

# **Développement d'un bioréacteur à réseaux capillaires contenant des hépatocytes pour l'étude d'agents de contraste par imagerie par résonance magnétique**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un outil diagnostique très puissant notamment grâce à la remarquable précision de ses images. L'IRM peut faire appel à des agents de contraste, les plus utilisés étant ceux à base de gadolinium ( $Gd^{3+}$ ). On distingue les agents extracellulaires comme le Gd-DTPA, des agents hépatobiliaires comme le Gd-BOPTA qui sont capables d'entrer spécifiquement dans les hépatocytes et qui sont ensuite partiellement excrétés dans la bile. Cette propriété les rend particulièrement intéressants pour l'imagerie du foie, où une atteinte peut se manifester par un changement dans l'intensité du signal IRM dû à une modification du transport du produit de contraste dans les hépatocytes. Or ces mécanismes de transport et leurs modifications possibles en cas de maladie ne sont toujours pas entièrement élucidés à l'heure actuelle.

Le but de cette thèse était donc de mettre au point un modèle *in vitro* permettant d'étudier directement par IRM le transport des agents de contraste hépatobiliaires dans les hépatocytes. Un système dynamique comprenant un bioréacteur à réseaux capillaires contenant une haute densité d'hépatocytes de rat fraîchement isolés a été construit de façon à être compatible avec le champ magnétique, ce qui impliquait surtout l'absence de métal dans les éléments se trouvant dans l'aimant. Malgré cette difficulté technique, le choix judicieux du bioréacteur, des constituants du système de perfusion et des conditions expérimentales a permis de maintenir une bonne viabilité cellulaire et de pouvoir distinguer de façon reproductible les comportements du Gd-BOPTA et du Gd-DTPA. Les données obtenues, exprimées en intensité de signal en fonction du temps, ont été analysées par un modèle pharmacocinétique compartimental. Les données du Gd-DTPA et du Gd-BOPTA ont pu être modélisées avec succès par un modèle mono- respectivement bi-compartimental, où le compartiment périphérique supplémentaire dans le deuxième cas est sensé représenter les hépatocytes dans

lesquels le Gd-BOPTA est capable de pénétrer. Les résultats ont montré que le Gd-BOPTA semble entrer dans les hépatocytes selon un mécanisme saturable indiquant la présence d'un transporteur spécifique.

Le bioréacteur développé représente un outil intéressant pour l'étude des mécanismes de transport cellulaire des agents de contraste hépatobiliaires. Une meilleure connaissance de ces mécanismes pourrait permettre d'utiliser par la suite la cinétique des agents de contraste hépatobiliaires comme méthode de diagnostic de maladies hépatiques.