8]. Cette technique a été appliquée à l'expérience de filtre ^1H - ^{13}C . On obtient alors un spectre filtré ^1H - ^{13}C provenant de chacun des deux hémisphères du cerveau (figure 6). Le modèle utilisé (injection localisée de quinolinat) est couramment employé dans le cadre des études sur la chorée de Huntington [7].

Il faut bien voir que l'application de cette technique n'apporte pas uniquement un gain de sensibilité : elle fournit également des informations importantes sur la métabolisation de la molécule marquée injectée, puisqu'elle est basée sur la RMN ^{13}C qui nous informe directement sur le squelette des molécules. Pour le spécialiste de SRM, le « Graal » dans l'étude du cerveau consiste à mettre en évidence les

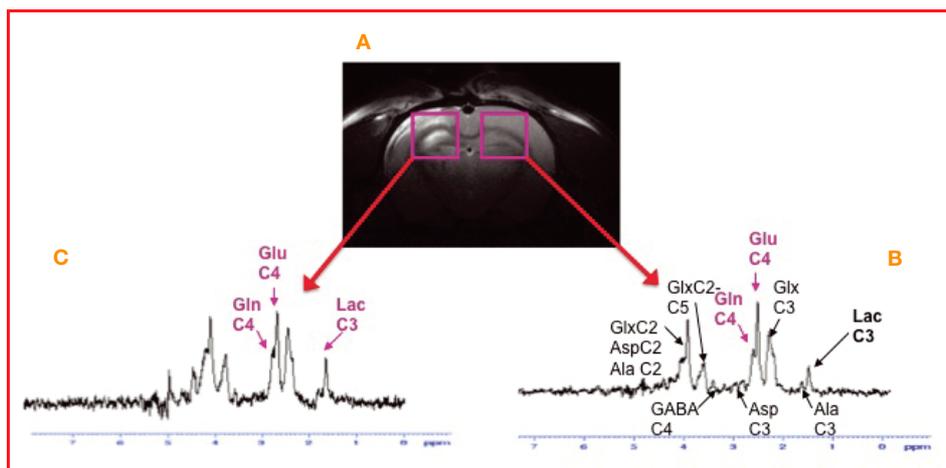


Figure 6 - Spectres bivoxels « filtrés ^1H - ^{13}C » du cerveau de rat *in vivo* [7].

A) IRM du cerveau de rat montrant les deux voxels à partir desquels sont acquis, simultanément, deux spectres. L'hémisphère gauche présente l'aspect caractéristique (zone blanche) d'une lésion excitotoxique (injection de quinolinat).

B) Spectre filtré ^1H - ^{13}C (contralateral). Les signaux sont des signaux ^1H qui ne correspondent qu'à des protons liés directement à des carbones ^{13}C (les signaux des ^1H - ^{12}C ont été éliminés). Les signaux sont donc identifiés à partir des carbones qui les portent.

C) Spectre filtré ^1H - ^{13}C (ipsilateral). On met en évidence une augmentation du lactate et une variation du rapport glutamine(C4)/glutamine(C4) dans l'hémisphère ayant subi une lésion excitotoxique.

variations séparées du glutamate et de la glutamine, car en SRM ^1H , leurs signaux sont très proches et surtout mélangés à de nombreux autres signaux (figure 5). Le filtre ^1H -(^{13}C) a permis de mettre en évidence une diminution du niveau de glutamate, qui semble montrer une sévère déficience fonctionnelle au niveau neuronal, et une stabilité du niveau de glutamine, étant entendu que la variation du glutamate correspond à la métabolisation du $[\text{U}-^{13}\text{C}]$ D-glucose. Il s'agit donc d'un effet dynamique qui a été mis en évidence, c'est une information différente et complémentaire de celle que l'on obtiendrait à partir du spectre SRM ^1H « standard » [7].

Conclusion

Nous avons tenté de mettre en évidence deux cheminement d'implication de la chimie, respectivement dans le développement de l'IRM et de la SRM. Dans l'évolution de l'IRM, la quête de sélectivité, qui est parallèle au développement du concept de « soin personnalisé » dans le sens génétique du terme, se trouve étroitement liée à la création de nouvelles molécules, de nouveaux agents de contraste, qui permettront de réellement développer une imagerie de l'expression des gènes. Les groupes de recherche en IRM se doivent désormais d'associer des chimistes à leurs travaux.

Par ailleurs, la SRM, qui est très proche de la RMN structurale, bénéficie directement des développements réalisés dans cette dernière technique. Bien souvent, les avancées en SRM sont imaginées au départ par des spécialistes de RMN en chimie qui travaillent à l'interface avec la SRM. Pour l'instant, la SRM n'a pas eu le même développement spectaculaire que l'IRM. Il y a de multiples raisons à cela, la principale étant le champ magnétique relativement faible utilisé jusqu'à présent en milieu hospitalier (1,5 T). Ces choses sont en train de changer (apparition d'imageurs à 3 et même 7 T) et nous devrions assister à un retour en force de la SRM.

Je remercie les Dr Bernard Badet (ICSN/CNRS, Gif-sur-Yvette), Philippe Bertrand (ICSN), Eva Toth (CBM/CNRS, Orléans) pour leurs conseils lors de la relecture du manuscrit.

Notes et références

(1) PET : « Positron Emission Tomography » (tomographie par émission de positons, TEP).

- (2) SPECT : « Single Photon Emission Computed Tomography » (tomographie d'émission monophotonique).
- (3) La RMN, l'IRM et la SRM agissent sur les noyaux des atomes ; le noyau de l'hydrogène est constitué par un proton, c'est pourquoi, par abus de langage, on parle plutôt de « protons » que d'hydrogènes dans ces disciplines.
- (4) T_1 : temps de relaxation longitudinal, T_2 : temps de relaxation transversal, T_2^* : temps de relaxation transversal prenant en compte les inhomogénéités.
- (5) INEPT : « Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer ».
- (6) POCE : « Proton Observed Carbon Edited ».
- (7) PRESS : « Point RESolved Spectroscopy ».
- [1] Voir Birlirakis N., Bontems F., Guittet E., Leroy J.-L., Lescop E., Louis-Joseph A., Morellet N., Sizun C., Van Heijenoort C., La résonance magnétique nucléaire au service de la biologie structurale, *L'Act. Chim.*, **2010**, 353-354, à paraître.
- [2] Louie A.Y., Hüber M.M., Ahrens E.T., Rothbacher U., Moats R., Jacobs R.E., Fraser S.E., Meade T.J., *In vivo* visualization of gene expression using magnetic resonance imaging, *Nat. Biotechnol.*, **2000**, 18, p. 321.
- [3] Gilad A.A., McMahon M.T., Walczack P., Winnard P.T., Raman V., Van Laarhoven H.W.M., Skoglund C.M., Bulte J.W.M., Van Zijl P.C.M., Artificial reporter gene providing MRI contrast based on proton exchange, *Nat. Biotechnol.*, **2007**, 25(2), p. 217.
- [4] Chauvin T., Durand P., Bernier M., Meudal H., Doan B.T., Noury F., Badet B., Beloeil J.-C., Toth E., Detection of enzymatic activity by PARACEST MRI: a general approach to target a large variety of enzymes, *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2008**, 47(23), p. 4370.
- [5] Tkáč I., Starcuck Z., Choi I.Y., Gruetter R., *In vivo* 1H NMR spectroscopy of rat brain at 1 ms echo time, *Magn. Reson. Med.*, **1999**, 41, p. 649.
- [6] Meric P., Autret G., Doan B.T., Gillet B., Sébrié C., Beloeil J.-C., *In vivo* 2D magnetic resonance spectroscopy of small animals, *Magn. Reson. Mater. Phys.*, **2004**, 17(3-6), p. 317.
- [7] Doan B.T., Autret G., Mispelter J., Meric P., Meme W., Montecot-Dubourg C., Correze J.-L., Szeremeta F., Gillet B., Beloeil J.-C., Simultaneous two-voxel localized 1H-observed 13C-edited spectroscopy for *in vivo* MRS on rat brain at 9.4T: Application to the investigation of excitotoxic lesions, *J. Magn. Reson.*, **2009**, 198(1), p. 94.
- [8] Delmas F., Beloeil J.-C., Van der Sandem B.P., Nicolay K., Gillet B., Two-voxel localization sequence for *in vivo* two-dimensional homonuclear correlation spectroscopy, *J. Magn. Reson.*, **2001**, 149(1), p. 119.



Jean-Claude Beloeil, de formation chimiste, actuellement spécialiste d'IRM/SRM, est directeur de recherche au CNRS. Il est directeur du Centre de Biophysique Moléculaire (UPR CNRS 4301) à Orléans*.

* Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS-CBM, Rue Charles Sadron, F-45071 Orléans.
Courriel : jean-claude.beloeil@cnrs-orleans.fr



Graine de Chimiste

Créée en 1991, l'association a pour objectifs d'exploiter le potentiel gestuel des enfants dès leur plus jeune âge, de les motiver à recevoir ultérieurement un enseignement scientifique, d'initier tout type de public à une démarche scientifique, de sensibiliser aux valeurs telles que le soin, la sécurité, l'organisation, l'autonomie... et de donner à chacun l'occasion de mieux comprendre le monde qui l'entoure.

La méthodologie est basée sur l'affectif, la mise en confiance et le jeu. Chacun manipule selon un protocole expérimental, il s'approprie la manipulation par les sens. Il est mis dans la peau du chimiste puisqu'il porte une blouse et se trouve responsable du matériel et des produits confiés. L'association s'adresse à tout public, particulièrement aux enfants et aux adolescents à partir de 4 ans.

Les activités se déroulent dans des établissements scolaires, de loisirs, culturels, de vacances... principalement en Île-de-France, mais aussi en province ou à l'étranger.

* Association Graine de Chimiste, Université Pierre et Marie Curie, Boîte 67, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05.
Tél./Fax : 01 44 27 30 71 – grainedechimiste@upmc.fr – www.societechimiquedefrance.fr/education/graine-de-chimiste