



HAL
open science

Agents de contraste en IRM

Giovanni de Marco, Roch A., Isabelle De Peretti, Yves Gossuin, P. Lehmann, C. Manuel, Jean Noël Vallée, R.N. Muller

► **To cite this version:**

Giovanni de Marco, Roch A., Isabelle De Peretti, Yves Gossuin, P. Lehmann, et al.. Agents de contraste en IRM : approche théorique des mécanismes de relaxation. Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique, 2006, 30 (10), pp. 645-658. hal-03882726

HAL Id: hal-03882726

<https://hal.parisnanterre.fr/hal-03882726>

Submitted on 14 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Agents de contraste en IRM : approche théorique des mécanismes de relaxation.

G. de Marco¹,
A. Roch², I. Peretti³,
Y. Gossuin², P. Lehmann⁴,
C. Manuel⁵, JN Vallée⁴,
RN Muller².

¹ Laboratoire de traitement de l'image médicale - Université de Picardie Jules Verne - CHU NORD - Amiens

² Laboratoire de RMN, département de chimie organique, Université de Mons-Hainaut,
24 Avenue du Champ de Mars, 7000 Mons, Belgique.

³ Service de médecine nucléaire et de biophysique, APHP hôpital Lariboisière, Université Paris VII, Paris.

⁴ Service de neuroradiologie, CHU NORD - Amiens

⁵ Service de neuroradiologie, Hôpital Pitié-salpêtrière - Paris

Reçu le 26 avril 2006, accepté le 11 juillet 2006

Résumé

Cet article reprend les concepts théoriques et résume les modèles mathématiques à partir desquels les mécanismes de relaxation des agents de contraste IRM ont été décrits et mis en lumière depuis près d'un demi-siècle. Dans un premier volet, les propriétés physico-chimiques et les mécanismes relaxométriques de sphère interne et externe des molécules paramagnétiques sont présentés, ainsi que ceux des nanoparticules superparamagnétiques. Les différents modèles de sphère externe, développés jusqu'à ce jour, sont passés en revue et présentés en fonction de la taille des nanoparticules. Ces modèles analytiques permettent de décrire parfaitement ces entités magnétiques quelles que soient leur taille et leur nature. Ainsi, ces travaux fondamentaux permettent de mieux comprendre les mécanismes d'action des agents de contraste in vivo et de poser les bases d'une caractérisation tissulaire en IRM.

agents de contraste / paramagnétisme / superparamagnétisme / modèles / mécanismes relaxométriques

INTRODUCTION

Deux classes d'agents de contraste sont classiquement utilisées en IRM : les agents de contraste paramagnétiques et les nanoparticules superparamagnétiques. Il existe deux types d'agents de contraste paramagnétiques, conceptuellement proches, mais comportant des propriétés magnétiques, de taille et de biodistribution différentes. Il s'agit, d'une part, des complexes de gadolinium monoioniques de petite taille hydrodynamique utilisés dans 60% des examens en routine clinique (Diéthylène Triamine Penta Acétique acide gadolinium ou DTPA-Gd³⁺) et d'autre part, des macromolécules paramagnétiques de taille hydrodynamique plus élevée évaluées principalement chez l'animal en tant qu'agent de contraste vasculaire [1-5]. Ensuite, s'ajoutent les nanoparticules d'oxyde de fer utilisées essentiellement dans le cadre de la pathologie hépatique et ganglionnaire chez l'homme [6-8]. Cette dernière catégorie d'agents de contraste appartient au domaine du superparamagnétisme ; ses propriétés magnétiques, relaxométriques et de biodistribution vont dépendre surtout des propriétés physico-chimiques et de la taille du cristal d'oxyde de fer.

En présence d'agents de contraste paramagnétiques, le phénomène majeur de la relaxation longitudinale repose sur l'échange chimique de molécules d'eau entre le centre paramagnétique et la région de solvata-tion de l'ion, on parle ici de mécanisme de sphère interne. A partir de là, la diffusion des molécules d'eau permet le transfert de la relaxation aux molécules d'eau voisines du centre paramagnétique. Ce mécanisme est dominant, néanmoins il n'est pas le seul processus dynamique qui intervient au cours de la relaxation protonique de l'eau. En effet, le champ magnétique local, induit par les entités paramagnétiques, contribue de façon additionnelle et analogue aux nanoparticules superparamagnétiques à la relaxation des protons de l'eau, cette fois par un mécanisme de sphère externe. Dans ce cas, la diffu-

sion soumet les molécules d'eau non liées plus distantes au champ induit par le magnétisme moléculaire.

Les théories décrivant la relaxation magnétique du proton par les mécanismes de sphère interne et externe sont maintenant bien connues. Des modèles, développés pour la plupart d'entre eux par des chercheurs américains [9-12], canadiens [13,14], belges [15,16], et français [17,18] ont permis de poser les bases physiques d'une interprétation de la relaxation protonique qui couvre toute une gamme de taille de ces agents de contraste magnétiques.

En pratique, ces études de caractérisation, permettant de comprendre l'effet relaxophore des agents de contraste, sont très importantes notamment avec l'essor de l'imagerie moléculaire, des récepteurs cellulaires et de la thérapie génique [19-22]. Cette modalité d'imagerie est envisageable si, au préalable, des modifications du revêtement des agents de contraste sont effectuées afin de transformer ces agents de contraste en de véritables molécules « transporteurs ». Ainsi, dans le cadre d'une vectorisation particulière, une meilleure connaissance physico-chimique de ces agents de contraste permettra d'augmenter leur sensibilité et leur spécificité. Leur efficacité sera également accrue, notamment en terme de relaxivité, ce qui pourra entraîner une diminution de la dose à injecter et un élargissement du champ d'application des agents de contraste magnétiques en médecine.

LES MOLÉCULES PARAMAGNÉTIQUES

Nous invitons le lecteur à consulter le glossaire dans lequel figurent quelques définitions nécessaires à une meilleure compréhension des notions introduites dans cet article.

Propriétés magnétiques, relaxométriques et de biodistribution des molécules paramagnétiques

Complexes de chélate de gadolinium constitués d'un seul ion Gd³⁺

Les agents de contraste paramagnétiques peuvent contribuer efficace-

ment à la relaxation des protons de l'eau puisqu'ils possèdent des électrons célibataires (non appariés). Le moment magnétique de l'entité paramagnétique électronique résulte du spin électronique global.

Le champ magnétique local généré par un ion paramagnétique s'étend autour de lui sur un rayon d'action très faible (de l'ordre du nanomètre) et chute rapidement avec la distance [23]. La relaxation longitudinale augmente principalement avec l'augmentation de l'intensité du champ magnétique perturbateur et du temps de corrélation, ce dernier définissant l'instant pendant lequel le proton perçoit cette perturbation de champ.

La relaxivité longitudinale r_1 d'un complexe paramagnétique est proportionnelle au carré du moment magnétique de l'ion paramagnétique, en l'occurrence au carré du nombre d'électrons célibataires accessibles aux molécules d'eau, ainsi qu'au nombre de molécules d'eau présentes dans la sphère interne d'hydratation. L'ion gadolinium libre présente neuf sites libres pour les molécules d'eau, la chélation du Gd³⁺ par le DTPA réduit à un le nombre de sites de coordination libres [23].

Lauterbur, Mendoca-Dias et Rudin [24] ont été parmi les premiers, dans le cadre d'études destinées à une caractérisation tissulaire, à montrer l'intérêt de tels agents de contraste en IRM. Ces substances sont composées d'un ion gadolinium, représentant la partie magnétiquement active du complexe et d'une molécule organique porteuse (chélate ou ligand) non spécifique, lui conférant ses propriétés de biodistribution et nécessaire pour diminuer la toxicité cellulaire. Ces entités de faible poids moléculaire (environ 600 Daltons) sont classiquement utilisées en IRM comme des agents de contraste à diffusion purement interstitielle ; avec une demi-vie plasmatique d'environ quelques minutes, ces entités diffusent passivement dans le compartiment extracellulaire pour être ensuite éliminées par voie rénale.

Complexes macromoléculaires composés de plusieurs ions Gd³⁺

Les complexes macromoléculaires sont composés de plusieurs dizaines

de chélates de gadolinium, regroupés au sein d'une même entité et liés de manière covalente à une matrice protéique ou à un polymère de synthèse. Le complexe présente en général un poids moléculaire supérieur à 50 000 Daltons suivant le choix du revêtement (albumine, dextran, polylysine). L'augmentation du poids moléculaire du complexe va conditionner sa biodistribution. En effet, l'endothélium capillaire est faiblement perméable à ces agents de contraste de haut poids moléculaire et les macromolécules paramagnétiques diffusent lentement dans le compartiment extravasculaire.

Les mesures de relaxivité r_1 effectuées sur une large gamme d'intensités de champ magnétique, à partir d'un relaxomètre à champ cyclé [25], montrent que les effets des agents macromoléculaires paramagnétiques sont considérablement majorés lorsque le centre paramagnétique est incorporé dans une matrice polymérique de structure rigide (macromolécule) et pour lequel le mouvement de rotation est imposé. En général, à bas champ (0,01 à 1 MHz), r_1 augmente lorsque la taille des ligands complexés à l'ion paramagnétique augmente.

Ces agents, malgré leur taille plus élevée, sont éliminés de la circulation sanguine par voie rénale, de la même manière que les complexes paramagnétiques constitués d'un seul ion Gd^{3+} . En raison d'une demi-vie plasmatique évaluée à environ 90 minutes chez l'animal, ce sont des agents essentiellement vasculaires.

Mécanisme de sphère interne impliqué dans les processus de relaxation induite par des molécules paramagnétiques

La contribution de sphère interne d'ions paramagnétiques ou de complexes macromoléculaires à la relaxation des protons de l'eau provient d'un mécanisme d'interaction dipolaire, scalaire (ou de contact au travers de liaisons) et d'échange chimique qui propage l'effet de relaxation à l'ensemble des protons voisins.

La contribution à la relaxation longitudinale, à partir d'un mécanisme de sphère interne, proviendrait principalement d'un échange chimique dans la première sphère de coordination de

l'ion paramagnétique (ou d'un site d'hydratation proche de l'ion) entre l'ion et l'eau du solvant. Néanmoins, la courte durée de vie de la liaison hydrogène, due aux mouvements d'agitation thermique, tendrait à rompre les liaisons hydrogènes de la molécule d'eau. Ainsi, le temps de corrélation correspondant appartiendrait à une échelle de temps de l'ordre de la picoseconde, ce qui tendrait à favoriser une relaxation par diffusion de spins.

Cependant, il en ressort que si la durée de vie de la liaison hydrogène au complexe paramagnétique est longue comparée au temps de diffusion par translation alors la théorie de Solomon-Bloembergen (ci-dessous) est applicable [23, 26]:

Équation 1

$$\left[\frac{1}{T_1} \right]_{(sphère\ interne)} = \frac{P_M q}{T_{1M} + \tau_M}$$

P_M représente la fraction molaire de l'ion paramagnétique, q correspond au nombre de molécules d'eau liées par ion paramagnétique, T_{1M} représente le temps de relaxation des protons de l'eau liée et τ_M le temps de résidence d'une molécule d'eau dans la sphère d'hydratation (ou durée de vie de l'eau liée) et décrit la vitesse d'échange entre l'ion (ou le chélate) et les molécules d'eau libres.

T_{1M} dans l'équation de Solomon et Bloembergen, représente la somme des contributions des interactions dipolaire et scalaire. Le terme scalaire décrit une interaction de contact, c'est-à-dire une délocalisation du spin électronique à travers les liaisons de coordination ou les liaisons chimiques créées avec les molécules d'eau.

Le champ magnétique local induit par le spin électronique doit fluctuer à une vitesse appropriée pour stimuler la relaxation nucléaire. Dans les mécanismes de relaxation scalaire et dipolaire, les modulations des interactions sont caractérisées par les temps de corrélation τ_c et τ_s respectivement. Le temps de corrélation d'interaction de contact τ_c va dépendre essentiellement de la relaxation du spin électronique et de l'échange des molécules d'eau comme le décrit l'équation suivante :

Équation 2

$$\frac{1}{\tau_c} = \frac{1}{\tau_s} + \frac{1}{\tau_M}$$

Comme le montre l'équation 2, l'interaction de contact n'est pas modulée par le mouvement rotationnel. En revanche, les mécanismes de relaxation dipolaire sont modulés par τ_c faisant intervenir à la fois τ_R et τ_c :

Équation 3

$$\frac{1}{\tau_c} = \frac{1}{\tau_s} + \frac{1}{\tau_M} + \frac{1}{\tau_R}$$

τ_s correspond au temps de relaxation du spin électronique et τ_R représente le temps de corrélation de rotation du complexe entier "eau-ion". La vitesse caractéristique de ces fluctuations est toujours dominée par le processus le plus rapide. Dans le cas d'un complexe de Gd-DTPA, les valeurs des différents temps de corrélation sont $\tau_M = 142$ ns, $\tau_R = 53$ ps et $\tau_s = 82$ ps [27].

Néanmoins, il faut savoir que les équations de Solomon-Bloembergen sont inappropriées pour décrire en solution aqueuse la dépendance des vitesses de relaxation longitudinale et transversale des espèces paramagnétiques en fonction du champ magnétique dans le cas où la relaxation électronique est le processus dominant (le plus court) de fluctuation des interactions magnétiques. Pour contourner cette limitation, Bloembergen et Morgan proposent une nouvelle théorie qui introduit la dépendance du temps de relaxation du spin électronique en fonction du champ magnétique.

Ces deux auteurs observent que la collision, entre le complexe constitué d'ions (avec un nombre de spins supérieur à 1/2) et la molécule d'eau, reliée au mouvement d'agitation Brownienne des molécules de solvant dans la première sphère de coordination, introduit des distorsions de champ magnétique qui conduisent à une modification des transitions à champ nul (dédoublément transitoire des niveaux électroniques). La relaxation du spin électronique est dépendante de l'intensité du champ magnétique et directement liée à l'environnement chimique du centre paramagnétique.

Ainsi, la modification de l'équation originale de Solomon-Bloembergen, en tenant compte de la relaxation du spin électronique, constitue l'équation de Solomon-Bloembergen-Morgan :

Équation 4

$$\frac{1}{\tau_s} = \tau_{s0}^{-1} \left[\frac{1}{1 + \omega_s^2 \tau_V^2} + \frac{4}{1 + 4\omega_s^2 \tau_V^2} \right]$$

τ_V représente le temps de corrélation caractéristique des fluctuations associées à la modulation de l'interaction provenant des distorsions de champ. Ces distorsions proviennent de la déformation de la molécule du fait de l'agitation thermique (collisions moléculaires). Ce temps de corrélation apparaît être relativement indépendant de l'ion paramagnétique.

τ_{s0}^{-1} , reliée à l'amplitude de la fluctuation du dédoublement transitoire à champ nul, représente la limite à bas champ de la relaxation électronique. Une augmentation de la constante τ_{s0}^{-1} conduirait à des valeurs de τ_s très courtes et à une diminution des relaxivités. Si le paramètre τ_{s0}^{-1} reste constant, la relaxation du spin électronique pour les complexes paramagnétiques pourrait être modulée à la fois par τ_R et τ_V . ω_s représente la pulsation de Larmor électronique.

D'après l'équation ci-dessus, la vitesse de relaxation du spin électronique est reliée à un terme de densité spectrale $f(\tau_V)$. La valeur de τ_V permet de déterminer l'intensité du champ magnétique pour laquelle τ_s commence à augmenter. $1/\tau_s$ se disperse avec le champ de la même façon que la vitesse de relaxation longitudinale des protons. Ce processus génère un maximum caractéristique des systèmes immobilisés, observable sur un profil de dispersion de la relaxation magnétique nucléaire (profil NMRD). La modification de τ_V en fonction du champ affecte l'amplitude du pic et sa position. En général, une augmentation du temps de corrélation global entraîne non seulement un déplacement des points d'inflexion vers les valeurs de bas champs mais aussi une augmentation de l'amplitude de la courbe NMRD (figure 1).

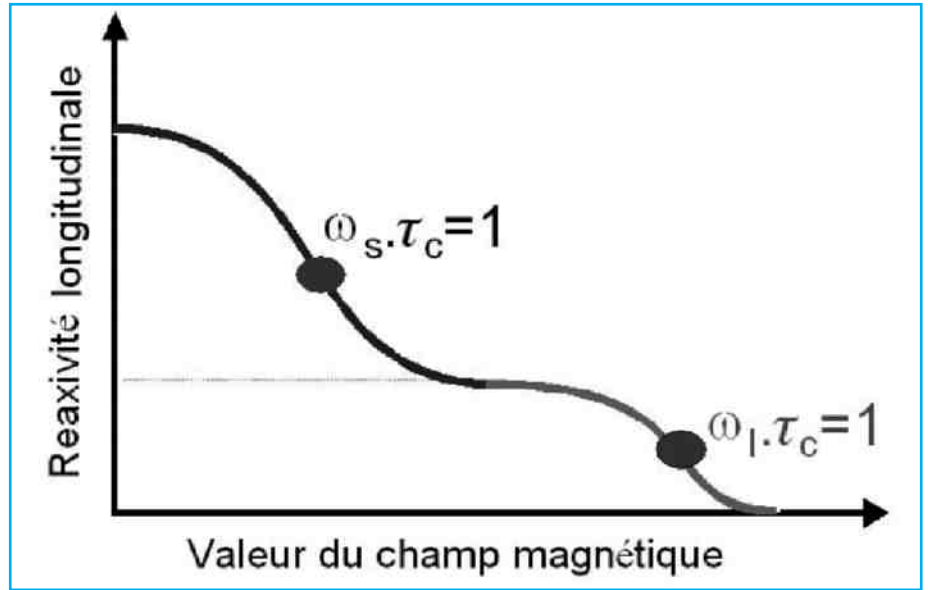


Figure 1

Cette courbe représente l'évolution de la relaxivité longitudinale en fonction de l'intensité du champ magnétique. Le premier terme de densité spectrale $\omega_s \tau_c = 1$ correspond à une composante modulée à la fréquence de l'électron. Le second terme de densité spectrale $\omega_l \tau_c = 1$ correspond à une composante modulée à la fréquence du proton.

This curve represents the evolution of the longitudinal relaxivity with the external magnetic field. The first term of the spectral power $\omega_s \tau_c = 1$ corresponds to a component modulated at the electron Larmor frequency. The second term of the spectral power $\omega_l \tau_c = 1$ corresponds to a component modulated at the proton Larmor frequency.

Rôle des différents paramètres intervenant dans le mécanisme de sphère interne

Les paramètres r (distance entre les dipôles nucléaires et électroniques) et q (nombre de sites de coordination) sont importants puisqu'ils gouvernent respectivement les intensités et le nombre d'interactions dipolaires électron noyau. Les paramètres τ_R , τ_M et τ_S déterminent l'échelle de temps des fluctuations du champ magnétique des électrons sur le noyau, ces paramètres sont inclus dans la fonction de densité spectrale des équations de Solomon-Bloembergen (figure 2).

Notons que τ_M est ambivalent puisqu'il module à la fois les densités spectrales et l'échange chimique entre l'eau liée et l'eau libre. En d'autres termes, si τ_M est plus petit que τ_R et τ_S , sa contribution est double :

- τ_M tend à augmenter la vitesse de relaxation de l'eau liée et donc à

augmenter la relaxivité globale suivant l'équation 5 [28], le premier terme de cette équation représente la relaxation dipolaire et le second la relaxation de contact :

μ_0 représente la perméabilité magnétique du vide, A_c correspond à une constante de couplage hyperfin du noyau d'hydrogène avec l'électron g_e , le facteur de Landé, S le spin électronique, r le rayon ionique, γ_N le rapport gyromagnétique du proton, ω_l la pulsation de Larmor protonique, ω_s la pulsation de Larmor électronique, h la constante de Planck divisée par 2π .

- τ_M tendrait à diminuer la vitesse de relaxation de l'eau liée à cause d'une présence trop longue de la molécule d'eau dans le site de coordination. Il existerait donc une valeur optimale de τ_M qui rendrait la vitesse de relaxation maximale.

Équation 5

$$T_{1M}^{-1} = \frac{2}{15} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \frac{g_e^2 \mu_B^2 \gamma_N^2 S(S+1)}{r^6} \left[\frac{7\tau_c}{1 + \omega_s^2 \tau_c^2} + \frac{3\tau_c}{1 + \omega_l^2 \tau_c^2} \right] + \frac{2}{3} S(S+1) \left(\frac{A_c}{h} \right)^2 \frac{\tau_e}{1 + \omega_s^2 \tau_e^2}$$

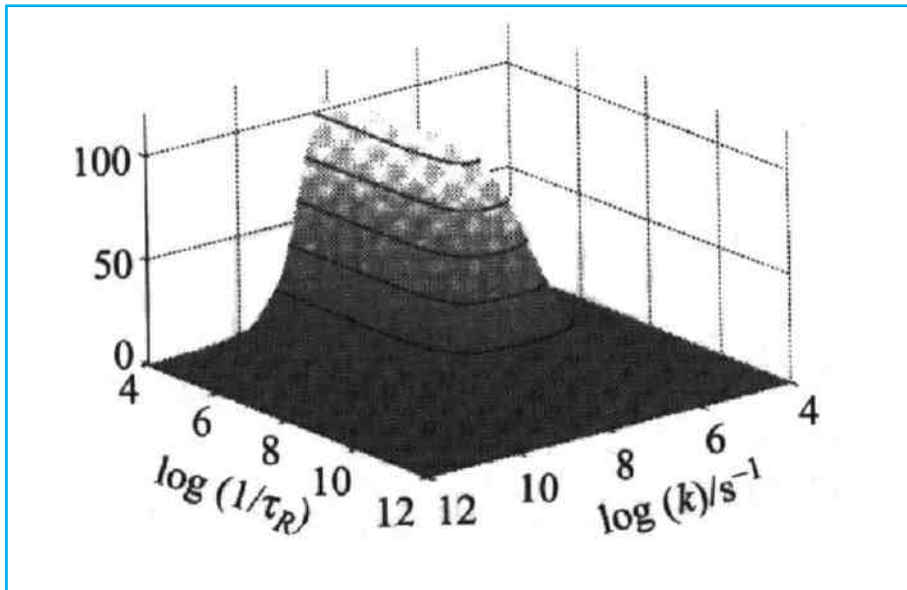


Figure 2

Représentation graphique tridimensionnelle de l'évolution de la relaxivité de sphère interne (axe vertical qui s'exprime en unité de relaxivité $\Rightarrow s^{-1} \cdot mM^{-1}$) en fonction du temps de corrélation de rotation τ_R (axe horizontal gauche qui s'exprime en seconde) et de la vitesse d'échange $k=1/\tau_e$ (second axe horizontal qui s'exprime en seconde⁻¹), mesurée à 0,5 T. Le temps de relaxation électronique a été estimé à $2,9 \times 10^{-8} s$ [29].

3D graph of the evolution of the inner sphere relaxivity (vertical axis which is expressed in unit of relaxivity $\Rightarrow s^{-1} \cdot M^{-1}$) according to the rotational correlation time (axis horizontal left which is expressed in second) and exchange correlation time $k=1/\tau_e$ (second horizontal axis which is expressed in second⁻¹) measured at 0.5T. Electronic relaxation time was estimated at $2.9 \times 10^{-8} s$ [29].

Nombre de sites de coordination de l'eau

Bien que la chélation d'un ion paramagnétique à un ligand conduise à un complexe nettement moins toxique que l'ion libre, elle entraîne néanmoins une forte diminution de la relaxivité, principalement du fait d'une diminution du nombre de sites de coordination des molécules d'eau. Toutefois, l'accès d'une seule molécule d'eau dans la sphère d'hydratation reste efficace puisqu'elle permet d'atteindre à 37°C, des relaxivités r_1 d'environ $10 s^{-1} \cdot mM^{-1}$ d'ions paramagnétiques, notamment pour des systèmes composés d'ions Mn(II) ou Gd(III) complexés à des molécules organiques de type DTPA ou DOTA (tétra azacyclo dodécane tétra acétate).

Distance entre les protons et les électrons célibataires

La distance entre les dipôles nucléaires et électroniques affecte l'interaction dipolaire. L'interaction dipolaire, entre le spin I des protons de l'eau liée et le spin S des électrons non appariés de l'ion paramagnétique

séparés par une distance r, décroît en $1/r^6$. Afin d'obtenir une relaxation efficace des molécules d'eau, la distance entre le centre paramagnétique et les molécules d'eau doit être faible et les échanges entre les sites doivent être optimaux. La contribution de l'eau dans la première sphère de coordination sera toujours plus importante que celle de la deuxième sphère. Néanmoins, Une nouvelle stratégie pourrait s'orienter vers une augmentation du nombre de liaison hydrogène dans la seconde sphère de coordination (q') pour optimiser la relaxivité des complexes et pour ne pas limiter le mécanisme de relaxation seulement à la nature du ligand [23].

Temps de corrélation rotationnelle

Pour des ions paramagnétiques tels que le Gd(III), le Mn(II) et le Fe(III) qui ont un temps de relaxation électronique relativement long (de l'ordre de la nanoseconde), la diminution du temps de corrélation rotationnelle τ_R , associée à une augmentation du poids moléculaire de l'agent de contraste,

est la seule source possible d'augmentation de la relaxivité. Comme évoqué précédemment, si τ_R devient très grand, τ_M devient le facteur prédominant dans les processus de relaxation.

La théorie de Debye Stockes prédit que pour une molécule sphérique de rayon a, τ_R est directement proportionnel à la viscosité η du milieu et à la puissance 3 du rayon, l'équation s'écrit :

Équation 6

$$\tau_R = 4\pi a^3 \eta / 3kT$$

La relaxivité du chélate hydrophile de DTPA-Gd³⁺, mesurée principalement dans les compartiments sanguins et interstitiels du tissu, apparaît identique à celle observée en solution aqueuse. La nature hydrophile des complexes paramagnétiques de faible poids moléculaire, ainsi que leur localisation extracellulaire dans laquelle les concentrations en protéines sont très faibles par rapport aux environnements intracellulaires, entraîne une mobilité rotationnelle libre et rapide des entités paramagnétiques.

Cependant, certaines études réalisées à partir de cellules de mammifères et en présence de sondes paramagnétiques de faible poids moléculaire révèlent une augmentation de τ_R d'un facteur 10 par rapport au τ_R calculé en solution aqueuse [26]. La liaison covalente ou non-covalente d'un chélate à une macromolécule biologique (ADN, protéines, anticorps) semble cependant la meilleure voie d'approche pour augmenter efficacement la relaxivité d'un complexe paramagnétique. Eisinger, Shulman et Blumberg [30] ont montré que la liaison d'un ion paramagnétique à une macromolécule d'ADN renforçait efficacement la relaxation des protons de l'eau par un allongement du temps de corrélation rotationnelle de la macromolécule à condition que le temps de relaxation électronique ne soit pas le facteur limitant et que l'intensité du champ magnétique soit faible. Les molécules protéiques peuvent avoir un τ_R de l'ordre de la dizaine de nanosecondes. En général, pour des temps τ_R supérieurs à 10 ns, la relaxivité n'augmente plus avec τ_R . Dans ces conditions la relaxivité est

déterminée à bas champs par la valeur du temps de relaxation du spin électronique τ_s et à haut champ par la valeur du temps d'échange τ_M .

Temps de relaxation du spin électronique

Le choix des ions Gd(III), Mn(II) et Fe(III) est lié à leur moment magnétique élevé et à l'allongement du temps de relaxation du spin électronique (10^{-8} à 10^{-9} s). Avec des couches d ou f stables et à moitié pleines, la relaxation électronique est relativement inefficace comparée à d'autres configurations électroniques. En général, l'accroissement de τ_s allonge la durée de l'interaction dipolaire proton électron et entraîne une augmentation de la relaxivité, limitée par les valeurs de τ_M et de τ_R . Inversement, une diminution du temps de relaxation électronique mène à une faible valeur de τ_c et dans ce cas conduit à une faible valeur de relaxivité.

Temps de résidence de l'eau dans la sphère d'hydratation

Le facteur "temps de résidence" d'une molécule contribue au temps de corrélation τ_c par une modulation de l'interaction magnétique causée par l'échange chimique des molécules d'eau dans la première sphère d'hydratation. L'instabilité des liaisons ligand ion dans le complexe raccourcit τ_M . Si la durée d'échange est trop courte, τ_M peut être du même ordre de grandeur que τ_R et τ_s . Dans ce cas, la relaxivité diminue, notamment à très haut champ pour lequel τ_s augmente. En général, τ_M se situe dans une gamme de temps de l'ordre de 1 à 10 ns. D'autre part comme nous l'avons déjà souligné précédemment τ_M est également le paramètre clef qui détermine le transfert de la relaxation de l'eau liée au complexe à l'eau de solvation.

Mécanisme de sphère externe des molécules paramagnétiques

Une étude, réalisée avec des complexes paramagnétiques dépourvus de sites de coordination libres aux molécules d'eau, montre qu'une contribution à la relaxation par un mécanisme de sphère externe peut avoir lieu à distance du centre paramagnétique et

que cette contribution est dépendante de la vitesse de diffusion des molécules d'eau [23,26]. Une méthode empirique a montré que cette contribution peut être comparable à celle de la sphère interne pour laquelle il existe un seul site de coordination libre, notamment dans le cas où la relaxation électronique est très courte. La dépendance du temps de relaxation du spin électronique de l'ion paramagnétique avec le champ influencera également le mécanisme de sphère externe.

La composante de sphère externe est liée à un processus complexe de dynamique de diffusion. La théorie prend en compte le fait qu'aucune interaction chimique ou électrostatique n'apparaît entre l'eau et le complexe paramagnétique. L'interaction dipolaire électron noyau dans ce cas est modulée par la diffusion translationnelle relative des deux espèces.

La forme la plus générale de la théorie, pour la contribution à la relaxation par un mécanisme de sphère externe, inclut les effets de fluctuation du champ magnétique dus à la relaxation du spin électronique ainsi que ceux dus à la diffusion translationnelle des molécules d'eau et s'écrit :

Équation 7

$$\left[\frac{1}{T_1} \right]_{\text{sphère externe}} = \frac{C\pi N_S \gamma_I^2 \gamma_{SI}^2 \hbar^2 S(S+1)}{d^3 \tau_D} \left[7J_F(\omega_S, \tau_D, T_{1e}) + 3J_F(\omega_I, \tau_D, T_{1e}) \right]$$

J_F , correspond à la partie réelle de l'expression de Freed [18]. Dans le modèle de Freed, la fonction de densité spectrale J_F dépendante de ω_I , ω_S , T_{1e} et τ_D définit la modulation de l'interaction entre le proton et l'électron causée par le mouvement erratique de diffusion des molécules d'eau. La relaxation électronique est supposée non négligeable. Si le temps de relaxation électronique devient trop long, cette expression devient égale à celle donnée par Ayant qui suppose l'absence de relaxation électronique [17].

C représente une constante, N_S correspond au nombre d'ions paramagnétiques par m^3 , γ_I le rapport gyromagnétique du proton, γ_{SI} le rapport gyromagnétique proton électron, S le nombre quantique de spin,

d représente la distance entre la molécule d'eau et l'ion paramagnétique, ω_I et ω_S les pulsations de Larmor protonique et électronique respectivement, τ_D représente le temps de diffusion translationnelle des molécules d'eau.

τ_D est donné par l'expression suivante :

Équation 8

$$\tau_D = d^2 / 3(D_I + D_S)$$

D_I et D_S représentent respectivement les coefficients de diffusion de l'eau et du complexe paramagnétique. Les coefficients de diffusion peuvent être estimés à partir de l'équation 9, en prenant en compte le volume de la molécule paramagnétique et en décrivant le mouvement de diffusion des molécules d'eau à partir d'un modèle de sphères rigides dans un milieu de viscosité η :

Équation 9

$$D = kT / 6\pi a \eta$$

a représente le rayon de la molécule, K la constante de Boltzmann, et T la température absolue.

LES NANOPARTICULES SUPERPARAMAGNÉTIQUES

Nombreux sont les travaux qui ont été consacrés à l'étude des mécanismes d'action des particules superparamagnétiques [13,31-38]. Ces études ont été réalisées pour mieux appréhender et quantifier les paramètres physiques qui contribuent efficacement à la relaxation protonique en présence de nanoparticules. Par exemple, Gillis et Koënic [39] ont montré que l'évolution de la vitesse de relaxation longitudinale et transversale dépendait de la concentration en microsphères (magnétite) et que la contribution des composantes de

relaxation diminuait à très haute fréquence de Larmor : $1/T_1$ tendait rapidement vers zéro alors que $1/T_2$ tendait vers une valeur constante appelée terme séculaire (figure 3).

Des études effectuées à différents champs magnétiques, avec diverses séquences IRM, avec des particules de taille, de concentration et de distribution spatiale (dispersion, agglomérat) différentes ont montré que l'effet des nanoparticules n'était pas le même in vivo et in vitro. Ces résultats supposaient que des mécanismes distincts contribuaient à la relaxation des protons de l'eau [11,13,32,35,40-42]. L'augmentation de la vitesse de relaxation, induite par les particules d'oxyde de fer, semblait ainsi être une combinaison de plusieurs mécanismes complexes.

Propriétés magnétiques et anisotropie des nanoparticules

Un couplage important entre deux spins électroniques voisins d'un cristal conduit à l'apparition d'un ordre magnétique. Cet ordre a pour effet d'orienter deux spins voisins suivant une direction parallèle dans le cas d'un couplage ferromagnétique et antiparallèle dans le cas d'un couplage antiferromagnétique. Dans le cas de la magnétite ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$), l'ordre est ferrimagnétique, cela signifie que les 2 ions ferriques Fe_2O_3 sont couplés de manière antiferromagnétique tandis que l'ion ferreux FeO est couplé de façon ferromagnétique à un des 2 réseaux ferriques. Il en résulte un moment global provenant de l'ensemble des ions ferreux.

Un échantillon macroscopique de substances ferromagnétiques ou ferrimagnétiques est le siège de deux contraintes opposées et responsable de l'organisation de son magnétisme. La première consiste à obtenir un alignement parfait de tous les spins électroniques à cause du couplage ferromagnétique ou ferrimagnétique, la seconde est de minimiser l'interaction dipolaire entre 2 régions aimantées. Le résultat est la structuration de cette matière en domaine de Weiss [43], c'est à dire en volume de taille micrométrique dans lequel l'ordre magnétique est parfait. Ces domaines sont orientés de telle façon que le

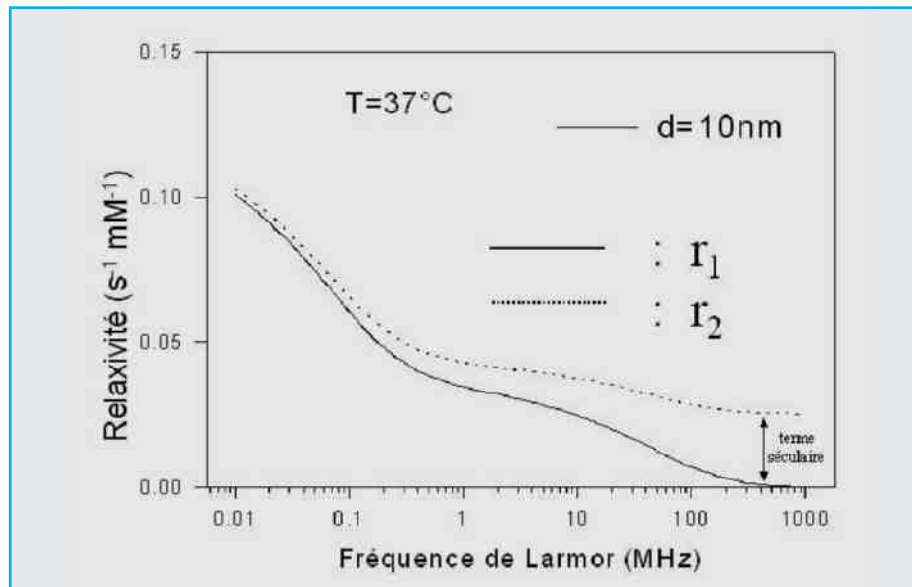


Figure 3

Cette courbe montre la dépendance en fréquence de la relaxivité des protons de l'eau diffusant dans un milieu à 37°C contenant des nanoparticules de 10 nm de diamètre. La taille de ces nanoparticules permet au terme séculaire r_2 de dominer vers les hautes valeurs de champ magnétique. (Courbes extraites de l'article de Pierre Gillis et Seymour Koenig, MRM, 5, 323-345, 1987).

This curve shows the theoretical frequency dependence of water relaxivity for a solution at 37°C containing magnetite nanoparticles of 10 nm diameter. The size of the nanoparticles allows the secular term r_2 to dominate for the high values of magnetic field. (Curves extracted from the article of Pierre Gillis and Seymour Koenig, MRM, 5, 323-345, 1987).

pôle nord d'un domaine reste adjacent au pôle sud d'un domaine voisin afin de minimiser l'énergie d'interaction dipolaire.

Lorsque la taille d'un cristal devient inférieure à celle d'un domaine, son ordre magnétique interne est parfait et il constitue une nanoparticule que l'on appelle particule superparamagnétique.

Les nanoparticules superparamagnétiques ont un comportement magnétique comparable à celui des substances paramagnétiques dans le sens où l'aimantation macroscopique d'un ensemble de telles particules s'annule en absence de champ magnétique. Cette absence d'aimantation résulterait d'un basculement rapide du moment magnétique électronique des nanoparticules entre les directions de facile aimantation (ou axes faciles du cristal)[44]. La principale différence entre ces deux types d'agents de contraste, en terme de propriété magnétique, se situe dans la valeur du moment magnétique qui est nettement plus élevée dans le cas des nanoparticules superparamagnétiques.

Les particules superparamagnétiques sont caractérisées par un moment magnétique et une valeur d'anisotropie élevés. En effet, l'énergie du moment magnétique de la particule dépend de l'angle que fait celui-ci avec les directions cristallines. Il existe donc des directions pour lesquelles cette énergie est minimale, ces directions sont appelées directions privilégiées ou axes faciles du cristal. La barrière d'énergie nécessaire pour passer d'une direction privilégiée à l'autre s'appelle l'énergie d'anisotropie.

Si l'anisotropie est élevée (cas des grosses particules) le moment magnétique du cristal restera bloqué dans les directions faciles d'aimantation, car l'énergie du système est minimale (figure 4). Cependant, le moment magnétique du cristal peut basculer d'une direction privilégiée à l'autre en franchissant une barrière d'énergie par un processus de relaxation appelé relaxation de Néel. Cette relaxation tient compte d'un phénomène cinétique (diffusion) et thermodynamique (activation de type Arrhenius) des nanoparticules.

Ainsi, le passage d'une direction de facile aimantation à une autre nécessite le franchissement d'une barrière d'énergie proportionnelle au volume de la particule [45]. La probabilité de passage des spins d'une direction de facile aimantation à une autre augmente pour les petites particules dont la taille du cristal est inférieure à 20 nm. Le vecteur moment magnétique de la particule présente ainsi une probabilité non négligeable de se trouver dans une direction autre que la direction privilégiée d'anisotropie. On observe, dans ce cas, un mouvement de précession de la composante du moment magnétique de la particule effectuant un mouvement de précession disparaît. Le moment magnétique reste bloqué dans la direction facile d'aimantation et le temps de relaxation de Néel s'allonge.

Lorsque la dimension du cristal augmente, l'énergie nécessaire au franchissement de la barrière séparant deux directions de facile aimantation devient nettement supérieure à l'énergie d'agitation thermique, la composante du moment magnétique de la particule effectuant un mouvement de précession disparaît. Le moment magnétique reste bloqué dans la direction facile d'aimantation et le temps de relaxation de Néel s'allonge.

Modèles théoriques de sphère externe des nanoparticules

Les mécanismes de relaxation en présence de petites particules sont expliqués, par des modèles proches de ceux utilisés pour les molécules paramagnétiques, modifiés pour tenir compte des propriétés spécifiques du cristal superparamagnétique.

Ainsi, les théories concernant les mécanismes de relaxation des particules superparamagnétiques de faible taille (cristal inférieur à 20 nm de rayon) sont bien établies. En effet, la dépendance de la vitesse de relaxation protonique en fonction de la structure et de la taille de ces particules est aujourd'hui bien connue. Pour caractériser des particules de taille de cristal de rayon supérieur à 20 nm, plusieurs études basées sur des simulations numériques ont été réalisées et ont conduit à l'établissement de plusieurs théories phénoménologiques. Remarquons que dans le cas de grosses entités, tous les développements s'intéressent uniquement au terme séculaire de la relaxation transversale.

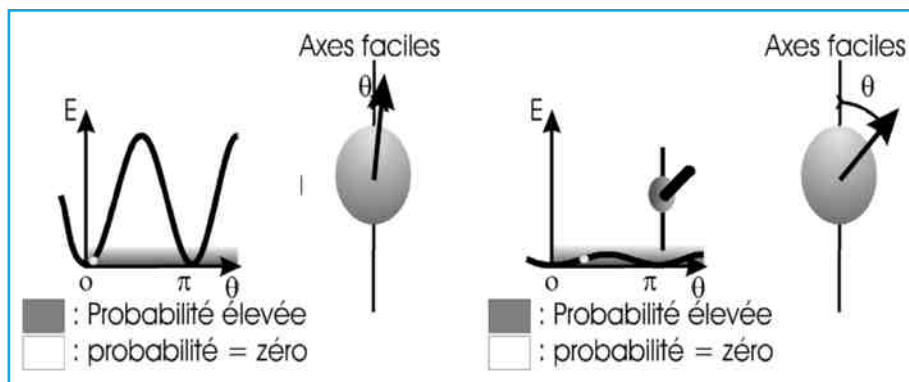


Figure 4

L'énergie d'anisotropie va dépendre du volume du cristal, et de la constante d'anisotropie K qui dépend elle-même de la nature, de la forme, de la surface du cristal, et de la distance entre les cristaux. Ces deux figures représentent l'énergie d'anisotropie mise en jeu pour deux gammes de tailles de cristaux. A gauche, pour des cristaux de grosse taille (diamètre du cristal supérieur à 14 nm), on observe une forte énergie d'anisotropie, la magnétisation reste bloquée le long de l'axe d'anisotropie. A droite, pour des cristaux de petite taille (diamètre du cristal inférieur à 14 nm), on observe une faible énergie d'anisotropie, la magnétisation s'écarte de l'axe facile.

The energy of anisotropy depends on the crystal volume, and on the constant of anisotropy (K) which is determined by the nature, the form, the surface of the crystal, and the distance between crystals. These two figures represent the energy of anisotropy brought into play for two ranges of crystal sizes. On the left, for large crystals (more than 14 nm), the energy of anisotropy is important and the magnetization remains blocked along the anisotropy axis. On the right, for smaller crystals (lower than 14 nm), the energy of anisotropy is weak and the magnetization deviates from the easy axis.

Il n'existe aucun modèle à l'heure actuelle pour décrire la relaxation longitudinale de ces grosses entités.

Nous allons décrire dans un premier temps les modèles de relaxation concernant les particules de petite taille et ensuite nous verrons les différents modèles proposés qui permettent de caractériser les particules de plus grosse taille. Ces modèles ont pour point commun de décrire la relaxation longitudinale et transversale de façon analogue. Il convient donc de distinguer les particules en fonction de leur taille mais en plus de tenir compte de l'anisotropie magnétique des nanoparticules.

Modèle séminal valable pour des cristaux de diamètre compris entre 12 et 20 nm.

Ce modèle suppose l'aimantation complètement bloquée dans les directions des axes faciles correspondant à une énergie d'anisotropie infinie. En effet, lorsque l'énergie d'anisotropie est largement supérieure à l'énergie thermique, elle empêche tout mouvement de précession du moment magnétique des cristaux superpara-

gnétiques. Les fluctuations magnétiques résultent alors de sauts du moment magnétique entre les directions faciles. En outre, une composante moyenne de la magnétisation, alignée suivant la direction du champ magnétique statique (externe) B_0 , doit être considérée. Son amplitude augmente avec l'intensité du champ magnétique externe principal suivant une fonction de Langevin. L'évolution de la vitesse de relaxation longitudinale avec le champ fait intervenir une nouvelle composante de relaxation, nommée relaxation de Curie (qui ne sera pas détaillée dans cet article). Cette composante de relaxation est observable sur des profils de dispersion de la relaxation magnétique nucléaire (NMRD) à haut champ ($B_0 > 0.02T$).

A bas champ, la vitesse de relaxation longitudinale des protons de l'eau est calculée à partir d'une expression adaptée par Freed[18]. Dans cette équation modifiée, nous considérons que la fréquence de précession de Larmor du moment magnétique électronique est égale à zéro car le moment magnétique du cristal est bloqué dans les directions faciles. La fonction de

densité spectrale qui exprime cette composante de relaxation est calculée à partir d'une corrélation globale qui dépend du temps de relaxation de Néel τ_N et du τ_D . La dispersion de la fonction de densité spectrale se produit pour $\omega_l \tau_c \approx 1$ (figure 5).

A haut champ, le vecteur magnétisation est bloqué du fait de son très fort couplage avec le champ extérieur. La vitesse de relaxation correspondante est donnée cette fois par le modèle de Ayant qui considère que la position du moment magnétique du cristal est figée ou encore que le temps de relaxation de Néel est infini. La dispersion de cette fonction de densité spectrale se produit lorsque $\omega_l \tau_D \approx 1$ (figure 5). Son amplitude reste toujours supérieure à la composante de Freed.

A champ intermédiaire, la vitesse de relaxation est une combinaison des contributions à la relaxation obtenue à haut et à bas champ. En effet, l'expression $1/T_1$ est calculée à partir d'une pondération de deux composantes de la vitesse de relaxation avec et sans relaxation de Néel, i.e. à bas et à haut champ respectivement. La vitesse de relaxation dépendrait ainsi de la fonction de Langevin reliée elle-même à la taille et à l'aimantation de la particule suivant l'équation :

Équation 10

$$\frac{1}{T_1} = \left(\frac{32\pi}{135000} \right) \cdot \mu_{sp}^2 \cdot \gamma_I^2 \cdot \left(\frac{N_a \cdot C_0}{r \cdot D} \right) \cdot \left\{ \left[7 \cdot \frac{L(x)}{x} + 3 \left(1 - L^2(x) - 2 \frac{L(x)}{x} \right) \right] \cdot J_F[\omega_l, \tau_D, \tau_N] + 3L^2(x) \cdot J_A(\sqrt{2\omega_l \tau_D}) \right\}$$

μ_{sp} représente le moment magnétique des cristaux superparamagnétiques, C_0 le nombre de moles de cristaux par litre, r le rayon du cristal, γ_I le rapport gyromagnétique du proton, ω_l la pulsation de Larmor protonique, N_a le nombre d'Avogadro, D le coefficient de diffusion de l'eau, τ_D le temps de corrélation de diffusion translationnelle, τ_N le temps de relaxation de Néel, J_A et J_F les fonctions de densité spectrale dépendantes de ω_l , τ_D et τ_N .

Modélisation des particules de petite taille (diamètre inférieur à 12nm)

Ce modèle suppose que l'aimantation n'est pas bloquée dans les directions des axes faciles, ce qui traduit une faible énergie d'anisotropie mise en

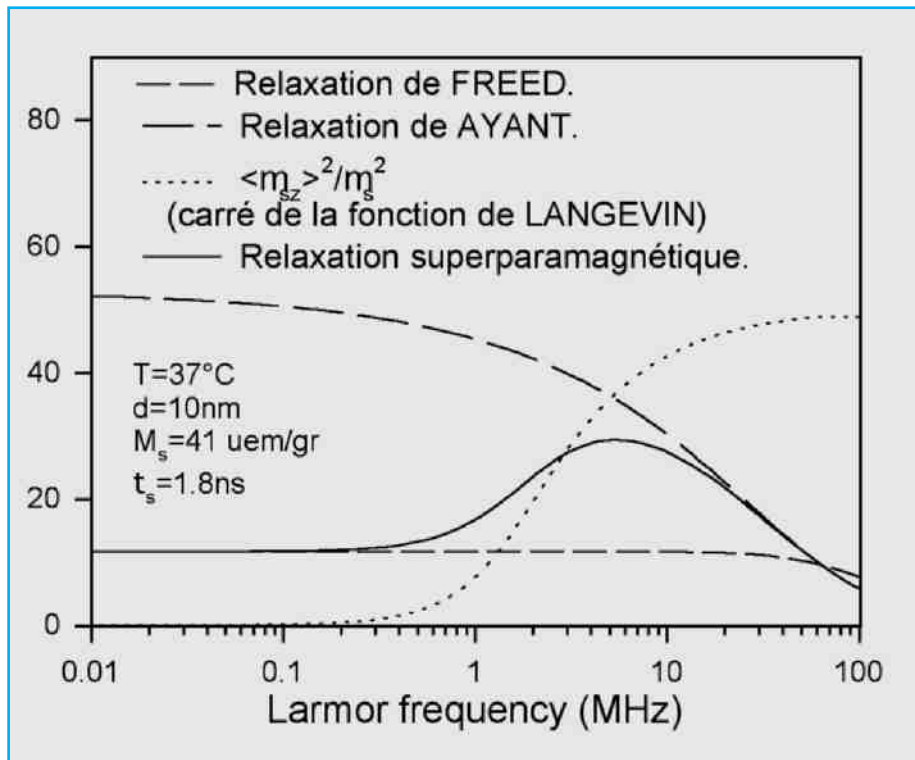


Figure 5

Cette figure représente, dans le modèle simplifié, les différentes contributions à la relaxivité protonique pour des particules de forte anisotropie. M_s représente l'aimantation à saturation exprimée en Am^2/kg de ferrite, d représente le diamètre de la particule.

This figure represents in the simplified model the various contributions to the proton relaxivity for particles of strong anisotropy. M_s represents the saturation of magnetization expressed in Am^2/kg of ferrite, d represents the diameter of the particle.

jeu. La validité de cette hypothèse diminue avec l'augmentation de l'énergie d'anisotropie et de la taille des particules. Pour tenir compte de la diminution du couplage avec le champ d'anisotropie, il faut introduire une théorie plus générale [15]. Cette nouvelle approche fait intervenir en plus du champ magnétique extérieur, l'influence de l'anisotropie sur le mouvement de précession du moment magnétique du cristal. L'énergie d'anisotropie doit donc être introduite comme un nouveau paramètre fixant la forme du profil NMRD.

Une approche semi empirique consiste à introduire pour de petites particules une composante de l'aimantation susceptible d'effectuer un mouvement de précession à la fréquence de Larmor de l'électron. La proportion de l'aimantation concernée par ce mouvement de précession est définie par le facteur P . L'équation qui décrit ainsi la vitesse de relaxation longitudinale devient :

Équation 11

$$\frac{1}{T_1} = \left(\frac{32\pi}{135000} \right) \cdot \mu_{sp}^2 \cdot \gamma_I^2 \cdot \left(\frac{N_a \cdot C_0}{r \cdot D} \right) \cdot \left\{ 7P \cdot \frac{L(x)}{x} \cdot J_F[\Omega(\omega_s, \omega_0), \tau_D, \tau_N] + \left[7(1-P) \cdot \frac{L(x)}{x} + 3 \left(1 - L^2(x) - 2 \frac{L(x)}{x} \right) \right] \cdot J_F[\omega_l, \tau_D, \tau_N] + 3L^2(x) \cdot J_A(\sqrt{2\omega_l \tau_D}) \right\}$$

Le lissage des points expérimentaux (NMRD), à partir de la fonction théorique ci-dessus et d'une méthode d'ajustement linéaire des moindres carrés, va permettre d'extraire du

modèle un certain nombre de paramètres tels que le rayon moyen, l'aimantation à saturation de la particule, l'énergie d'anisotropie mise en jeu et le temps de relaxation de Néel (figure 6).

A haut champ (environ 100MHz), un point d'inflexion est observé sur cette figure correspondant à la condition $\omega_1 \cdot \tau_D \approx 1$ (figure 6). Le calcul de τ_D permet de connaître le rayon moyen de la particule. L'aimantation à saturation peut être déterminée approximativement à partir de l'expression de la vitesse de relaxation maximale R_{max} . En présence d'une distribution en taille homogène de nanoparticules, le pic de relaxation augmentera avec le carré de l'aimantation M_s . Ce modèle reste applicable tant que le champ utilisé reste suffisamment élevé pour que la relaxation protonique dépende uniquement du paramètre τ_D (figure 6).

A bas champ (<1 MHz), l'interprétation de la vitesse de relaxation R_0 repose sur un modèle plus complexe. En effet, R_0 dépend de l'énergie d'anisotropie du cristal qui peut modifier l'allure du profil NMRD. Cette modification de l'anisotropie produit un changement du temps de relaxation de Néel et influence par voie de conséquence la vitesse de relaxation protonique. Une faible dispersion est observée à bas champ lorsque les cristaux des particules ont un rayon inférieur à 6,5 nm. Les moments magnétiques peuvent occuper alors avec une certaine probabilité des positions éloignées des axes faciles. A chaque position correspondra une fréquence de précession autour du champ d'anisotropie. La dispersion à bas champ correspond à la condition $\omega_s \cdot \tau_D \approx 1$ (figure 6).

SYNTHÈSE DES DIFFÉRENTS MODÈLES DE SPHÈRE EXTERNE

Modèle de Carr et Purcell (1954)

Carr et Purcell [46] ont été parmi les premiers à analyser les effets de mouvement de spins dans un gradient de champ magnétique. Ils ont supposé dans leur modèle que ces gradients de champ variaient linéairement le long

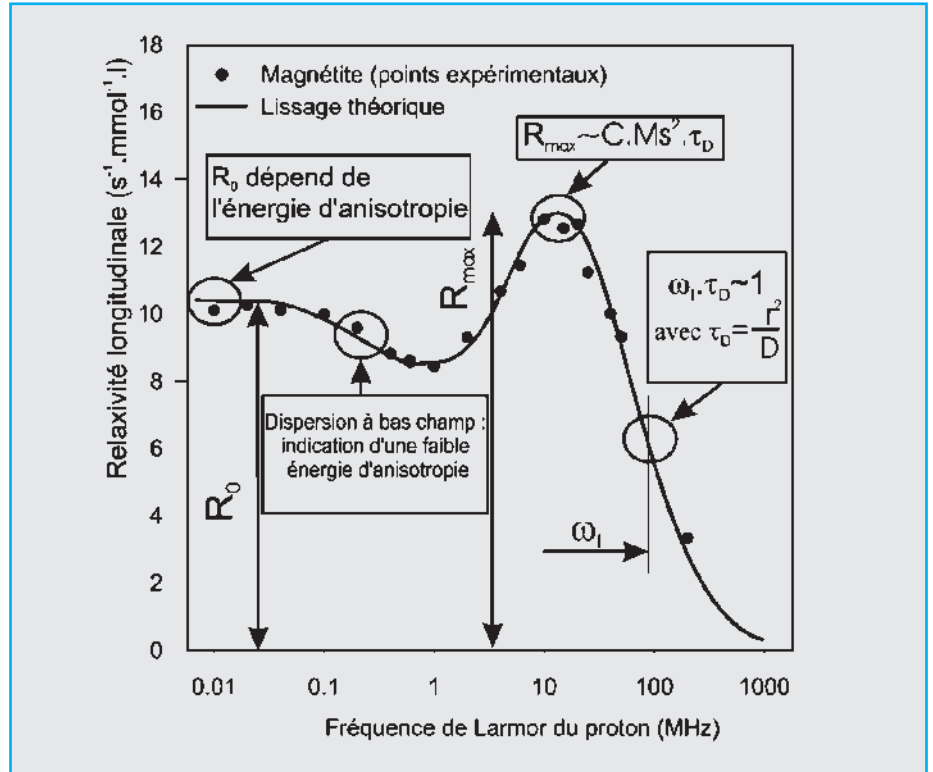


Figure 6

Courbe NMRD T1 obtenue à partir d'une solution colloïdale de cristaux de magnétite enrobés de dextran. Voir texte pour le commentaire de cette courbe.

T₁ NMRD curve obtained for a colloidal suspension of magnetite particles coated with dextran. See text for the comment of this curve.

de la composante z du champ magnétique statique B_0 . Ils ont calculé la perte de cohérence de phase que le gradient de champ linéaire induisait sur la phase des spins. Ils en ont déduit que la vitesse de décroissance de l'aimantation transversale augmentait proportionnellement avec le carré de l'amplitude du gradient, prouvant qu'il n'y avait aucun effet de saturation magnétique.

En présence d'un gradient de champ linéaire G , d'une constante de diffusion D et de τ traduisant l'intervalle de temps entre les impulsions, la vitesse de relaxation transversale s'écrit :

Équation 12

$$\frac{1}{T_2} = \frac{D}{3} (\gamma G \tau)^2$$

Néanmoins, ce modèle semblait insuffisant et trop approximatif, pour décrire quantitativement les effets de la diffusion dans les tissus dans lesquels les gradients de champ variaient temporellement et spatialement.

Modèle de Brown (1961)

La cinétique de décroissance de l'aimantation transverse en l'absence d'impulsions de refocalisation, c'est à dire la décroissance du signal de précession libre, est donnée par la transformée de Fourier de la courbe décrivant l'évolution de la densité de spin en fonction de la fréquence de précession. Brown démontre que cette dernière fonction est, dans le cas de grosse sphère aimantée, une Lorentzienne. La décroissance du signal de précession libre sera donc une exponentielle dont la constante de temps T_2^* est donnée par l'expression suivante :

Équation 13

$$\frac{1}{T_2^*} = 2\pi\sqrt{3} \cdot f_a \cdot \Delta\omega/9$$

$\Delta\omega$ représente la différence en fréquence angulaire du champ local perçu par un proton situé à l'équateur et en position très éloignée de la particule aimantée. f_a représente la

fraction volumique de particule aimantée.

Modèle de Gillis et Köenig (1987)

Le modèle de Gillis et Köenig [39] est dérivé du modèle de sphère externe modifié pour les particules superparamagnétiques décrit précédemment. Ces 2 chercheurs ont contribué à établir une relation permettant de calculer la relaxation transversale séculaire. Ce terme séculaire, propre à T2, correspond à haut champ à une relaxation causée par une dynamique lente imposée par les particules aux protons. Ce terme est important car il détermine la vitesse de relaxation obtenue à haut champ, typique de l'imagerie clinique.

La contribution séculaire à la relaxation T2 provient de la composante longitudinale du moment magnétique de la particule, parallèle au champ statique, qui induit un déphasage des protons. Le terme séculaire est présent à tous les champs, mais il devient prépondérant à haut champ là où toutes les autres composantes de relaxation sont devenues négligeables. Remarquons que le terme séculaire augmente avec le temps de corrélation et ce quelle que soit la valeur du champ magnétique. Si le temps de corrélation de rotation devient très long, alors les dispersions se retrouvent déplacées vers les bas champs. Donc contrairement au T1, le T2 diminue toujours lorsque le temps de corrélation augmente.

Si le champ statique augmente jusqu'à la condition $\omega_L \tau_R \gg 1$, alors le terme séculaire s'écrit :

Équation 14

$$\frac{1}{T_{2sec}} = \frac{16}{45} f (\delta\omega)^2 \tau_D,$$

f représente la fraction du volume occupé par les particules, excluant le solvant.

Ce modèle reste entièrement valable dans le cas des petites particules de taille inférieure à 20 nm de rayon.

Modèle de Majumdar et Gore (1988)

Dans leur modèle, Majumdar et Gore [10,11] supposent une diffusion

de spins dans un gradient de champ moyen qui permet d'appliquer l'équation de Carr et Purcell précédente. Ce gradient de champ moyen est équivalent à la variance de la distribution des gradients de champ magnétique. Si les échanges sont rapide, i.e. si le temps d'écho est très court vis à vis du temps de corrélation translationnelle, et si ce dernier est plus petit que l'inverse de la fréquence du champ équatorial, alors le modèle reste valide. En pratique, ce modèle s'applique plutôt pour des grosses particules peu aimantées.

Modèle de Hardy et Henkelman (1989)

L'approche de Hardy et Henkelman [13,14] permet de déterminer également le terme séculaire de la relaxation transversale. Hardy et Henkelman calculent, à partir d'une simulation numérique, le T2 en supposant un cheminement aléatoire des molécules d'eau dans un champ magnétique dipolaire créé par une sphère aimantée. Ce modèle considère un ensemble de spins qui se déplace aléatoirement dans un espace tridimensionnel et ce modèle permet de connaître au cours du temps la phase accumulée par les spins en mouvement. La dispersion de phase entraîne une diminution de l'aimantation.

Hardy et Henkelman constatent que la relaxation transversale provient essentiellement de la diffusion des protons au travers des régions d'hétérogénéité de champ. Dans le cas des grosses particules, la vitesse de relaxation transversale dépend fortement de la constante de diffusion D et du temps d'écho τ . En effet, plus la valeur de D (implicitement τ) augmente, plus la distance parcourue par les molécules d'eau ($\approx 4 \mu m/ms$) ainsi que les variations de champ magnétique subies par les protons, au cours de l'intervalle de temps τ , augmentent.

Dans leur modèle théorique, Hardy et Henkelman considèrent seulement le champ magnétique autour de la particule et la dispersion de phase des protons diffusants au voisinage de cette particule. Ils supposent que les gradients de champ induits par les particules ne se recouvrent pas, cette hypothèse est du reste discutable dans le cas de grosses particules.

Modèle complet de la relaxation séculaire de Gillis (2002)

Dans son dernier modèle, Gillis modifie la valeur du terme séculaire pour tenir compte, dans le cas des grosses particules, du fort couplage du moment magnétique de la particule avec le champ externe. Ce terme est ainsi multiplié par trois. Dans ce nouveau modèle, lorsque la condition du moyennage par le mouvement n'est pas remplie, le T_2^* est obtenu par un modèle de déphasage statique établi initialement par RJS Brown [9]. Ce dernier suppose que tout se passe comme si les protons restaient immobiles dans les inhomogénéités de champ magnétique créées par des dipôles magnétiques répartis au hasard. Pour des petites particules, $T_2 = T_2^*$ et les impulsions de refocalisation de 180° sont sans effet. Dans ce cas, la théorie de sphère externe modifiée est appliquée tant que $\tau_D < \tau_{SDR}$, l'abréviation SDR désigne le régime de déphasage statique. Lorsque la taille des particules augmente, cette condition n'est plus remplie, $1/T_2$ augmente avec la diminution du TE et de τ_D [16].

CONCLUSION

La **figure 7** permet de réunir les différents modèles de relaxivité qui ont été développés jusqu'à ce jour. Pour une meilleure compréhension du graphique (**figure 7**), le lecteur est prié de se référer à l'article [47] dans lequel il trouvera des informations détaillées concernant l'interprétation en IRM des différents régimes de diffusion.

La droite obliquée en pointillés, située dans la zone de régime de rétrécissement par le mouvement, permet de prédire la vitesse de relaxation sur la base de la théorie de sphère externe. La droite horizontale en pointillée permet de prédire la vitesse de relaxation lorsque les protons sont dans un régime de diffusion statique. Enfin, les droites de a à g sont des ajustements du nouveau modèle, pour des temps d'écho et une valeur de τ_D supérieure à 0,01 ms.

GLOSSAIRE

Relaxivité

La relaxivité (longitudinale pour $i=1$ et transversale pour $i=2$) exprime l'incrément de vitesse de relaxation causé par une augmentation de 1 millimolaire de la concentration de produit actif. Elle permet de connaître l'efficacité d'un produit de contraste à relaxer les protons de l'eau. Elle s'exprime en $s^{-1} \cdot mM^{-1}$.

Courbe NMRD

La dépendance de la vitesse de relaxation en fonction du champ magnétique est appelée courbe NMRD (Nuclear Magnetic Relaxation Dispersion). L'analyse de cette courbe permet d'extraire des informations sur la densité spectrale. Dans les cas les plus simples (composés diamagnétiques), cette courbe décroît progressivement lorsque le champ augmente. Pour les produits para- ou superparamagnétiques, la forme de cette courbe sera plus complexe, car elle dépend de beaucoup des paramètres de relaxation.

Couplage hyperfin

La constante de couplage hyperfin, qui intervient dans l'hamiltonien d'interaction entre le moment magnétique du spin électronique et celui du spin nucléaire, est proportionnelle au carré de l'amplitude de la fonction d'onde de l'électron à l'endroit du noyau. Cette interaction se manifeste seulement si l'électron a une densité de probabilité non nulle sur le noyau.

La fonction de Langevin

Cette fonction décrit l'évolution de l'aimantation d'un ensemble macroscopique de moments magnétiques en fonction du champ magnétique appliqué. Elle tient compte d'une part de l'énergie de couplage des moments magnétiques avec le champ magnétique, qui tend à orienter les moments dans la direction du champ ; et d'autre part de l'énergie d'agitation thermique qui au contraire tend à orienter aléatoirement les moments magnétiques.

Aimantation à saturation

Lorsqu'un échantillon ferromagnétique est soumis à un champ magnétique croissant, on observe une saturation progressive de l'aimantation (M_s) à partir d'un champ de saturation donné. Ce phénomène correspond à l'alignement de tous les spins dans la direction du champ magnétique principal.

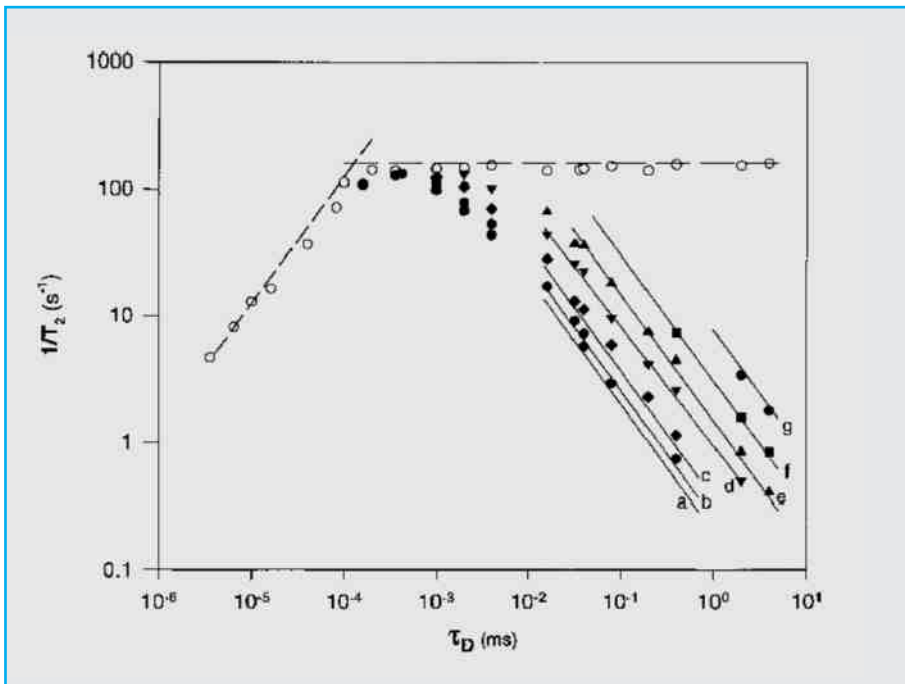


Figure 7

Exprime l'évolution de la vitesse de relaxation transversale en fonction du temps de corrélation de diffusion des molécules d'eau τ_D .

Les cercles vides représentent les valeurs de $1/T_2$, alors que les autres symboles représentent les vitesses de relaxation obtenues pour des demi temps d'écho respectivement de 0,1 ms (●, droite a), 0,2 ms (●, droite b), 0,5 ms (◆, droite c), 2 ms (▼, droite d), 5 ms (▲, droite e), 10ms (■, droite f), et 20ms (●, droite g).

Shows the evolution of the transverse relaxation rate with the water diffusion correlation time τ_D .

The empty circles represent the values of $1/T_2$, whereas the other symbols represent the relaxation rates obtained for half echo time of respectively 0,1ms (●, right a), 0,2ms (●, right b), 0,5ms (◆, right-hand side), 2ms (▼ right d), 5ms (▲, right e), 10ms (■, right f), and 20ms (●, right g).

Il faut retenir, pour les nanoparticules, que le modèle de sphère externe reste valable pour une taille de cristal inférieure à 20 nm de rayon. En effet, le modèle proposé pour décrire la relaxivité des particules dans cette gamme de taille comprise entre 1 et 20 nm, est une adaptation du modèle classique de sphère externe des molécules paramagnétiques. Ce modèle est valable pour les faibles valeurs de temps de corrélation de diffusion. Ces dernières tiennent compte des propriétés spécifiques de la particule superparamagnétique à savoir sa forte aimantation et son anisotropie magnétique élevée. Ce modèle est valable aussi bien en T2 qu'en T2*.

Pour les plus grosses particules (taille de cristal supérieur à 100 nm de rayon), le modèle de diffusion statique mis au point par Brown permet

de définir la valeur du temps de relaxation transversal T2* en absence d'impulsions de refocalisation. Si on utilise une séquence d'écho de spin, dans cette même gamme de taille, on observe que le T2 dépend du TE et décroît avec l'augmentation du temps de corrélation de diffusion, nous sommes ainsi en présence d'un modèle de diffusion des molécules d'eau au travers des gradients de champ magnétique.

Abstract

MRI contrast agents: theoretical approach and relaxometric mechanisms.

This article describes the theoretical concepts and summarizes the mathematical models from which the mechanisms of action of MR contrast agents were described and clarified since nearly one half-century. First of all, the physicochemical properties and the inner and outer-sphere mechanisms of the paramagnetic metal complexes are presented, as well as those of superparamagnetic iron oxides nanoparticles. Afterwards, different outer-sphere models, developed so far, are reviewed and presented according to the size of the nanoparticles. These analytical models make perfectly possible to describe these magnetic entities whatever their size and their nature. Thus, these fundamental works allow a better understanding about the mechanisms of contrast agents in vivo and pose the basis of a tissue characterization in MR imaging.

contrast agent / paramagnetism / superparamagnetism / models / relaxometric mechanisms

RÉFÉRENCES

1. Moseley ME, White DL, Wang SC, Wikstrom MG, Dupon JW, Gobbel G, R et al. Vascular mapping using albumin-(Gd-DTPA), an intravascular MR contrast agent, and projection MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:215-21
2. Wang SC, Wikstrom MG, White DL, Klaveness J, Holtz E, Rongved P, et al. Evaluation of Gd-DTPA-labeled dextran as an intravascular MR contrast agent: imaging characteristics in normal rat tissues. *Radiology* 1990;175:483-8
3. Saeed M, Wendland MF, Masui T, Connolly AJ, Derugin N, Brasch RC, et al. Myocardial infarction: assessment with an intravascular MR contrast medium. *Work in progress. Radiology* 1991;180:153-60
4. Harika LA, Weissleder R, Poss K, Papisov MI. Macromolecular Intravenous Contrast Agent for MR Lymphography : Characterization and Efficacy Studies. *Radiology* 1996;198:365-70
5. Brasch RC. New directions in the development of MR Imaging Contrast media. *Radiology* 1992;183:1-11
6. Harisinghani MG, Saini S, Weissleder R, Halpern EF, Schima W, Rubin DL, et al. Differentiation of liver hemangiomas from metastases and hepatocellular carcinoma at MR imaging enhanced with blood-pool contrast agent Code-7227. *Radiology* 1997;202:687-91
7. Harisinghani MG, Saini S, Hahn PF, Weissleder R, Mueller PR. MR imaging of lymph nodes in patients with primary abdominal and pelvic malignancies using ultrasmall superparamagnetic iron oxide (Combidex). *Acad Radiol* 1998;5:discussion S183-4
8. Koh DM, Brown G, Temple L, Raja A, Toomey P, Bett N, et al. Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings--initial observations. *Radiology* 2004;231:91-9
9. Brown RJS. Distribution of fields from randomly placed dipoles : free-precession signal decay as result of magnetic grains. *Phys Rev* 1961;121:1379-1382.
10. Majumdar S, Gore JC. Studies of Diffusion in Random Fields Produced by Variations in Susceptibility. *Journal of Magnetic Resonance* 1988;78:41-55
11. Majumdar S, Zoghbi S, Pope CF, Gore JC. A Quantitative Study of Relaxation Rate Enhancement Produced by Iron Oxide Particles in Polyacrylamide Gels and Tissue. *Magnetic Resonance in Medicine* 1989;9:185-202
12. Koenig SG. From the Relaxivity of Gd (DTPA)₂₋ to Everything Else. *Magnetic Resonance in Medicine* 1991;22:183-90
13. Hardy PA, Henkelman RM. Transverse Relaxation Rate Enhancement Caused by Magnetic Particulates. *Magnetic Resonance Imaging* 1989;7:265-75
14. Hardy PA, Henkelman RM. On the Transverse Relaxation Rate Enhancement Induced by Diffusion of Spins through Inhomogeneous Fields. *Magnetic Resonance in Medicine* 1991;17:348-56
15. Roch A, Muller RN, Gillis P. Theory of proton relaxation induced by superparamagnetic particles. *J chem Phys* 1999;110:5403-11
16. Gillis P, Moyny F, Brooks RA. On T₂-Shortening by Strongly Magnetized Spheres : A partial Refocusing Model. *Magnetic Resonance in Medicine* 2002;47:257-63

17. Ayant Y, Belorisky E, Alizon J, Gallice J. *J Phys* 1975;36:991
18. Freed JH. *J chem Phys* 1975;68:4039
19. de Marco G, Bogdanov A, Marecos E, Moore A, Simonova M, Weissleder R. *MR Imaging of Gene Delivery to the Central Nervous System with an Artificial Vector. Radiology* 1998;208:65-71
20. Seidenwurm DJ, Rowley HA. *Imaging-guided Gene Therapy in the Central Nervous System. Radiology* 1998;208:17-8
21. Nunn AD, Linder KE, Tweedle MF. *Can receptors be imaged with MRI agents. The Quarterly Journal Of Nuclear Medicine* 1997;41:155-62
22. Wiebe LI, Morin KW, Knaus EE. *Radiopharmaceuticals to monitor gene transfer. The Quarterly Journal Of Nuclear Medicine* 1997;41:79-89
23. Lauffer RB. *Paramagnetic Metal Complexes as Water Proton Relaxation Agents for NMR Imaging : Theory and Design. Chem. Rev* 1987;87:901-27
24. Lauterbur PC, Mendoca-Dias MH, Rudin AM. *In Frontier of Biological Energetics. Dutton P. L., Leigh L. S., SCARPA A., Eds ; Academic : New York* 1978;752
25. Rink PA, Fischer HW, Vander Elst L, Van Haverbeke Y, Muller RN. *Field-Cycling Relaxometry : Medical Applications. Radiology* 1988;168:843-9
26. Lauffer RB. *Magnetic Resonance Contrast Media : Principles and Progress. Magnetic Resonance Quarterly* 1990;6:65-84
27. Parac-Vogt TN, Kime K, Laurent S, Vander Elst L, Burtea C, Muller R, et al. *Synthesis, Characterization, and Pharmacokinetic Evaluation of the Potential MRI Agent Containing Two Paramagnetic Centers with Albumin Binding Affinity. Chem Eur J* 2005;11:1-11
28. Bertini I, Luchinat C. *NMR of Paramagnetic molecules in biological systems. Physical bioinorganic chemistry series;The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc.*
29. Toth E, Helm L, Merbach AE. *Relaxivity of Gadolinium Complexes : Theory and Mechanism. Book : The Chemistry Of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging 2001;Editeur John Wiley et Sons, LTD New York.*
30. Eisinger J, Shulman RG, Blumberg WE. *Nature (London). New Bio* 1961;192:963
31. Majumdar S, Pope CF, Gore JC. *A Quantitative Study of Relaxation Rate Enhancement Produced by Iron Oxide Particles in Polyacrylamide Gels and Tissue. Magnetic Resonance in Medicine* 1989;9:185-202
32. Majumdar S, Zoghbi S, Gore JC. *The Influence of Pulse Sequence on the Relaxation Effects of Superparamagnetic Iron Oxide Contrast Agents. Magnetic Resonance in Medicine* 1989;10:289-301
33. Rozenman Y, Zou X, Kantor HL. *Signal Loss Induced by Superparamagnetic Iron Oxide Particles in NMR Spin-Echo Images : The Role of Diffusion. Magnetic Resonance in Medicine* 1990;14:31-39.
34. Rozenman Y, Zou X, Kantor HL. *Cardiovascular MR Imaging with Iron Oxide Particles: Utility of a Superparamagnetic contrast Agent and the Role of Diffusion in signal Loss. Radiology* 1990;175:655-9
35. Roch A, Bach-Gansmo T, Muller RN. *In vitro relaxometric characterization of superparamagnetic contrast agents. Magma* 1993;1:83-8
36. Kennan RP, Zhong J, Gore JC. *On the Relative Importance of Paramagnetic Relaxation and Diffusion-Mediated Susceptibility Losses in tissues. Magnetic Resonance in Medicine* 1991;22:197-203
37. Fisel CR, Ackerman JL, Buxton RB, Garrido L, Belliveau JW, Rosen BR, et al. *MR contrast Due to Microscopically Heterogeneous Magnetic Susceptibility: Physiology. Magnetic Resonance in Medicine* 1991;17:336-47
38. Weisskoff RM, Zuo CS, Boxerman JL, Rosen BR. *Microscopic Susceptibility Variation and Transverse Relaxation : Theory and Experiment. Magnetic Resonance in Medicine* 1994;31:601-10
39. Gillis P, Koenig S H. *Transverse Relaxation of Solvent Protons Induced by Magnetized Spheres : Application to Ferritin, Erythrocytes, and Magnetite. Magnetic Resonance in Medicine* 1987;5:323-45
40. Josephson L, Lewis J, Jacobs P, Hahn PF, Stark DD. *The effects of Iron Oxides On Proton Relaxivity. Magnetic Resonance Imaging* 1988;6:647-53
41. Renshaw PF, Owen CS, McLaughlin AC, Frey TG, Leigh JS. *Ferromagnetic Contrast Agents: A new Approach. Magnetic Resonance in Medicine* 1986;3:217-25
42. Akihiro T, Pouliquen D, Kreft BP, Stark DD. *Effects of Spatial Distribution on Proton Relaxation Enhancement by Particulate Iron Oxide. JMRI* 1994;4:653-7
43. Weiss P, Foex G. *Le magnétisme. Paris* 1941.
44. Dormann JL. *Le phénomène de superparamagnétisme. Revue Phys. Appl* 1981;16:275-301
45. Bean LI, Livingston JD. *Superparamagnetism. J. Appl. Phys* 1959;30:120S-9S
46. Carr HY, Purcell EM. *Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. Physical Review* 1954;94:630-8
47. de Marco G, Idy-Peretti I, Tropes I, Franconi JM, Henry-feugeas MC. *Perfusion cérébrale : IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique. Partie I : principe et théorie. Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* 2003;27:547-56