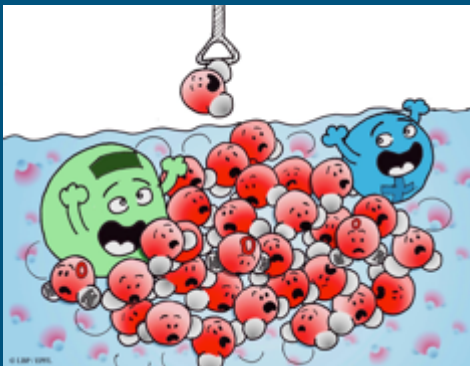


Produit de contraste et traceurs en IRM



Comprendre le monde,
construire l'avenir®

Marie Poirier-Quinot



bibliographie

search



Allen D. Elster

MRIQUESTIONS.com

Click on an image to go directly to a topic of interest or press the button below to see a complete list

All Questions & Topics

Comprendre l'IRM

Manuel d'auto-apprentissage

7^e édition entièrement révisée

B. Kastler

Licencié en physique,
Professeur de radiologie,
Chef du service de radiologie cardiaque et thoracique, sénologie et traitement de la douleur,
Hôpital Minjoz et Saint-Jacques, CHU de Besançon,
Directeur du laboratoire IMS EA 4268 (intervention, innovation, imagerie, ingénierie en Santé),
Université de Franche-Comté,
Professeur associé à l'Université de Sherbrook (Canada)

D. Vetter

Cadre de santé,
Unité d'IRM, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Enseignant vacataire, Lycée Jean Rostand, Strasbourg

Z. Patay

(version hongroise)
Professeur de radiologie, faculté de médecine, Université du Tennessee,
Chef de section de neuroradiologie, Saint-Jude Children's Research Hospital, Memphis (États-Unis)

P. Germain

Cardiologue, attaché au service d'IRM,
Hôpitaux universitaires de Strasbourg

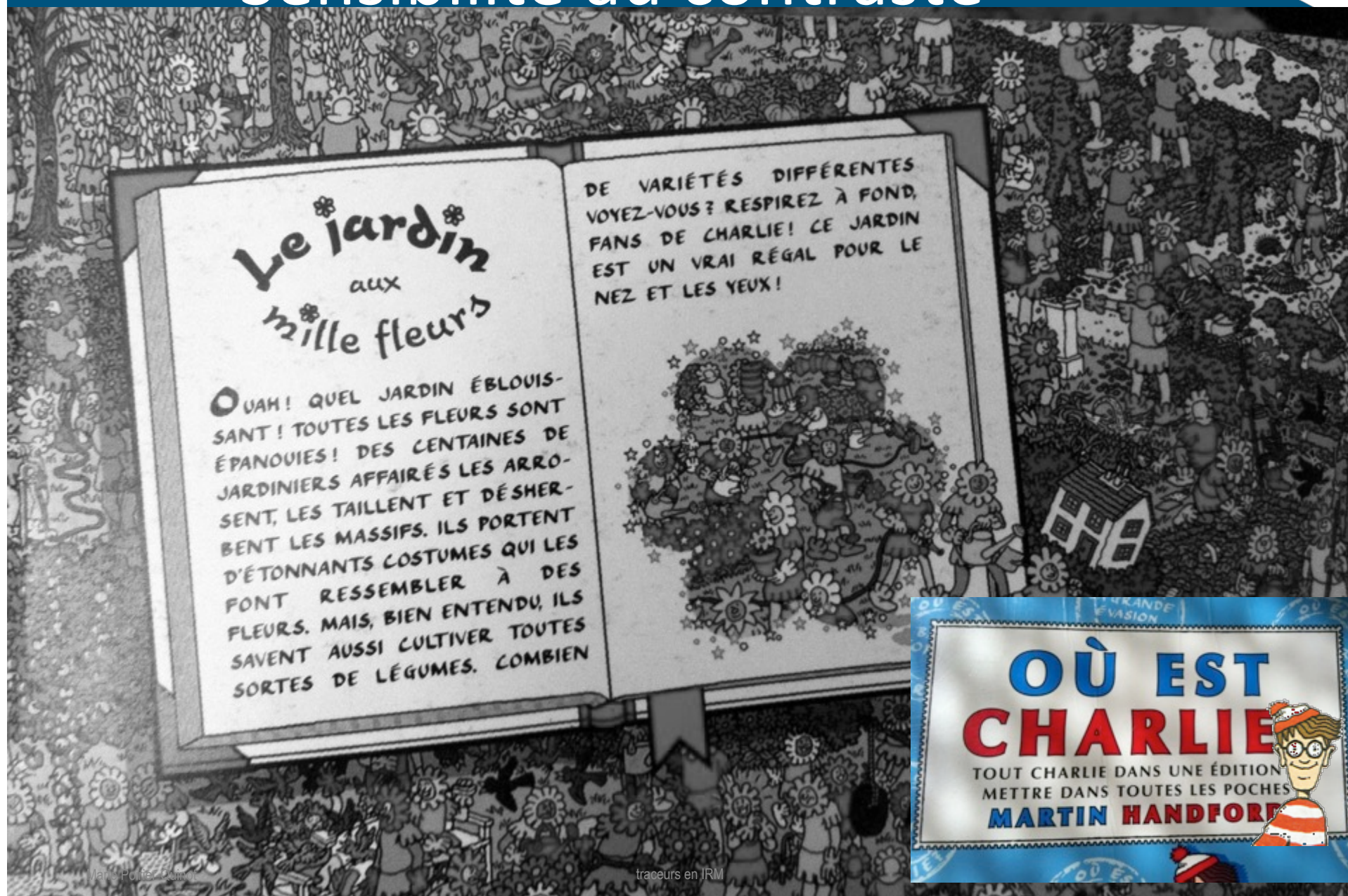
Chapter 3

MRI: recent advances and new horizons

General MRI principles	36
MRI signal detection hardware	39
Increasing polarization	40

Marie Poirier-Quinot, Ludovic de Rochefort, Olivier M Girard & Luc Darrasse

Sensibilité au contraste



Le jardin aux mille fleurs

Ouah! quel jardin éblouissant! Toutes les fleurs sont épanouies! Des centaines de jardiniers affairés les arrosent, les taillent et désherbent les massifs. Ils portent d'étonnants costumes qui les font ressembler à des fleurs. Mais, bien entendu, ils savent aussi cultiver toutes sortes de légumes. Combien

DE VARIÉTÉS DIFFÉRENTES VOYEZ-VOUS? RESPIREZ À FOND, FANS DE CHARLIE! CE JARDIN EST UN VRAI RÉGAL POUR LE NEZ ET LES YEUX!

OUVRIÈRE
GRANDE
ÉVASION

OÙ EST CHARLIE

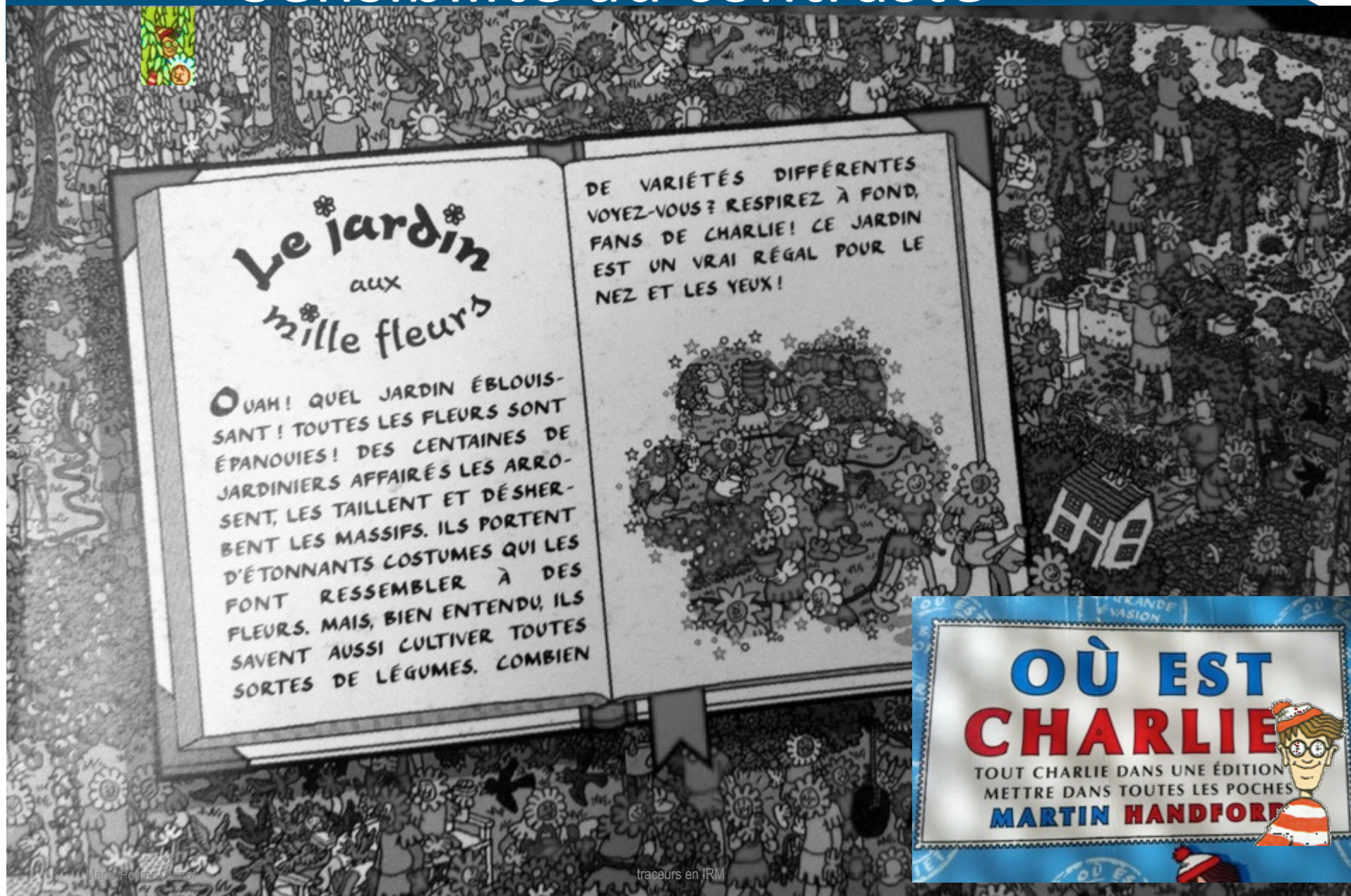
TOUT CHARLIE DANS UNE ÉDITION
METTRE DANS TOUTES LES POCHEs

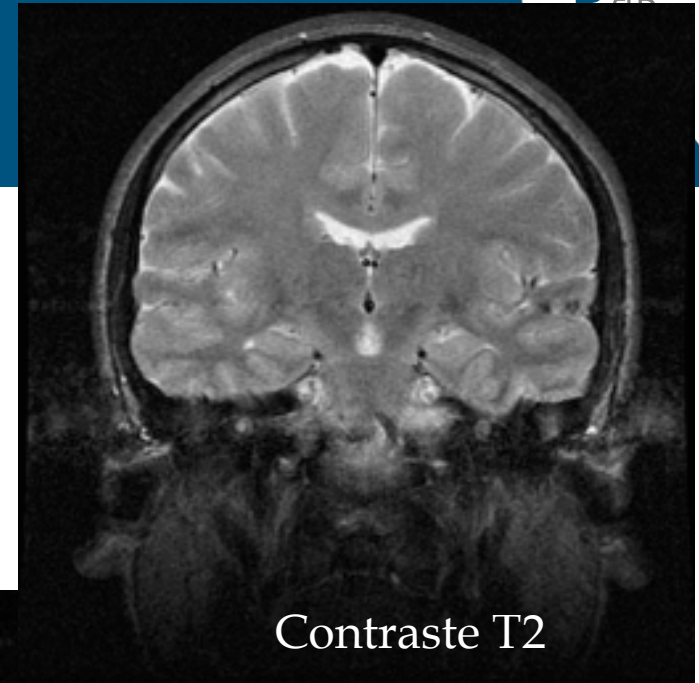
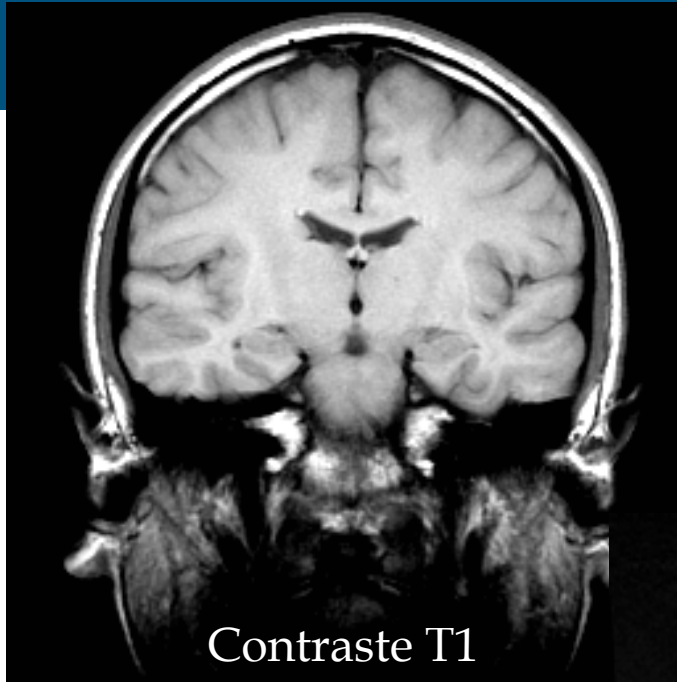
MARTIN HANDFORD



LE
VOIES

Sensibilité au contraste





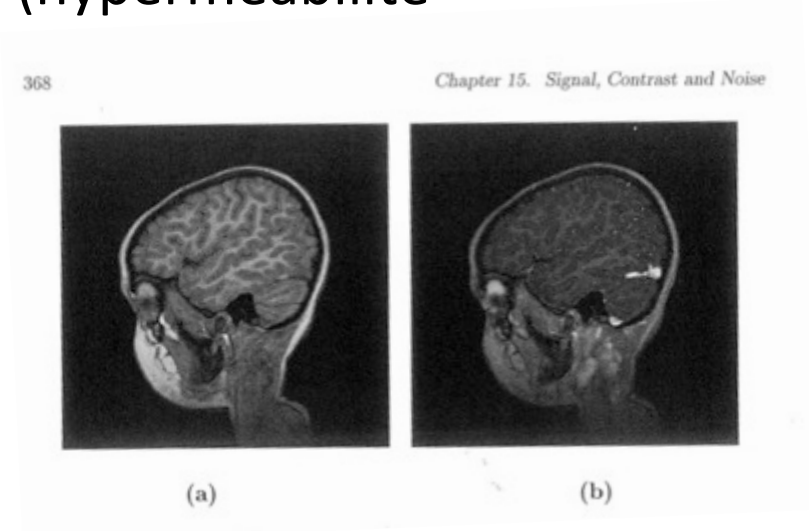
Importance du protocole

- Modification morphologie macroscopique
 - ➔ Augmentation du contraste entre les tissus

Importance du protocole

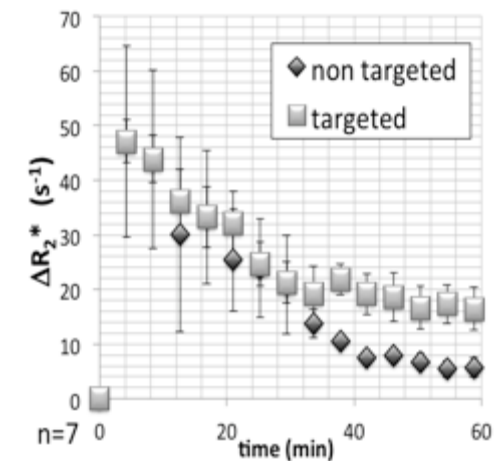
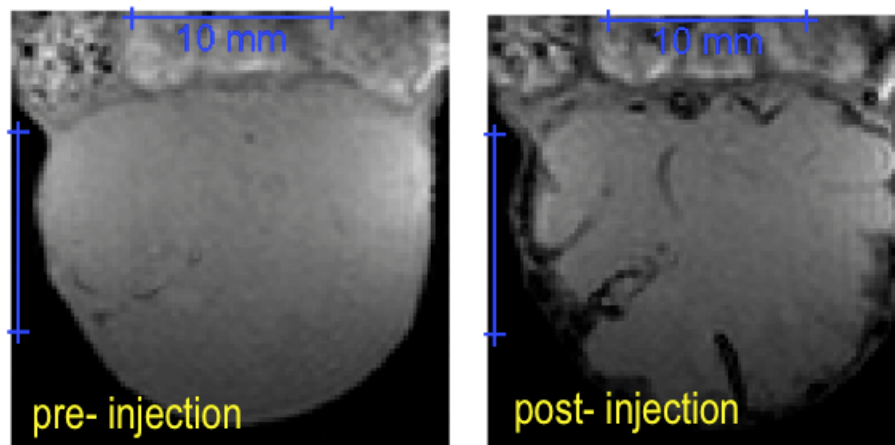
- Modification morphologie macroscopique
- Modification microscopique structurelle ou fonctionnelle
 - ➔ différenciation des structures fonctionnelles élémentaires de l'organe (hyperméabilité capillaire, angiogénèse...)

A. Rose, Plenum Press, NY, 1985 Haacke, 1999



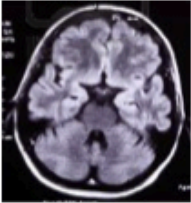
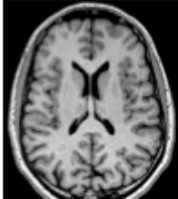
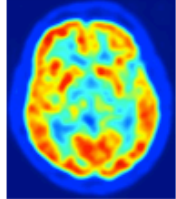

Importance du protocole

- Modification morphologie macroscopique
- Modification microscopique structurelle ou fonctionnelle
- Modification à l'échelle moléculaire ou cellulaire
 - ➔ déceler la présence, ou non d'une population spécifique (macrophage, enzyme d'un récepteur particulier...)



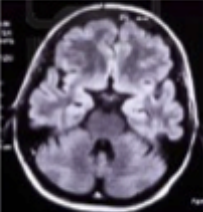
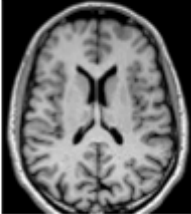
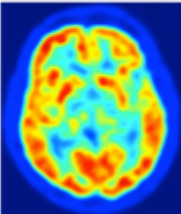

Poirier-Quinot, ISMRM 2014

Sensibilité en RMN dans le panorama de l'imagerie médicale

Imaging technology	Target	Spatial resolution	Acquisition time	Sensitivity	
	CT	Anatomical, physiological	~ 0.5 mm	~ 1 min	mM
	IRM	Anatomical, physiological, molecular	~ 1 mm	~ 1 min to hours	mM
	Nuclear medicine	Physiological, molecular	~ 4 mm	~ 1 min to hours	pM
	Ultrasound	Anatomical, physiological,	~ 0.1 mm	~ 1 s	pM

Weissleder, Nature 2008
Yimeng Du, et al. Int J. Mol Sci. 2013

Physique d'action des agents de contraste

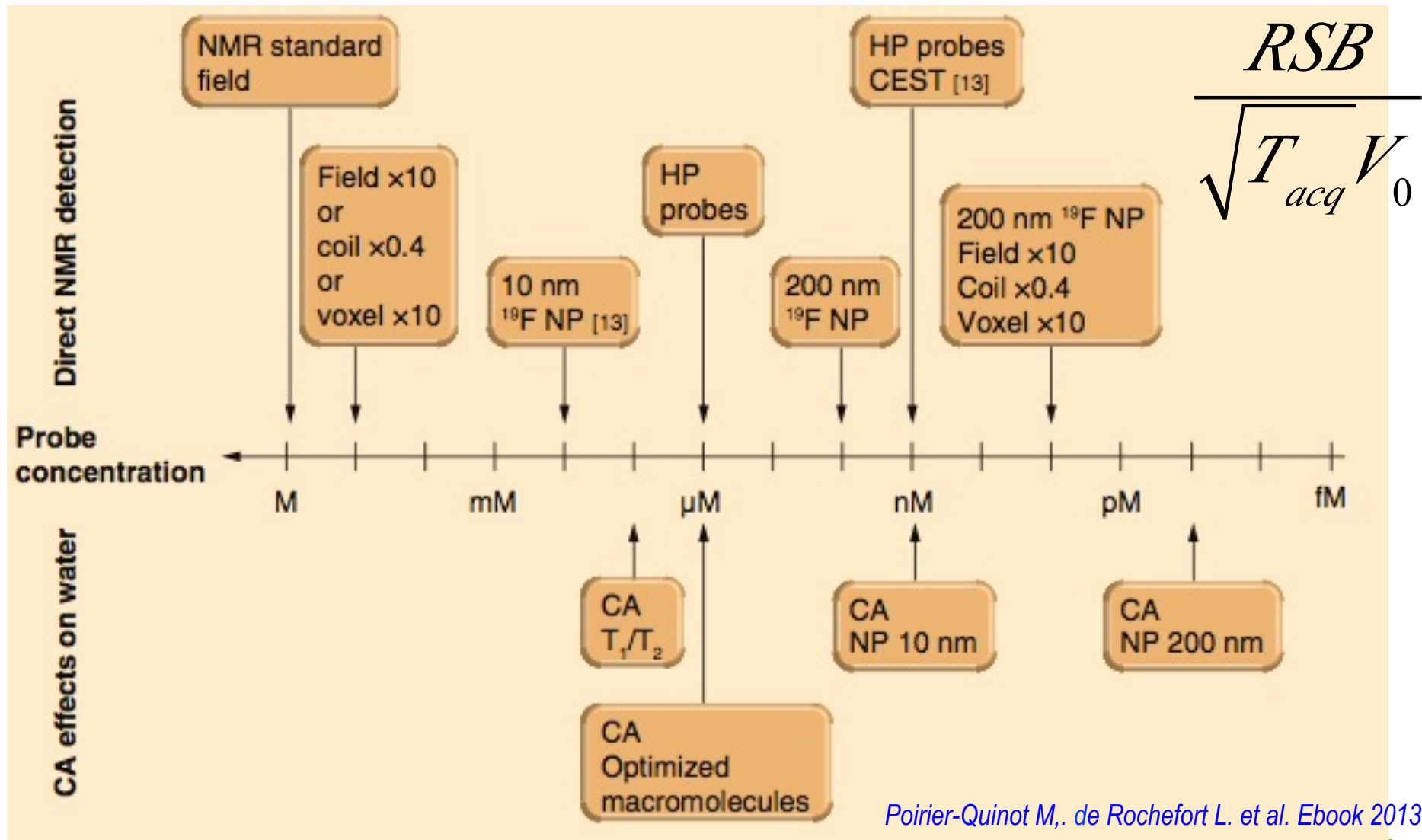
Imaging technology	Principe physique	agent
 <p>CT</p>	<p>Z absorbe les rayons X</p>	<p>Atome à Z élevé iode</p>
 <p>IRM</p>	<p>e- non apparié (Gd³⁺, Mn²⁺) superparamagnétique (Iron Oxyde) Noyaux administrés détectable en MRN</p>	<p>Ion, Monocristal ¹⁹F, ¹³C, ³He, ¹²⁹Xe</p>
 <p>Nuclear medicine</p>	<p>Émission γ ou β^+</p>	<p>Atome radioactif FDG</p>
 <p>Ultrasound</p>	<p>Reflection des ondes US</p>	<p>microbulle</p>

Différents types d'AC en IRM

- Detection directe
 - ^{19}F , ^{13}C , ^3He , ^{129}Xe
 - Agents hyperpolarisés

- Detection indirecte
 - Agents paramagnétiques
 - Agents super paramagnétiques

Sensibilité en RMN dans le panorama de l'imagerie médicale



plan

- Mécanisme de relaxation
- Agents paramagnétiques
- Agents super paramagnétiques
- Biodistribution et mécanisme de contraste
- Agents de contraste en imagerie moléculaire
- Agents biomodaux
- Les autres approches et autres agents de contraste

Acquisition RMN

Relaxation longitudinale (T_1)

Taux de relaxation longitudinale ($R_1=1/T_1$)

$$M_z = M_0 \cos(\alpha) (1 - \exp(-t/T_1))$$

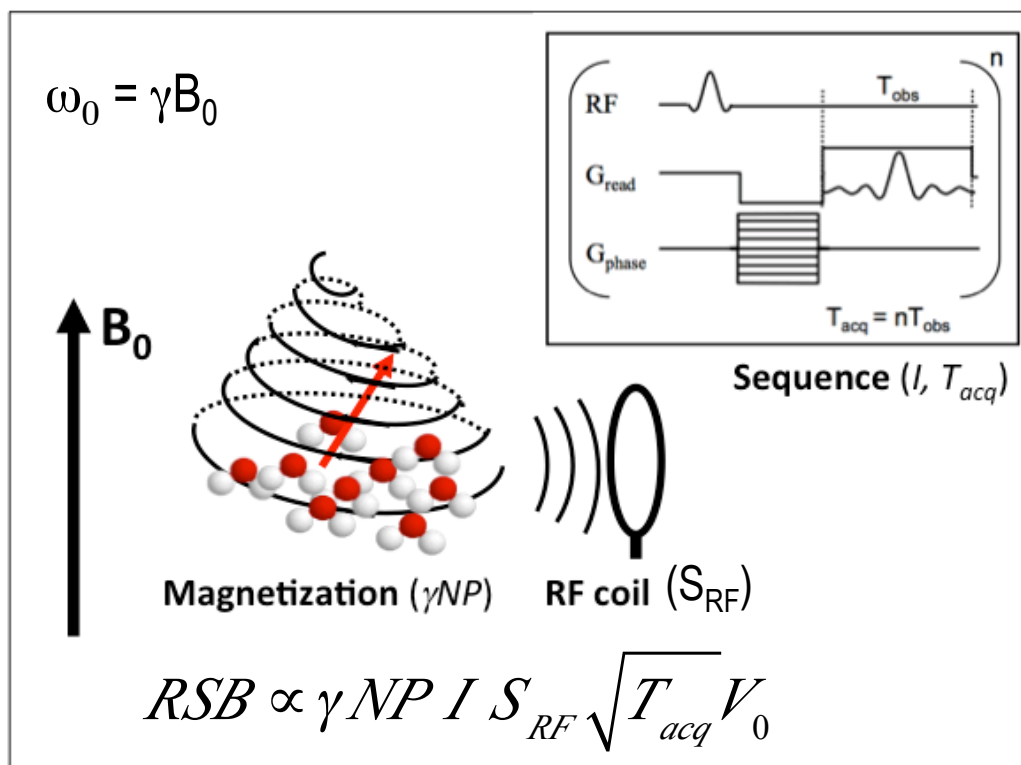
fluctuations du champs proche de la fréquence de Larmor

Relaxation transversale (T_2)

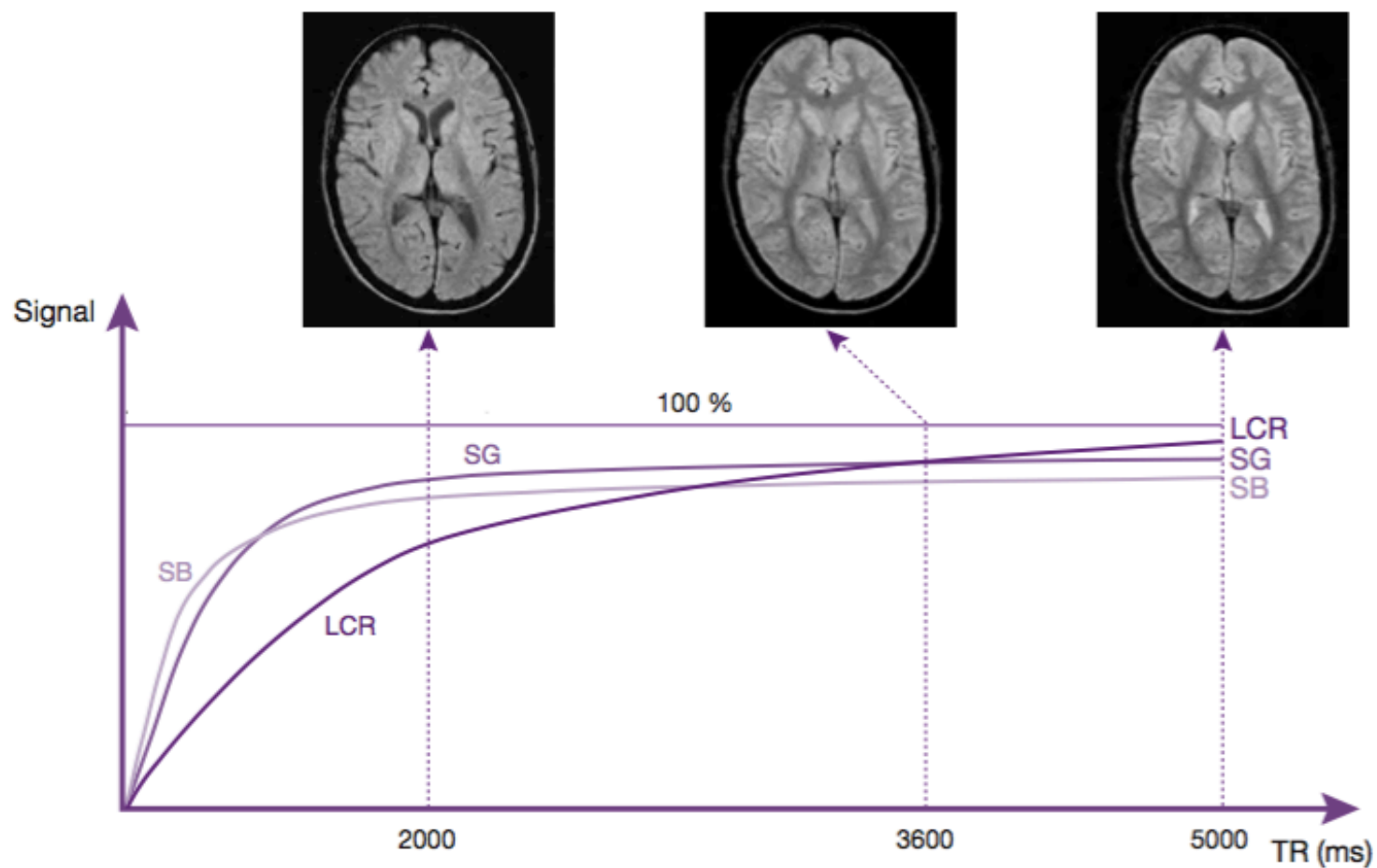
Taux de relaxation transversale ($R_2=1/T_2$)

$$M_{xy} = M_0 \sin(\alpha) \exp(-t/T_2) \sin(\omega_0 t)$$

distorsion du champ magnétique



Influence du TR sur le contraste



Exercice 1 -contraste endogène

Montrer que pour un angle d'excitation de 90° , une séquence écho de gradient short-TE, il y a une valeur de TR pour laquelle matière blanche et matière grise ont un signal iso-intense (ont le même signal). Cela représente un point de croisement sur les courbes de contraste. Pour quelle valeur de TR apparaît ce point.

Expliquer pourquoi il y a un tel point (tracer les courbes de signal en fonction de TR peut aider)

Quelle valeur de TR optimise le contraste en matière blanche et grise ?

Une injection de Gd-DTPA est réalisée. En supposant que la barrière hémato-encéphalique est perturbée, et que le Gd-DTPA s'accumule dans la matière blanche à une concentration de $0,1 \text{ mmol/L}$ ($r_1 = 4 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$, $r_2 = 5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$).

Quelle nouvelle valeur de TR optimise le contraste en matière blanche et grise ?

NB : gray matter : $\rho_0=0.8$, $T_1=950\text{ms}$ @ 1.5T

white matter : $\rho_0=0.65$, $T_1=600\text{ms}$ @ 1.5

Exercices

Rappel :

- Signal d'une séquence spin écho

$$S = k\rho_0 \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1}}\right) e^{-\frac{TE}{T2}}$$

- Signal d'une séquence gradient écho

$$S = k\rho_0 \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1}}\right) e^{-\frac{TE}{T2}}$$

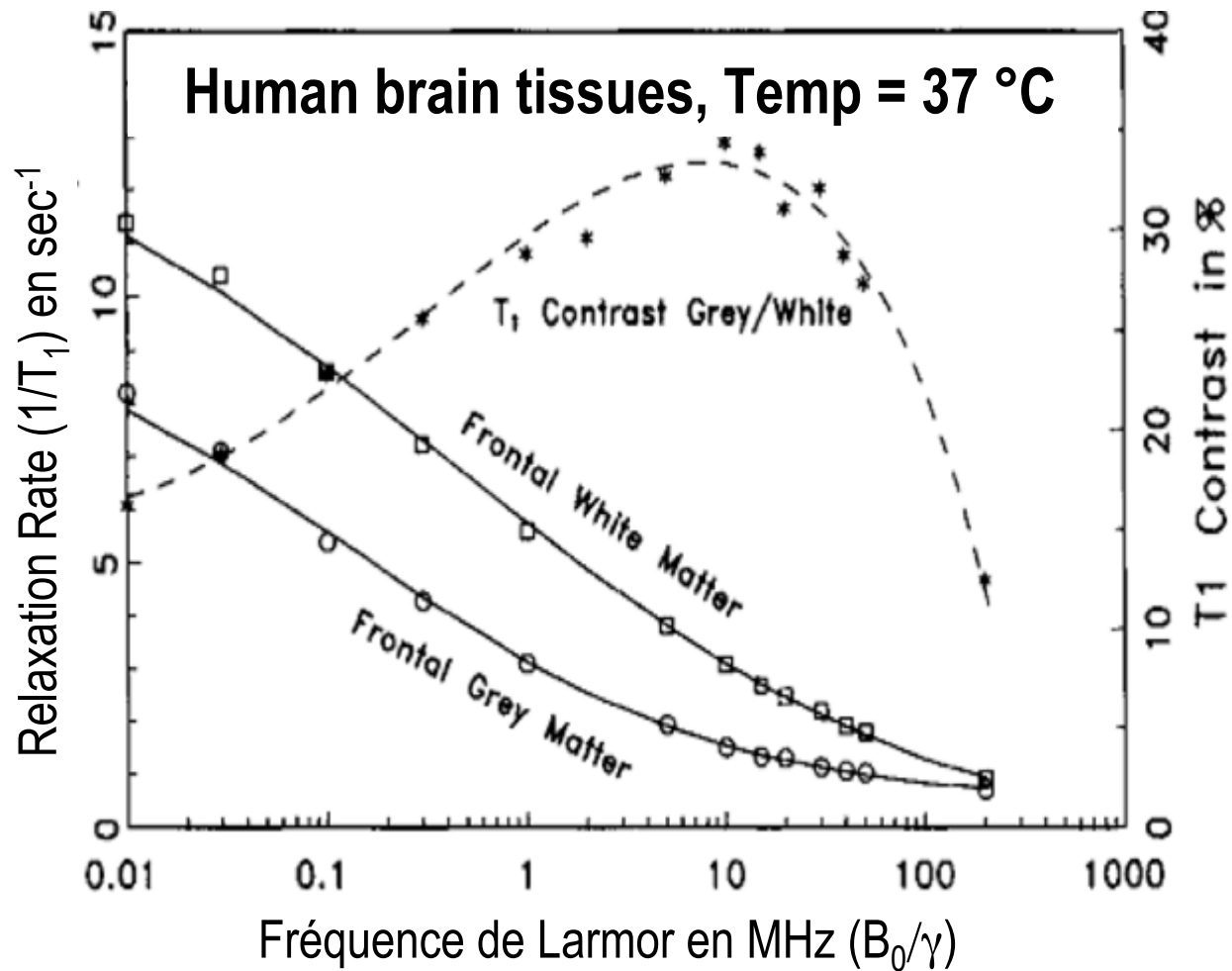
- On définit le contraste entre deux tissus A et B, pour une séquence gradient écho, d'angle d'excitation de 90° de la manière suivante

$$\begin{aligned} CAB &= SA(TE) - SB(TE) \\ &= \rho_{0,A} \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1,A}}\right) e^{-\frac{TE}{T2,A}} - \rho_{0,B} \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1,B}}\right) e^{-\frac{TE}{T2,B}} \end{aligned}$$

- Type de contraste

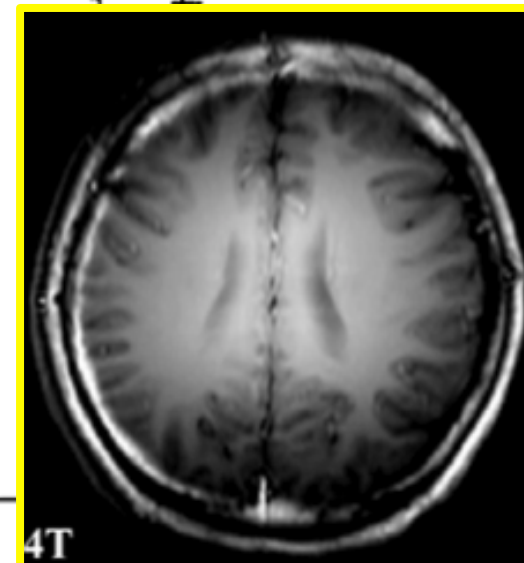
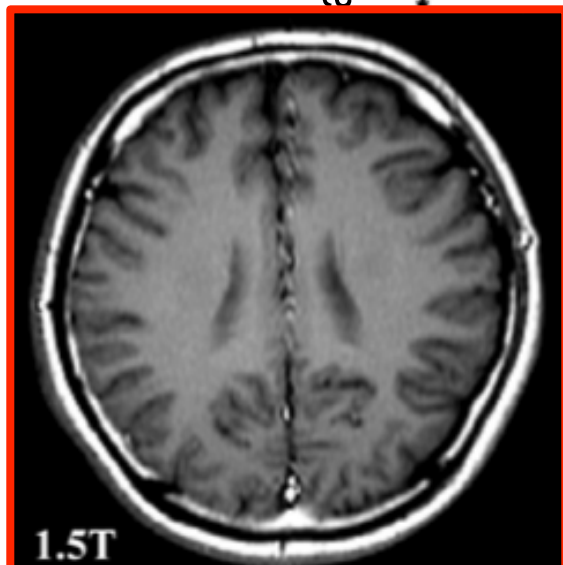
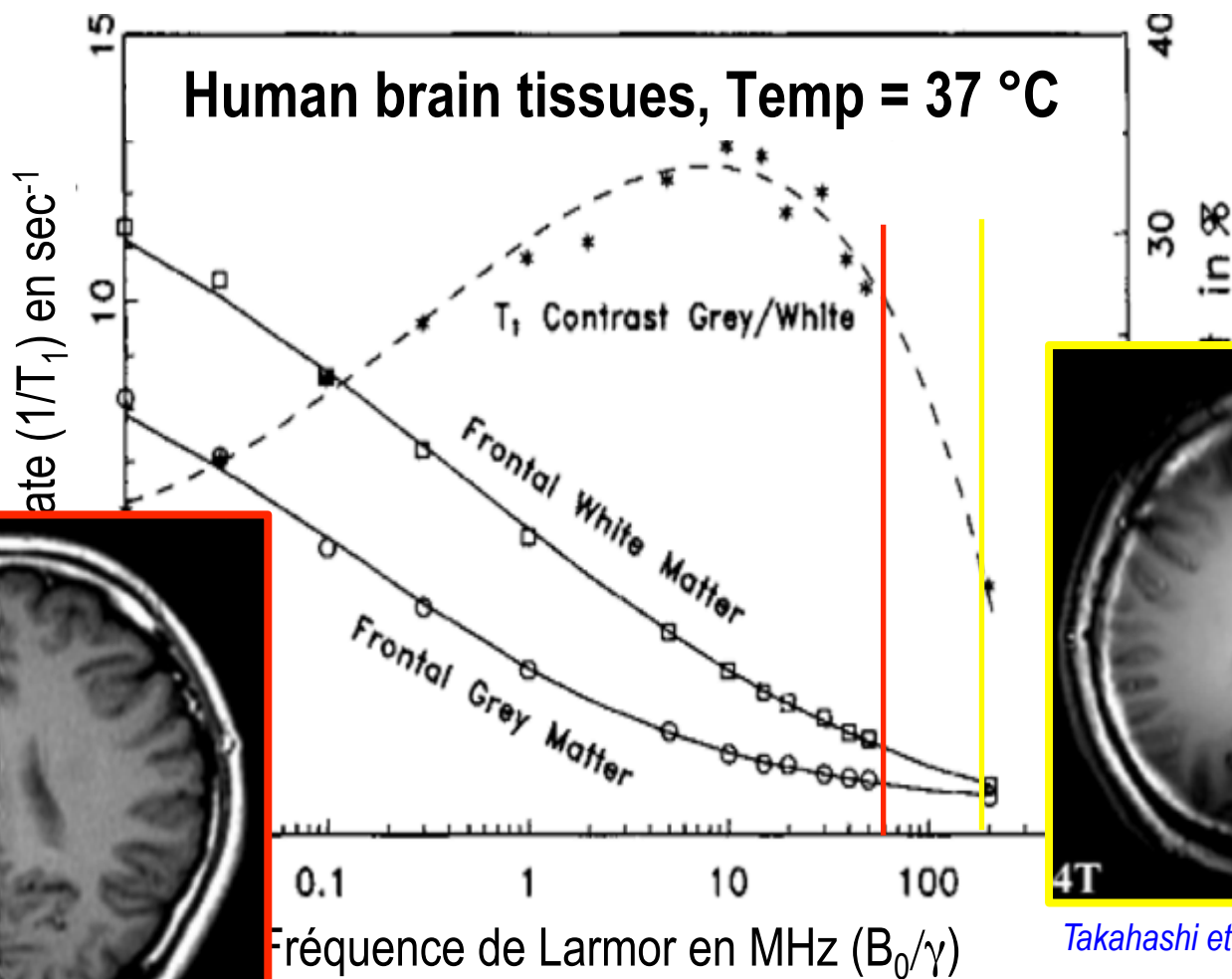
Type de contraste	TR	TE
Densité de spin	Aussi long que possible	Aussi court que possible
Pondération T1	~ T1	Aussi court que possible
Pondération T2	aussi long que possible	~ T2

Relaxation – intensité du champ B_0



Fischer et al, MRM 1990
Cole et Cole, J. Chem. Phys. 1941

Relaxation – intensité du champ B_0



Takahashi et al, *E. J. of Radiol* 2002

Fischer et al, *MRM* 1990

Cole et Cole, *J. Chem. Phys.* 1941

Temps de relaxation T1 du proton

- Seul dans le vide : plus de 1000...0 ans
- Proche d'un autre proton : quelques secondes
- proche d'un électron : quelques microsecondes

Notions de relaxivité

- Pour relaxer, ^1H doit rencontrer un champ magnétique fluctuant produit par
 - D'autres protons (protéines, eau, lipides), sous l'effet du mouvement Brownien, générant des petites fluctuations du champ magnétique local
 - Électrons générant un champ magnétique local 660 fois plus puissant qu'un ^1H (ex: Gd $7 e^-$ non appariés)

How does an MR contrast agent work

- Signal provient de l'eau H₂O
- Grande concentration d'eau (55 M, mol.L⁻¹)
- Affecter l'eau → AC (ici Gd agit comme un catalyseur sur l'eau)

En IRM, c'est l'effet de l'AC qui est détecté et non pas l'AC lui-même

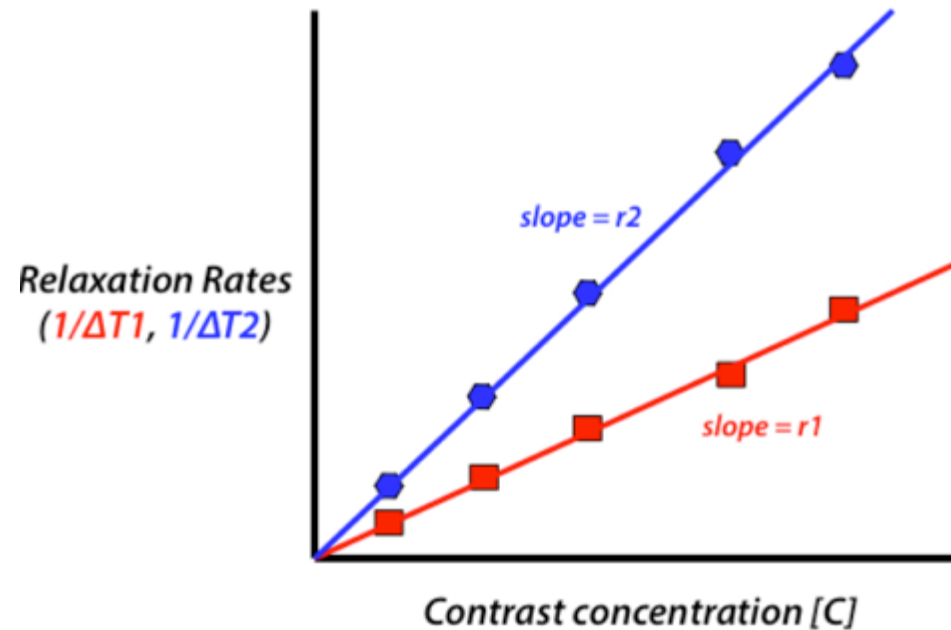
Notions de relaxivité

$R_{i0} = 1/T_{i0}$ – la vitesse de relaxation intrinsèque des tissus (s^{-1})

[AC] - la concentration de AC locale

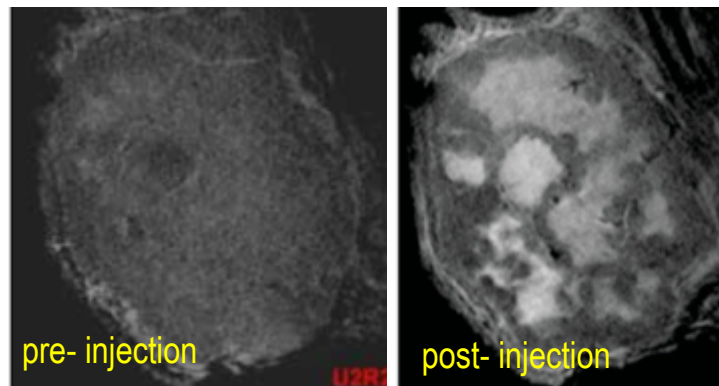
r_i – la relaxivité longitudinale ($i=1$) ou transverse ($i=2$ or 2^*) en $L.mol^{-1}.sec^{-1}$
ou $mM^{-1}.sec^{-1}$

$$R_i = R_{i0} + r_i [AC]$$



Agents de contraste MR

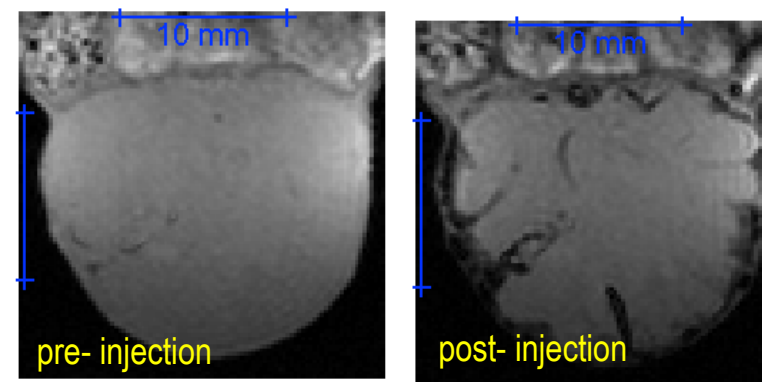
Agent paramagnétique ou
agent R_1 ($=1/T_1$)



AC positif / agents T_1

- R_1 augmente plus que R_2
- particules paramagnétique: Gd^{3+} , Mn^{2+}

Agent superparamagnétique ou
agent R_2 ($=1/T_2$) et R_2^* ($=1/T_2^*$)



AC négatifs / agents T_2

- R_2 bien plus modifié
- particules ferromagnétique, superparamagnétique (Iron Oxide)

Le saint graal

- Relaxivité élevé
 - efficacité de l'AC meilleurs à dose équivalente
 - contraste équivalent à dose plus faible
 - $1/T_1$ doit varier de 10 à 20 % pour créer un contraste détectable (Rose Criteria)
- Toxicité faible
- Haute spécificité
- Coût modéré

plan

- Mécanisme de relaxation
- **Agents paramagnétiques**
- Agents super paramagnétiques
- Biodistribution et mécanisme de contraste
- Agents de contraste en imagerie moléculaire
- Agents biomodaux
- Les autres approches et autres agents de contraste

Comportement magnétique de la matière

$$\text{Moment magnétique : } \vec{M} = \chi \vec{H}_0$$

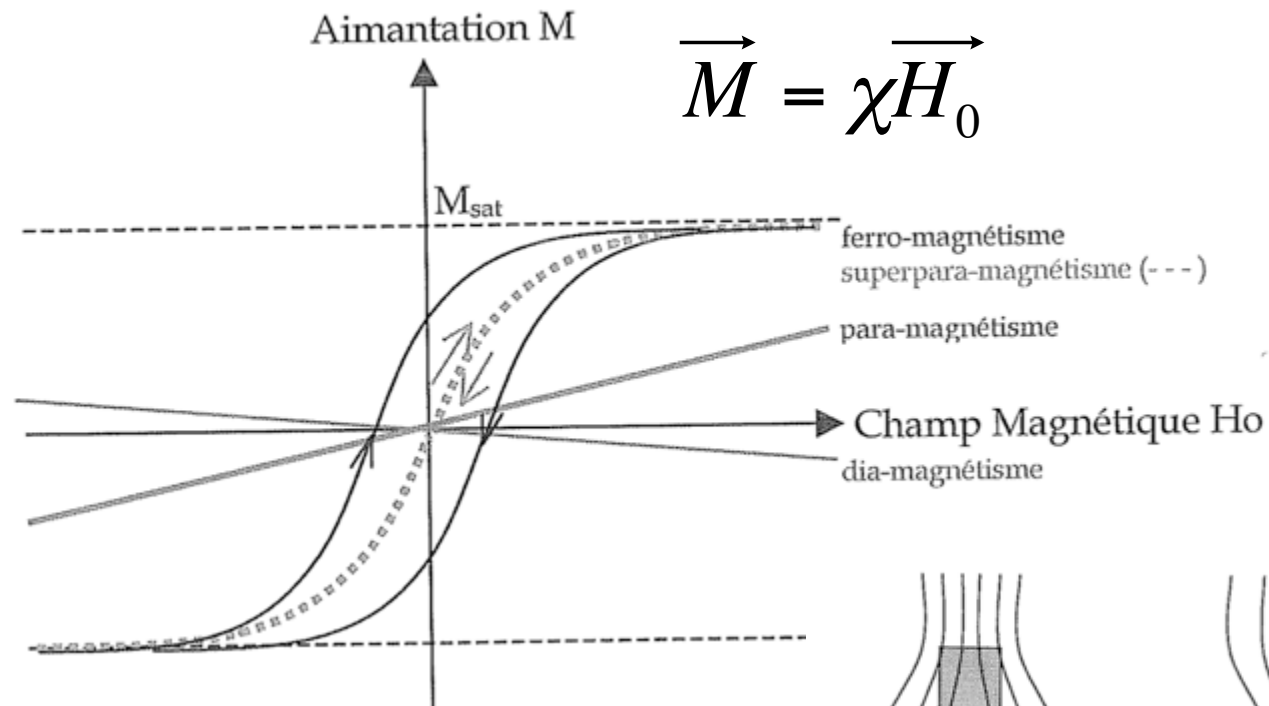
Dépend: environnement magnétique (nature atome environnant)

H_0 : le champ magnétique appliqué

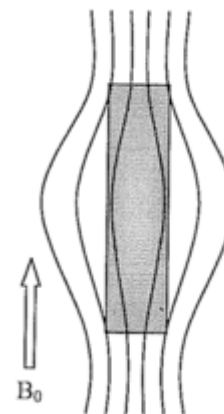
θ : température (agitation thermique)

- **Diamagnétisme:** $\chi < 0$, qui indépendant de θ et H_0
- **Paramagnétisme:** $\chi > 0$, classique pour les terres rares (ex: Gd)
- **Ferromagnétisme:** aimantation spontanée, en particulier à basse θ
- **Superparamagnétisme:** aimantation spontanée, mais sans H_0 pas de résultante

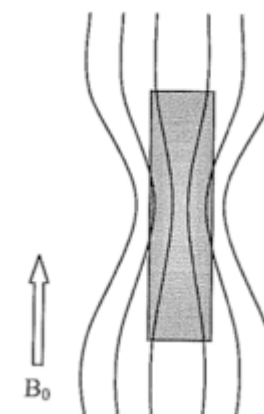
Comportement magnétique de la matière



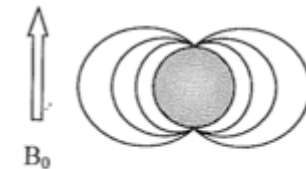
Diamagnétisme: $\chi < 0$,
Paramagnétisme: $\chi > 0$
Super paramagnétisme



$\chi \approx -10^{-6}$
Diamagnétisme

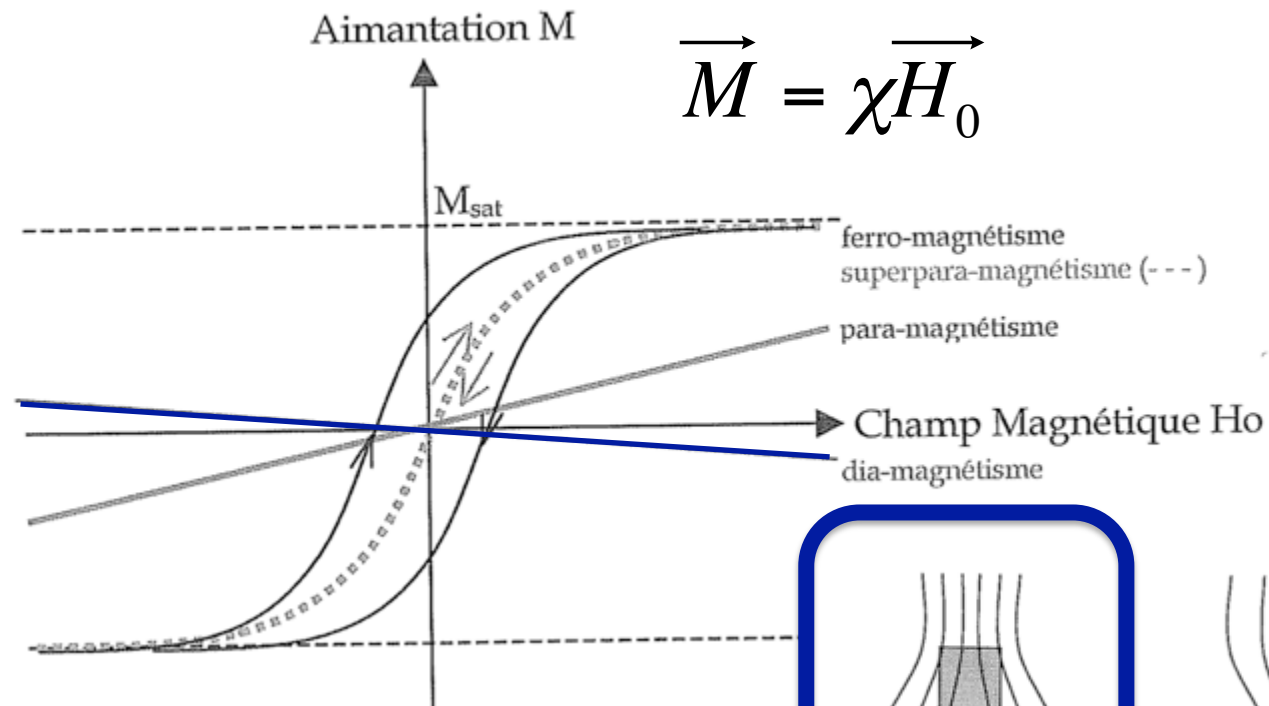


$\chi \approx +10^{-5} \text{ à } 10^{-3}$
Paramagnétisme

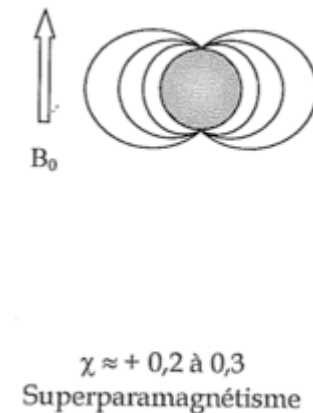
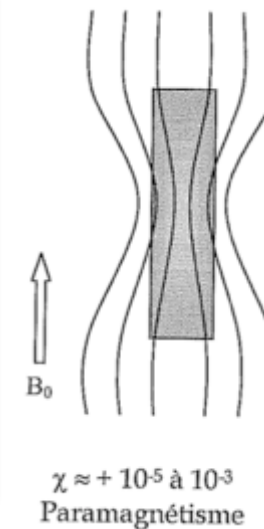
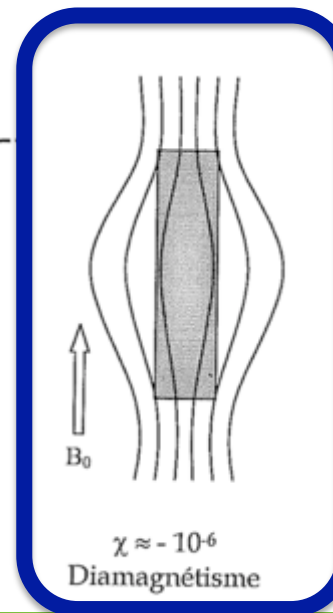


$\chi \approx +0,2 \text{ à } 0,3$
Superparamagnétisme

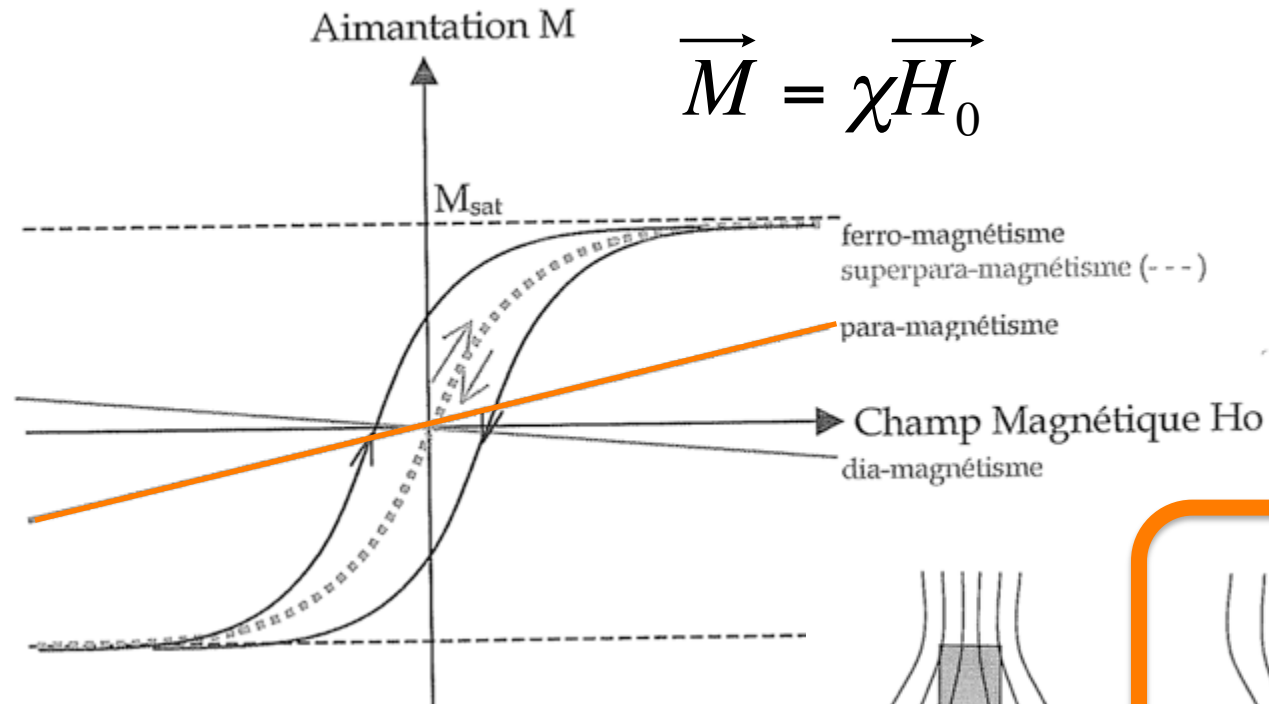
Comportement magnétique de la matière



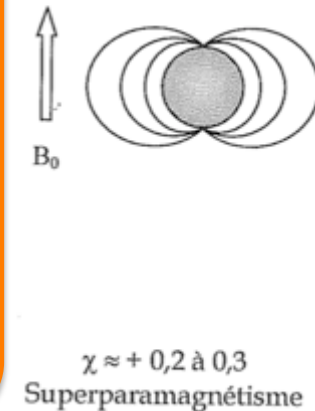
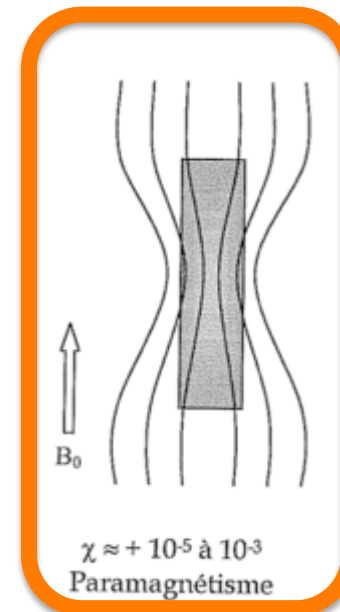
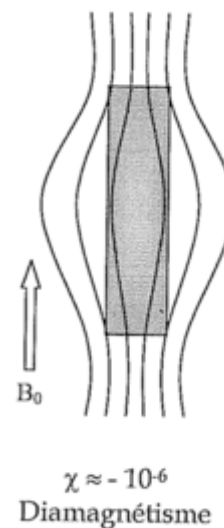
Diamagnétisme: $\chi < 0$,
Paramagnétisme: $\chi > 0$
Super paramagnétisme



Comportement magnétique de la matière

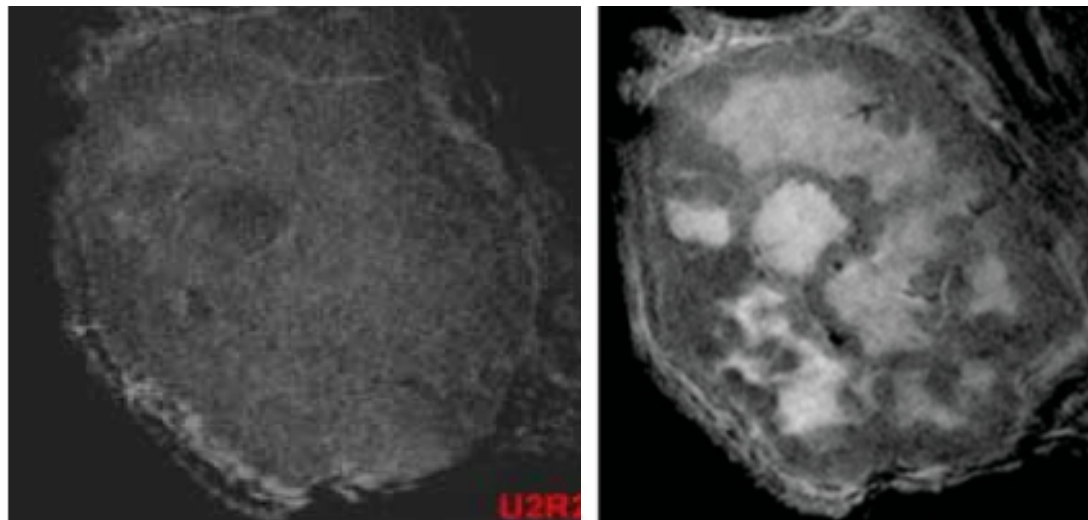
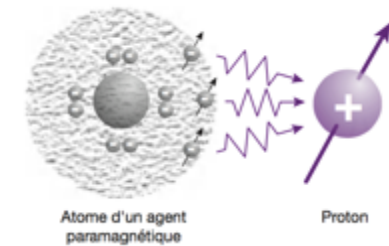


Diamagnétisme: $\chi < 0$,
Paramagnétisme: $\chi > 0$
Super paramagnétisme



Agents de contraste paramagnétiques T_1

- moment magnétique élevé (grand nombre d' e^- non appariés)
 - $r_1/r_2 \sim 1$
 - Affecte principalement T_1 ($R_{10} < R_{20}$ pour la plupart des tissus)
- ➔ contraste positif sur les images pondérées T_1



Pourquoi le gadolinium raccourcit apparemment seulement le T1? N'a t-il pas aussi un effet sur T2?

Prenons le cas d'un cerveau sain:

$$T_{10} = 800 \text{ ms (0,8 sec)}$$

$$T_{20} = 80 \text{ ms (0,08 s)}$$

Supposons que la barrière hémato-encéphalique est perturbée, et que le Gd-DTPA s'accumule dans ce tissu à une concentration de 0,1 mmol/L , $r_1 = 4 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$
 $r_2 = 5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$.

Que deviant dans ce cas le T1 et le T2 des tissus?

Comparer aux valeurs initiales et conclure.

Pourquoi agent dit T1

Cerveau @ 1.5 T

$T1t = 800 \text{ msec}$, $T2t = 80 \text{ msec}$

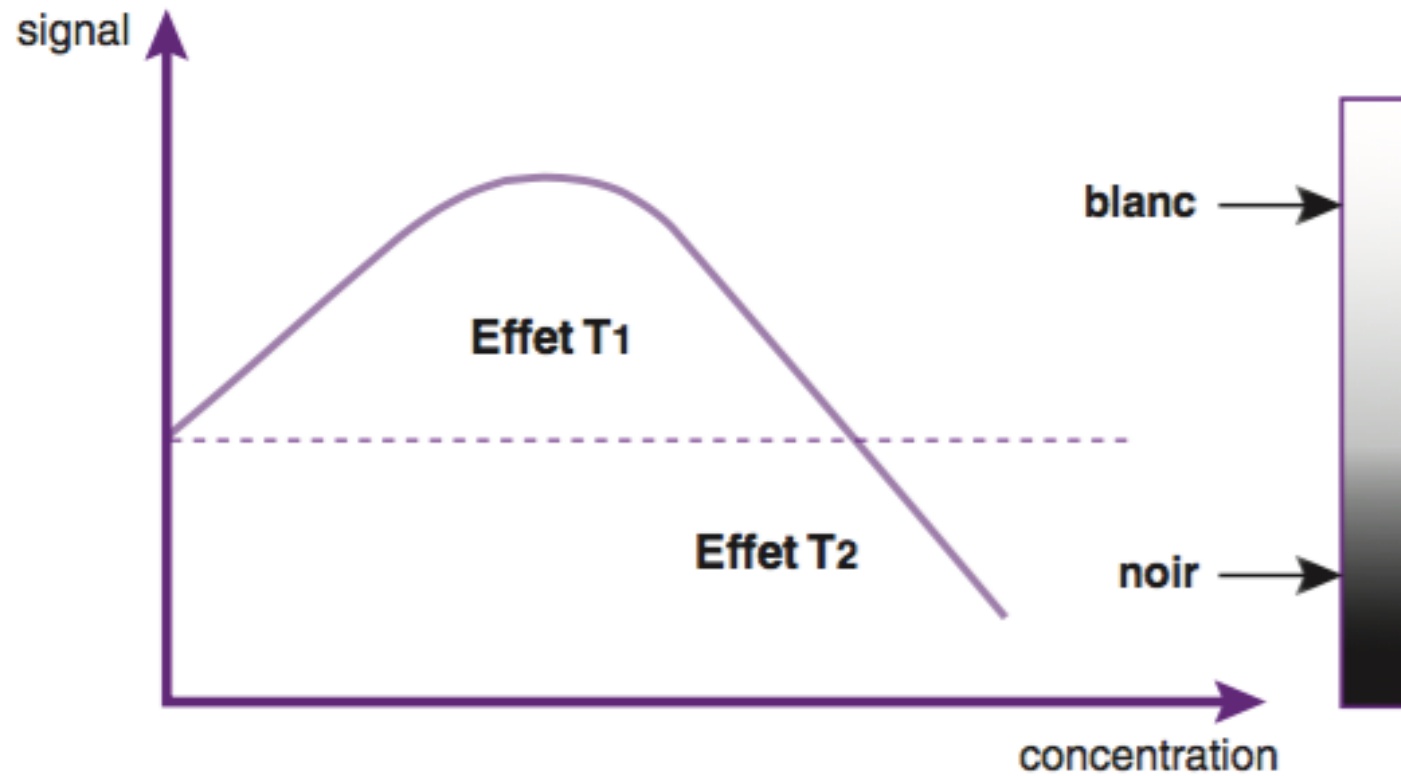
Ouverture de la BHE + injection d'un AC gadolinium contrast de relaxivité $r1 = 4 \text{ s}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{L}$ and $r2 = 5 \text{ s}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{L}$ s'accumulant à une concentration de 0.1 mmol/L.

$$1/T1_{\text{obs}} = (1/0.8) + (4)(0.1) = 1.65 \text{ sec}^{-1} \rightarrow T1_{\text{obs}} = 606 \text{ msec}$$

$$1/T2_{\text{obs}} = (1/0.08) + (5)(0.1) = 13.0 \text{ sec}^{-1} \rightarrow T2_{\text{obs}} = 77 \text{ msec}$$

Réduction de T1 de 25% vs T2 de 4%.

Effet en fonction de la concentration



Agents de contraste paramagnétiques

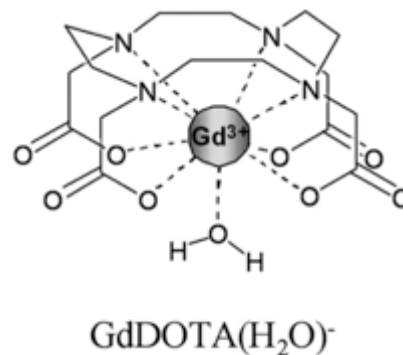
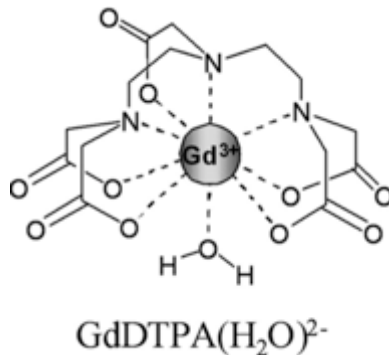
T₁: le Gadolinium

- Ion métallique
- Toxique dans sa forme libre
 - Précipitation sous forme de chlorure de gadolinium
 - Blocage du système réticulo-endothélial
 - compétition avec les systèmes calcium dépendants
 - Effet sur la contractilité myocardique, effet anticoagulant, neurotoxicité

Agents de contraste paramagnétiques

T₁: le Gadolinium

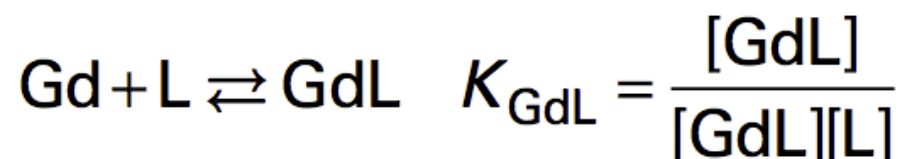
- **Complexation sous forme de chélate (linéaire, cyclique)**
 - GDTPA (Magnéviste), DOTA (Dotarem), DTPA-BMA (Omniscan), HP-DO3A (Prohance)
 - Molécules stables
 - Préviennent la précipitation de gadolinium
 - Masquent la toxicité
 - Ne suppriment pas la propriété paramagnétique



<http://www.ajnr.org/content/31/3/401/F1.large.jpg>

Propriétés physiques clés

- Stabilité thermodynamique : définie par l'équilibre suivant et quantifiée par la constante de stabilité K_{GdL} :



- K_{GdL} doit être élevée
- $K_{GdL} = 10^{18}$ ($\log K_{GdL} = 18$), une molécule du complexe sur 9 billions se dissociera

Tableau 4 – Constante de dissociation en milieu acide (2)

Complexes de gadolinium	Nom commercial	$\log K_{GdL}$	k_{obs} 25 °C (1) (s ⁻¹)	$t_{1/2}$ 25 °C	LD ₅₀ (1) (mmol · kg ⁻¹)
[Gd(DTPA)H ₂ O] ²⁻	Magnevist®	22,46	88,2	7,9 × 10 ⁻³ s	5,6
[Gd(DTPA-BMA)H ₂ O]	Omniscan®	16,85	1,06	0,66 s	14,8
[Gd(DOTA)H ₂ O] ⁻	Dotarem®	24,7	8,4 × 10 ⁻⁷	229 h	11

(1) k_{obs} est la constante de dissociation.

(2) $[H^+] = 0,1$ M.

(1) LD₅₀ : doses létales médianes (quantité à injecter pour tuer la moitié des souris traitées).

relaxivité

- Gd est un très fort aimant local
- Le complexe Gd diffuse en solution → un champ magnétique fluctuant



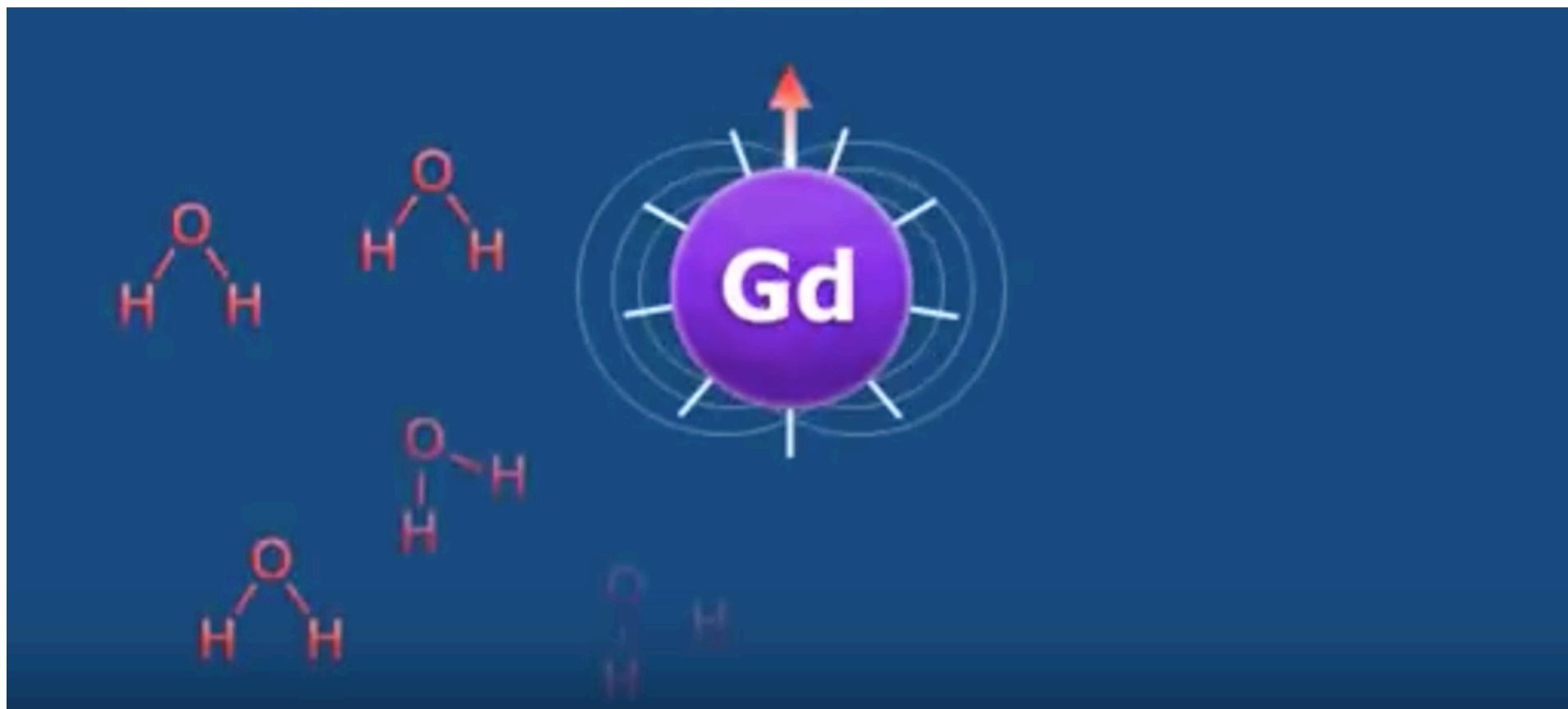
relaxivité

- Gd est un très fort aimant local
- Le complexe Gd diffuse en solution → un champ magnétique fluctuant



relaxivité

- Quand cette fluctuation est proche de la fréquence de Larmor, la relaxation peut avoir lieu (couplage du Gd vers les ^1H)



relaxivité

- Quand cette fluctuation est proche de la fréquence de Larmor, la relaxation peut avoir lieu (couplage du Gd vers les ^1H)



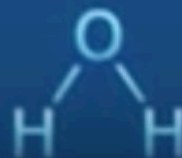
relaxivité

- Relaxation dépend de la distance entre Gd et ^1H ($1/d^6$) – couplage dipolaire



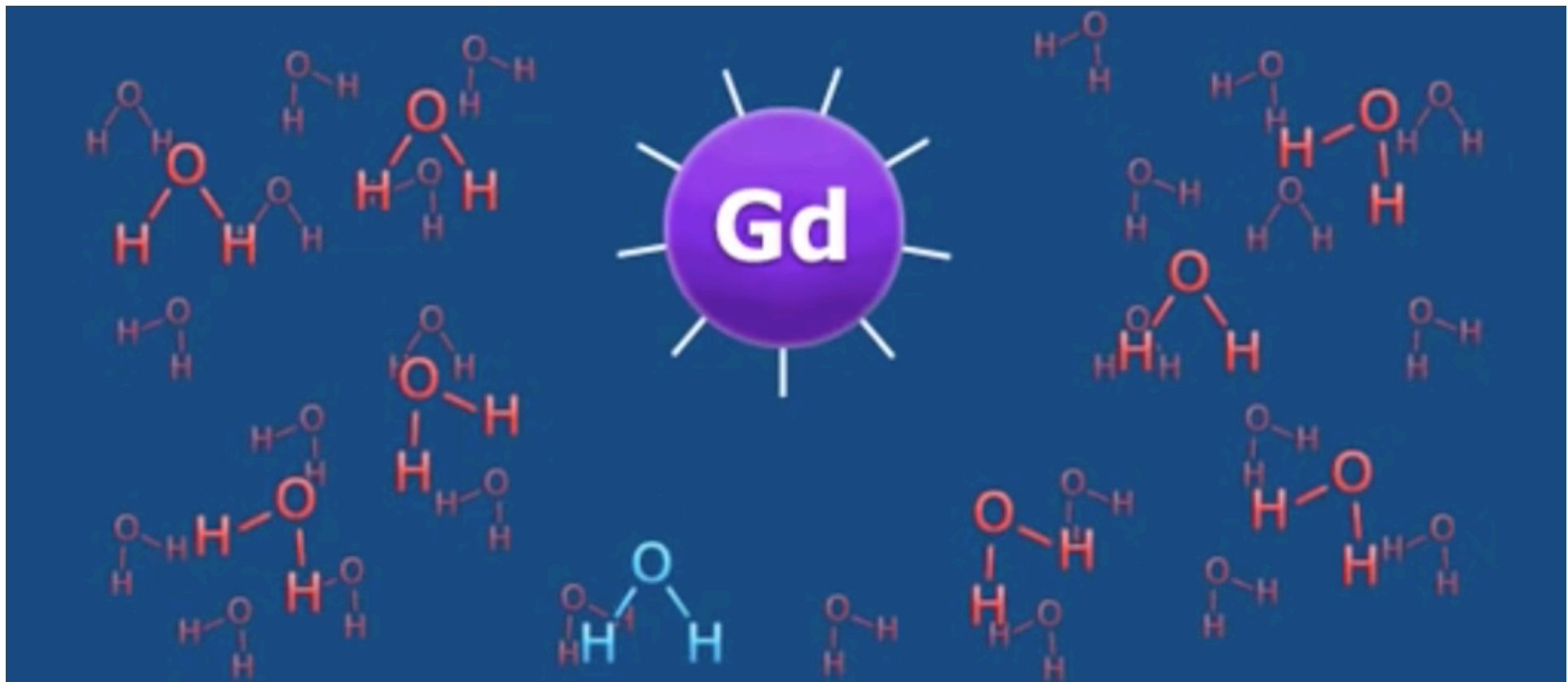
relaxivité

- La molécule d'H₂O liée au Gd subit la relaxation



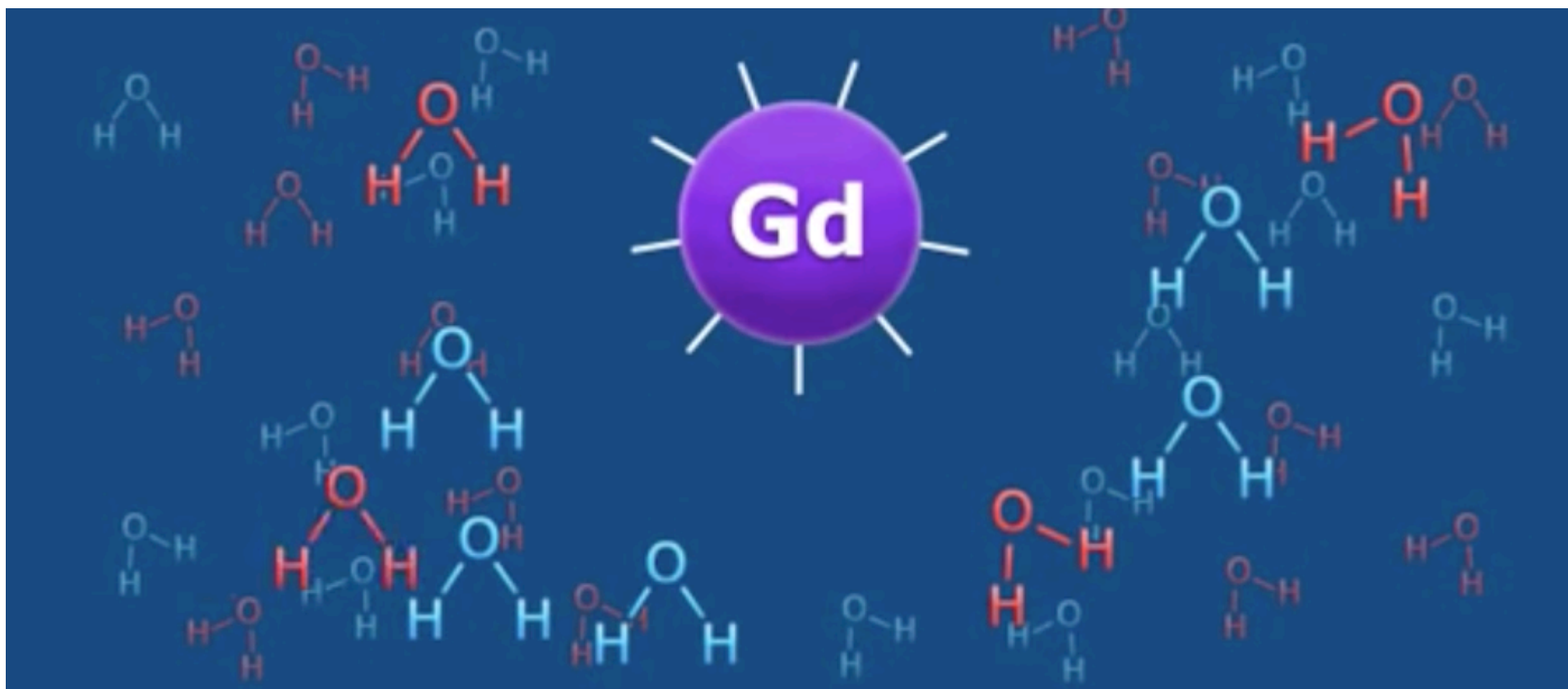
relaxivité

- La molécule d'H₂O liée au Gd subit la relaxation



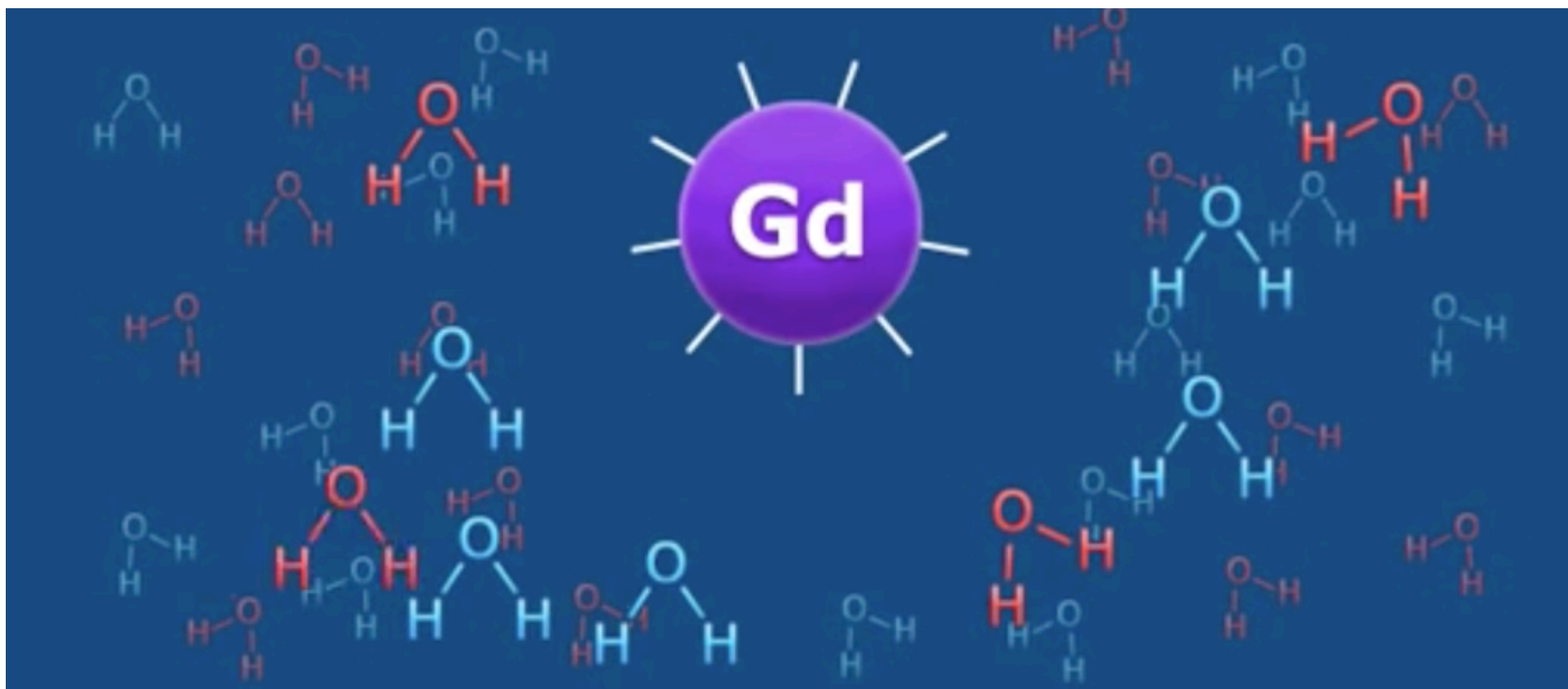
relaxivité

- H_2O lié au métal (Gd) + H_2O échangeant rapidement (échange chimique) - (10^6 échanges /s)

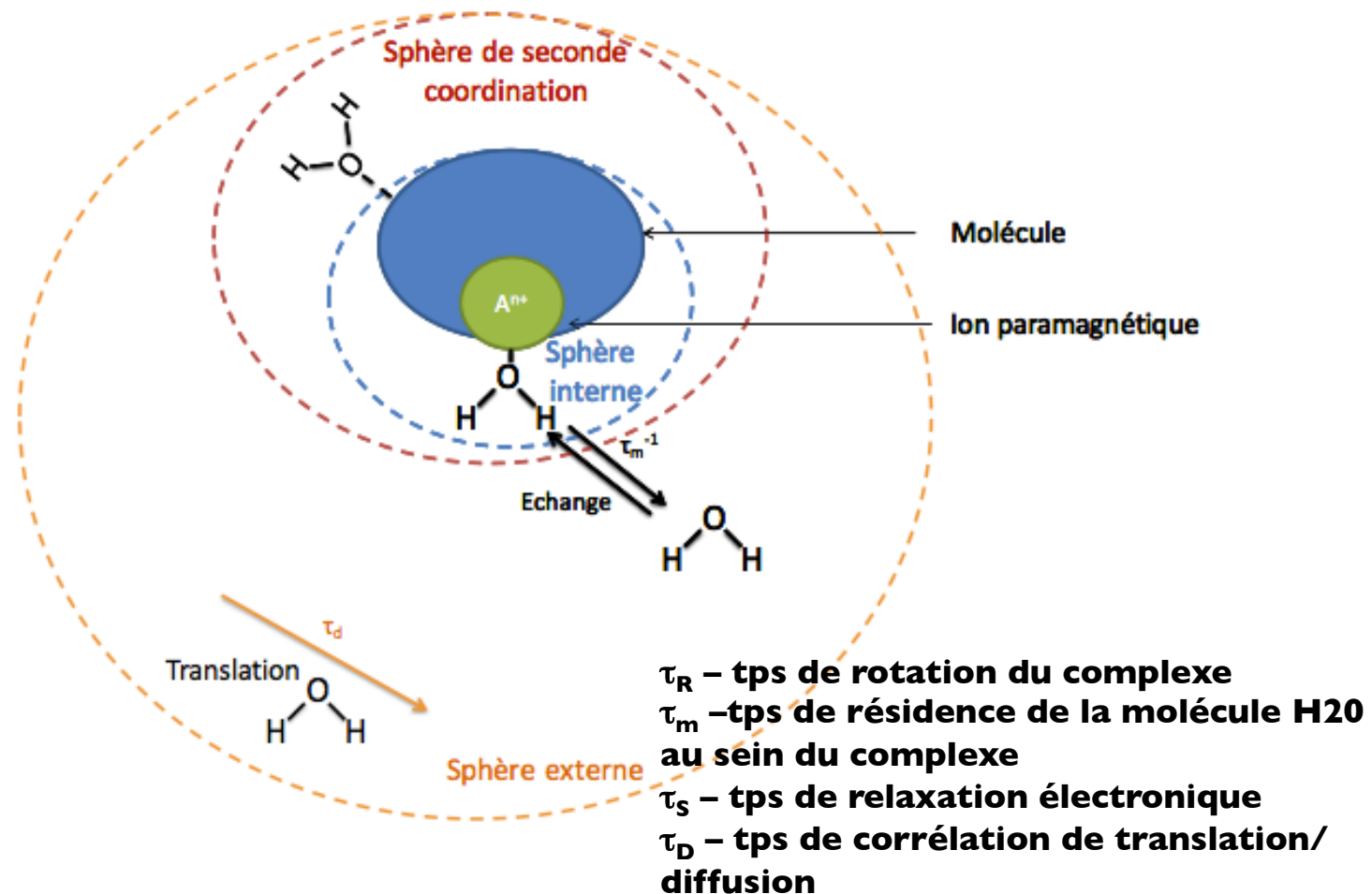


relaxivité

- entraînant la relaxation catalytique d' une grande partie de l'eau environnante
- Détection du Gd en concentration beaucoup plus faible que l' H_2O (μM vs M)



Mode d'action des agents paramagnétiques – théorie SBM



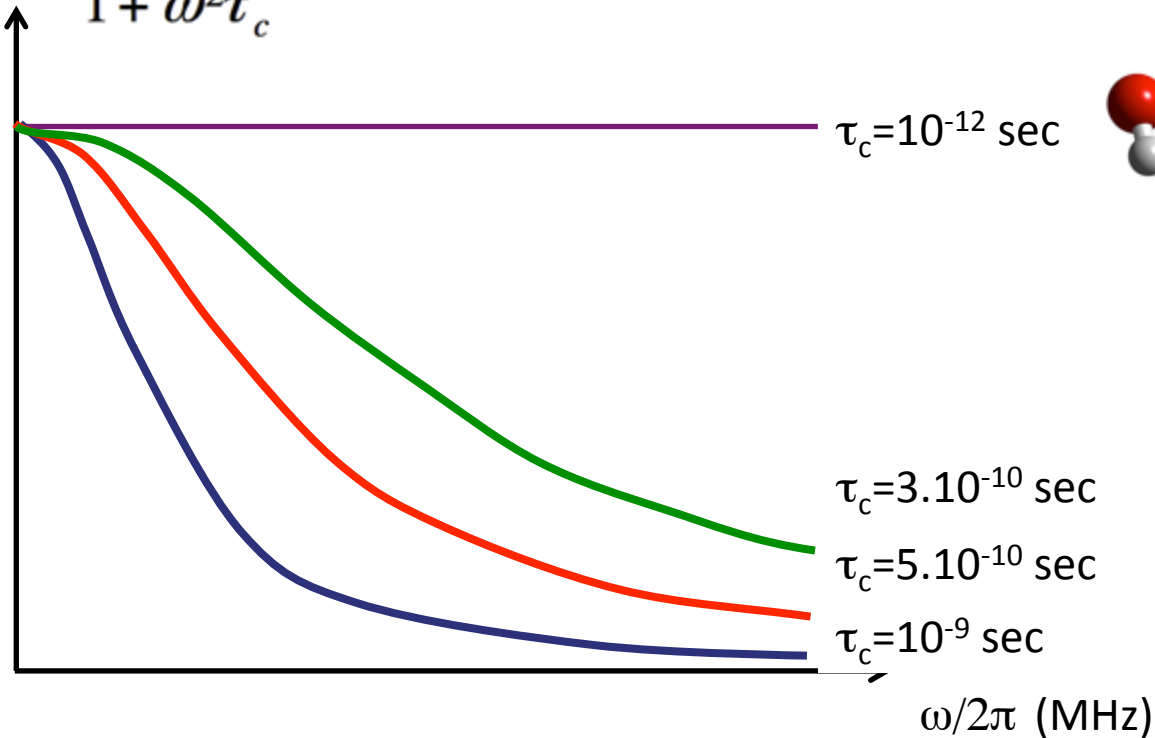
[1] : Solomon, I., Physical Review, 1955. **99**(2): p. 559-559., [2] : Bloembergen, N., E.M. Purcell, and R.V. Pound, Physical Review, 1948. **73**(7): p. 679-679. [3] : Freed, J.H., The Journal of Chemical Physics, 1978. **68**(9): p. 4034-4037.

Densité spectrale normalisée

quantifie l'efficacité du mécanisme de relaxation :

$$J(\omega) = \int_0^{\infty} \overline{b(t)b(0)} \exp(-i\omega t) dt$$

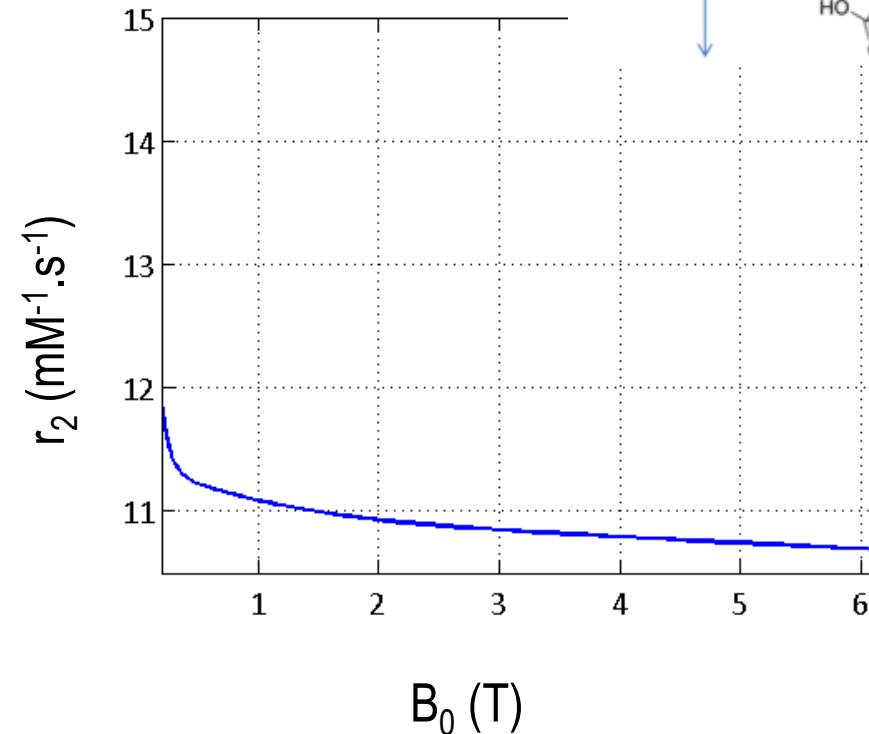
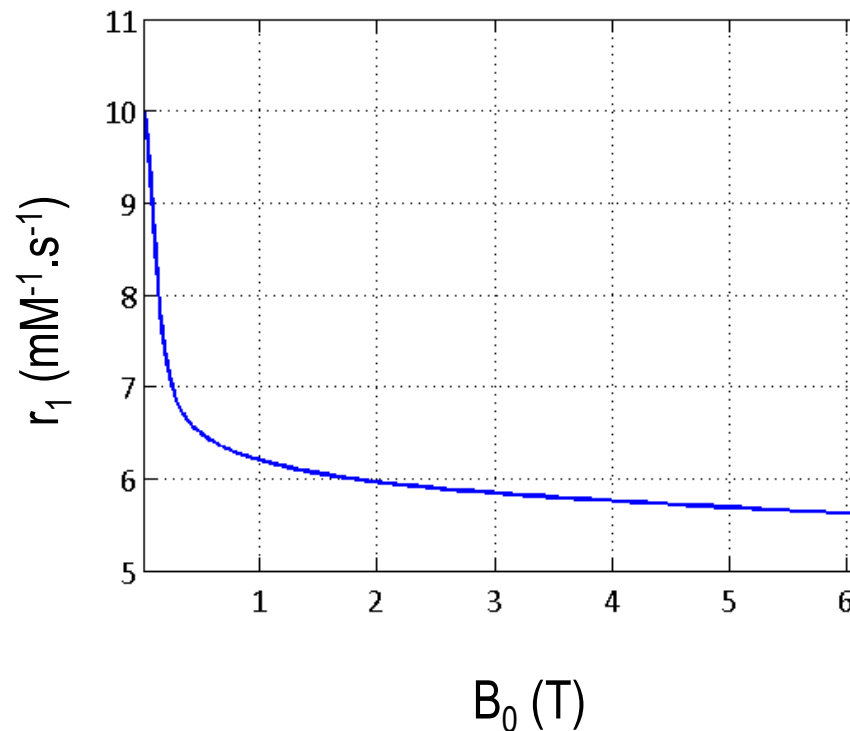
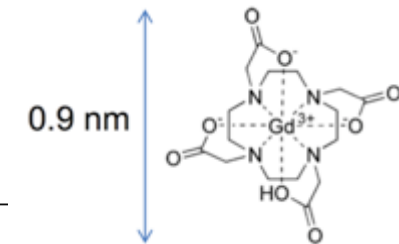
$$\tilde{J}(\omega) = \frac{2\tau_c}{1 + \omega^2\tau_c^2}$$



profiles “Nuclear Magnetic Relaxation Dispersion”

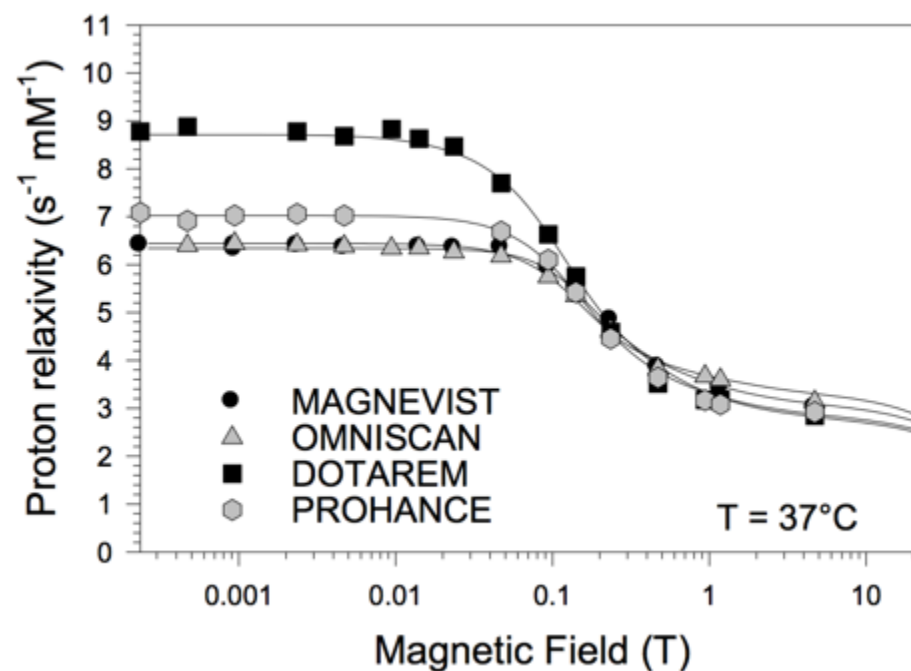
$$R_i = R_{i0} + r_i [AC]$$

Chelates de gadolinium



NMRD Profile

Type de chélate	Gd-DOTA	Gd-BT-D03A	Gd-DTPA	Gd-BOPTA	Gd-DTPA-BMA	Gd-HP-D03A
Nom générique	Gadotérate de méglumine	Gadobutrol	Gadopentate de diméglumine	Gadobenate de diméglumine	Gadodiamide	Gadotéridol
Nom commercial	Dotarem®	Gadovist®	Magnevist®	Multihance®	Omniscan®	Prohance®
Structure chimique	Macrocyclique	Macrocyclique	Linéaire		Linéaire	Macrocyclique
Ionicité	Ionique	Non ionique	Ionique		Non ionique	Non ionique



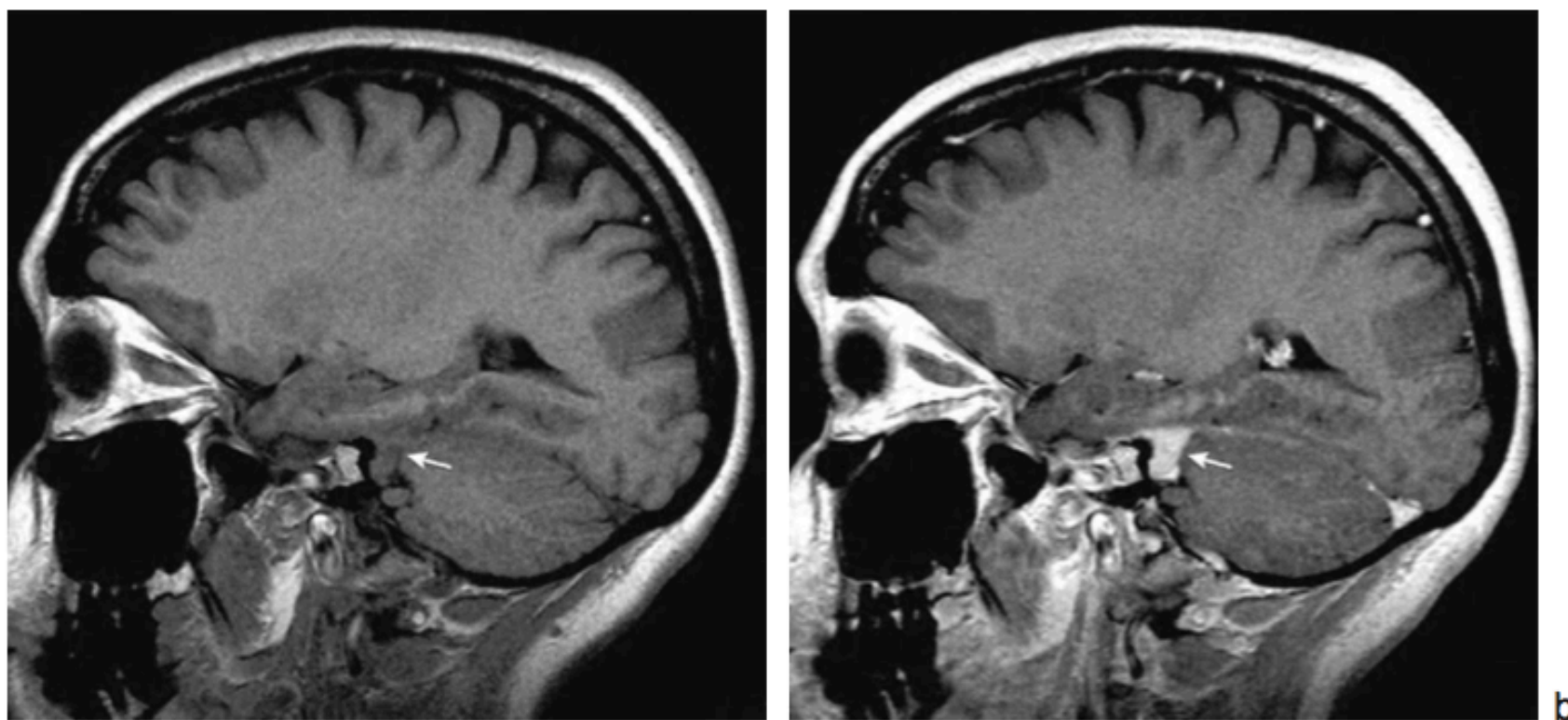
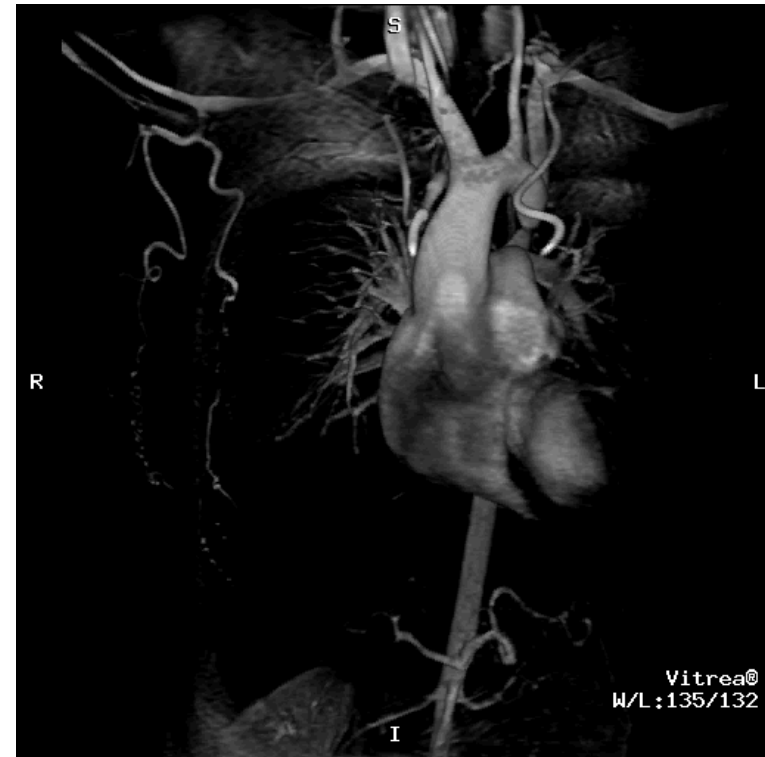
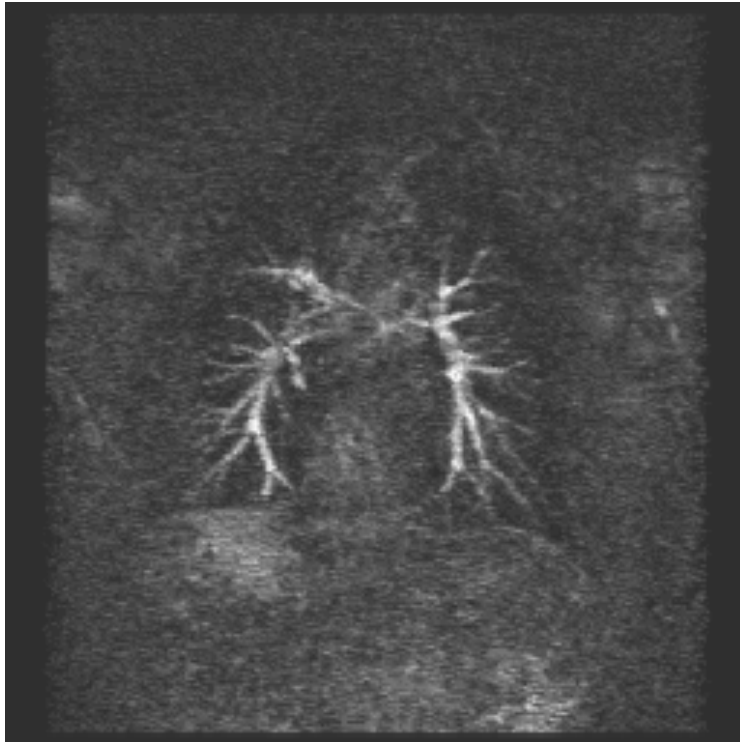


Fig. 5-32. Exemple d'utilisation du gadolinium dans le cadre de l'exploration d'une lésion cérébrale. Méningiome de l'angle ponto-cérébelleux gauche (*flèche*), bien mis en évidence après injection de gadolinium (b) par rapport à la série réalisée sans injection, sur ces coupes sagittales en pondération T1.

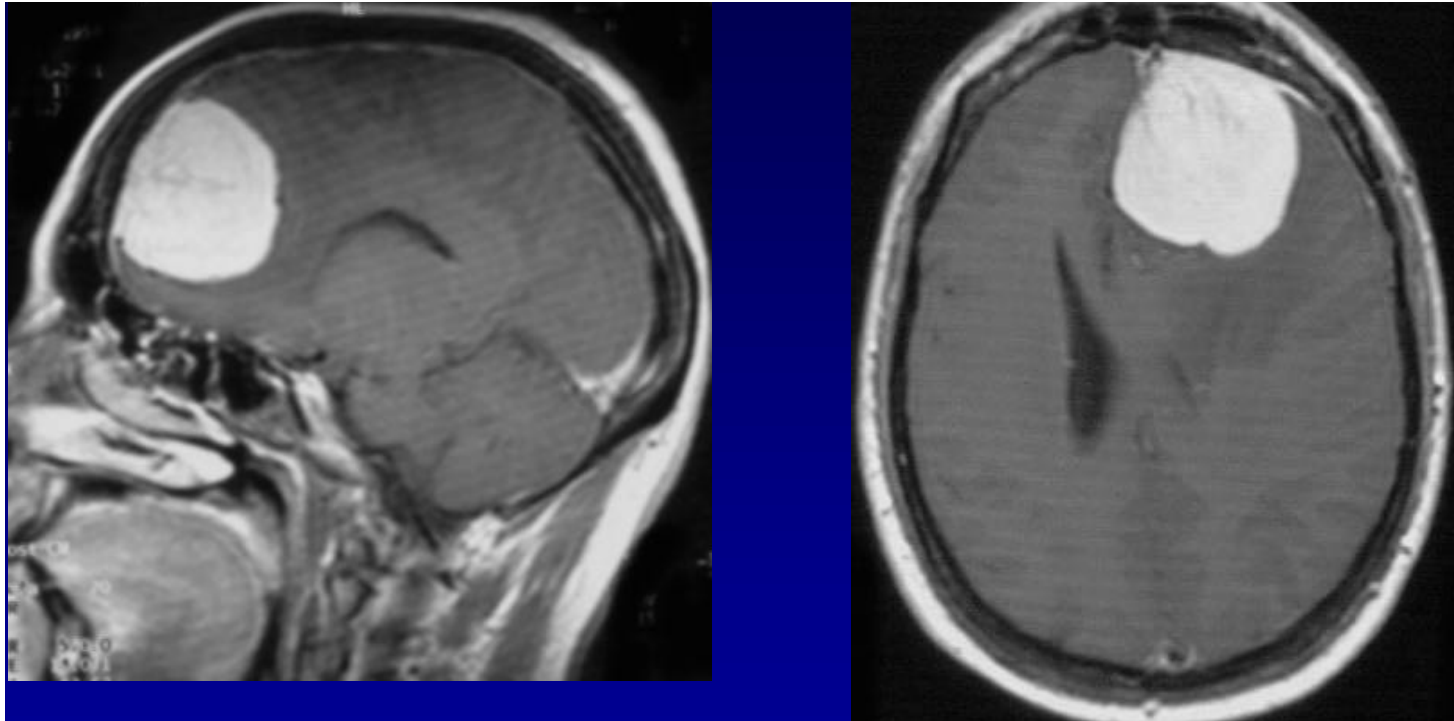
Sténose



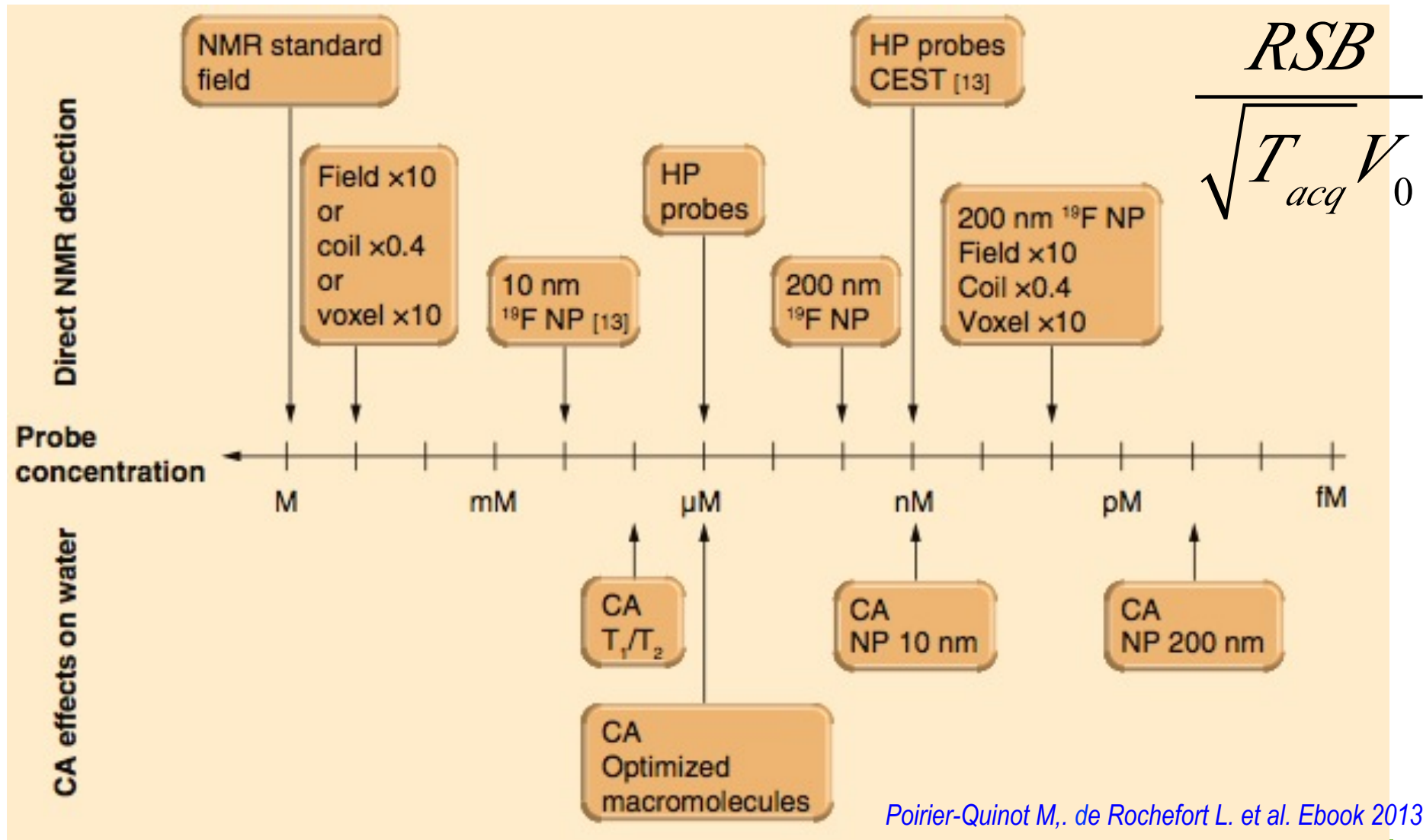
anévrisme



Lesion sans BHE méningiome



Sensibilité en RMN dans le panorama de l'imagerie médicale



Poirier-Quinot M., de Rochefort L. et al. Ebook 2013

Comment améliorer la relaxivité: Agent macro moléculaire

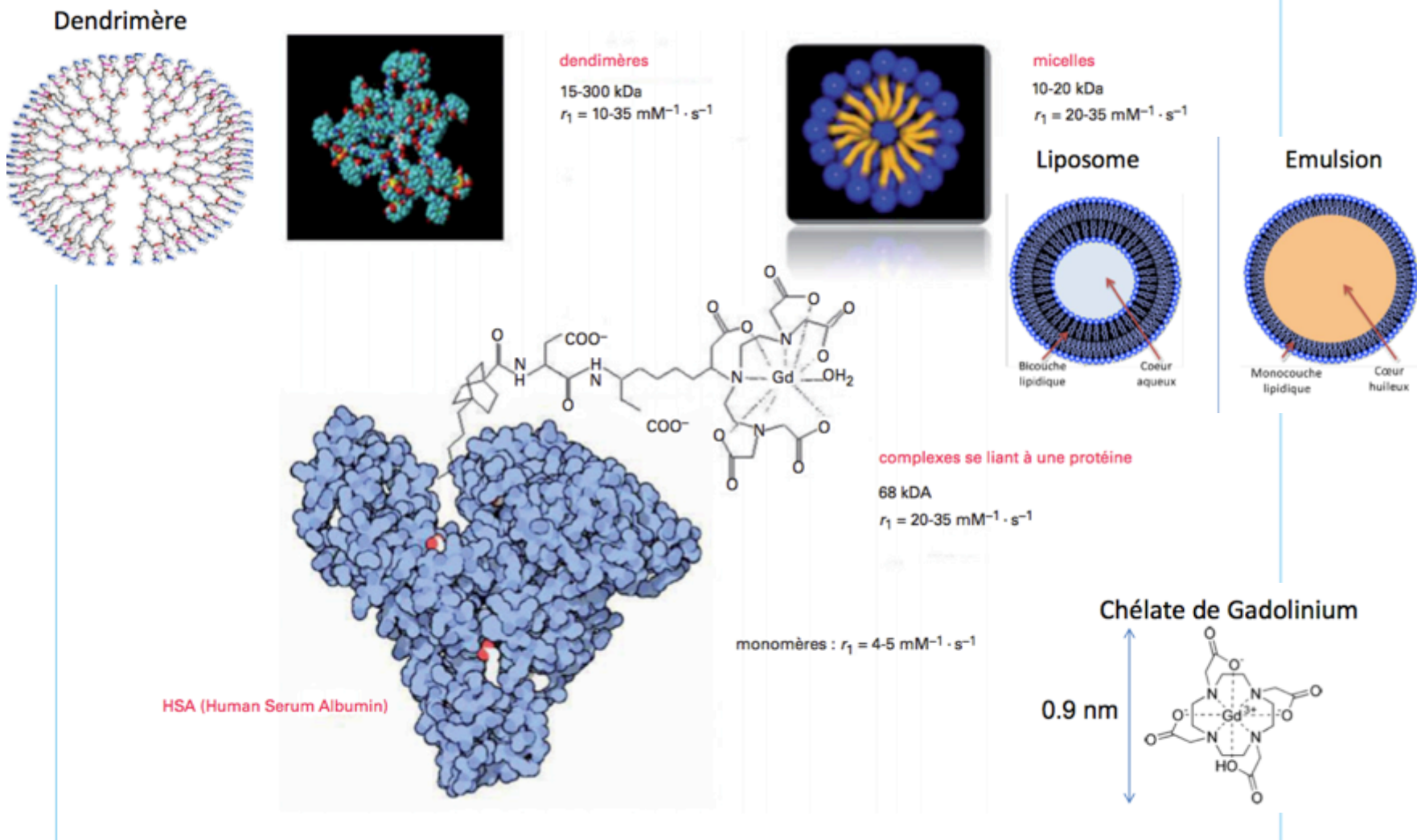
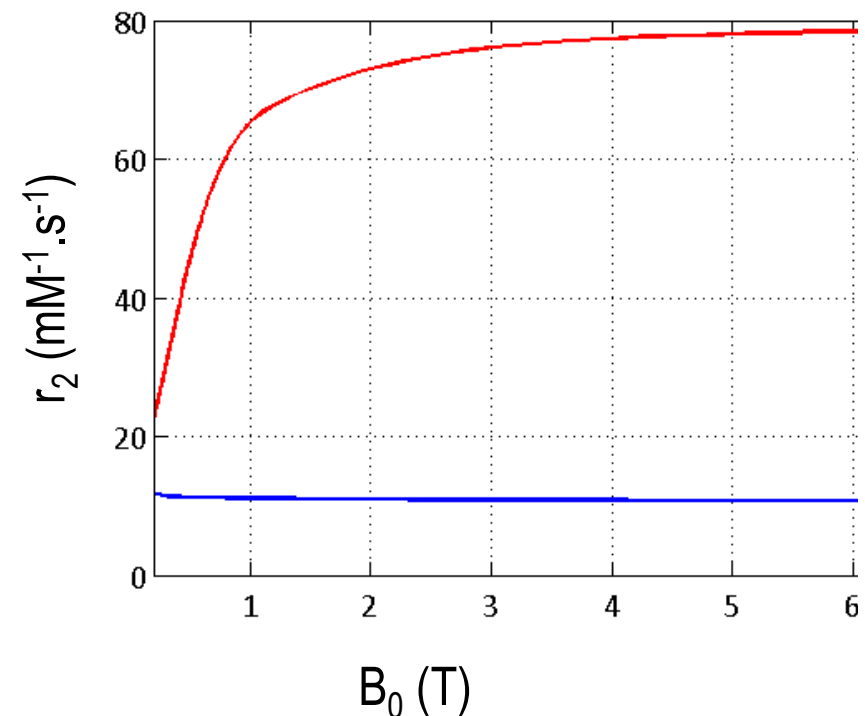
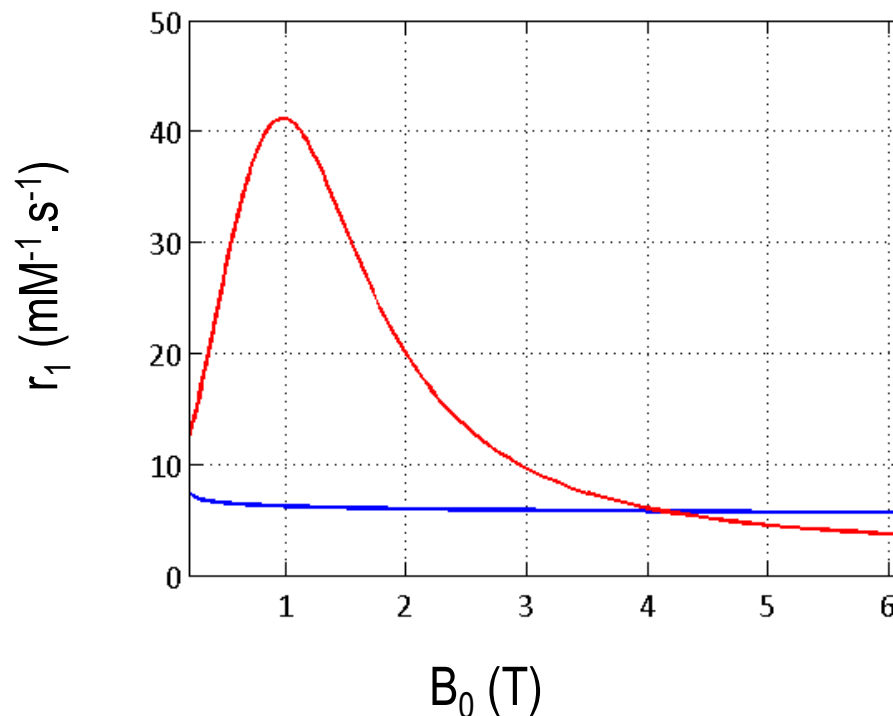
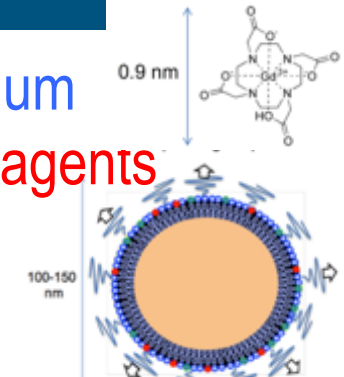


Figure 12 - Augmentation de la relaxivité avec la masse moléculaire

profiles “Nuclear Magnetic Relaxation Dispersion”

$$R_i = R_{i0} + r_i [AC]$$

Chelates de gadolinium
Macromolecular Gd agents



plan

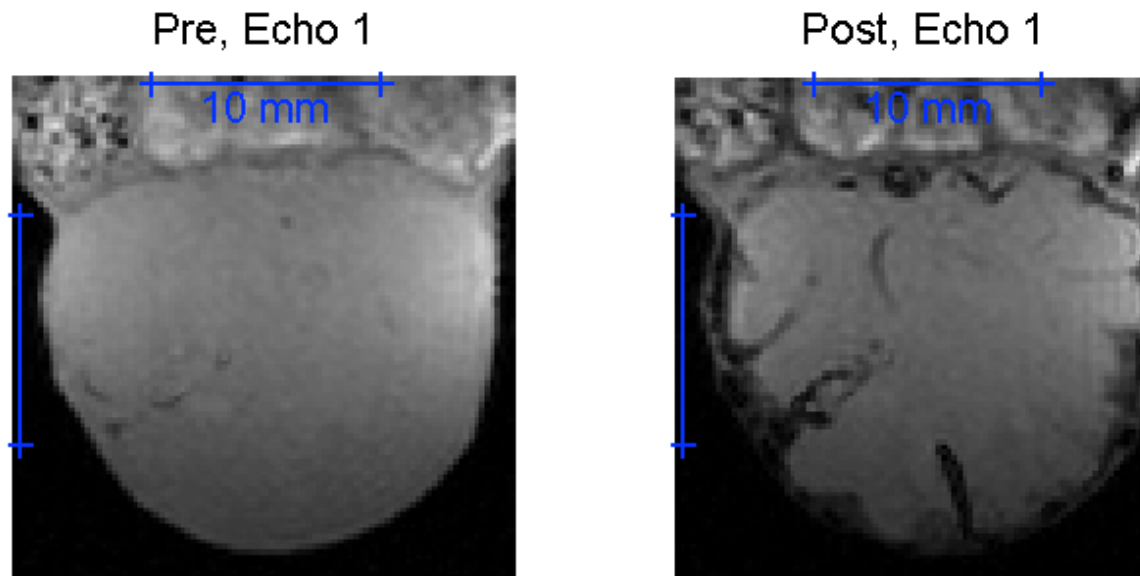
- Mécanisme de relaxation
- Agents paramagnétiques
- **Agents super paramagnétiques**
- Biodistribution et mécanisme de contraste
- Agents de contraste en imagerie moléculaire
- Agents biomodaux
- Les autres approches et autres agents de contraste

Agents de contraste paramagnétiques T_2 ,

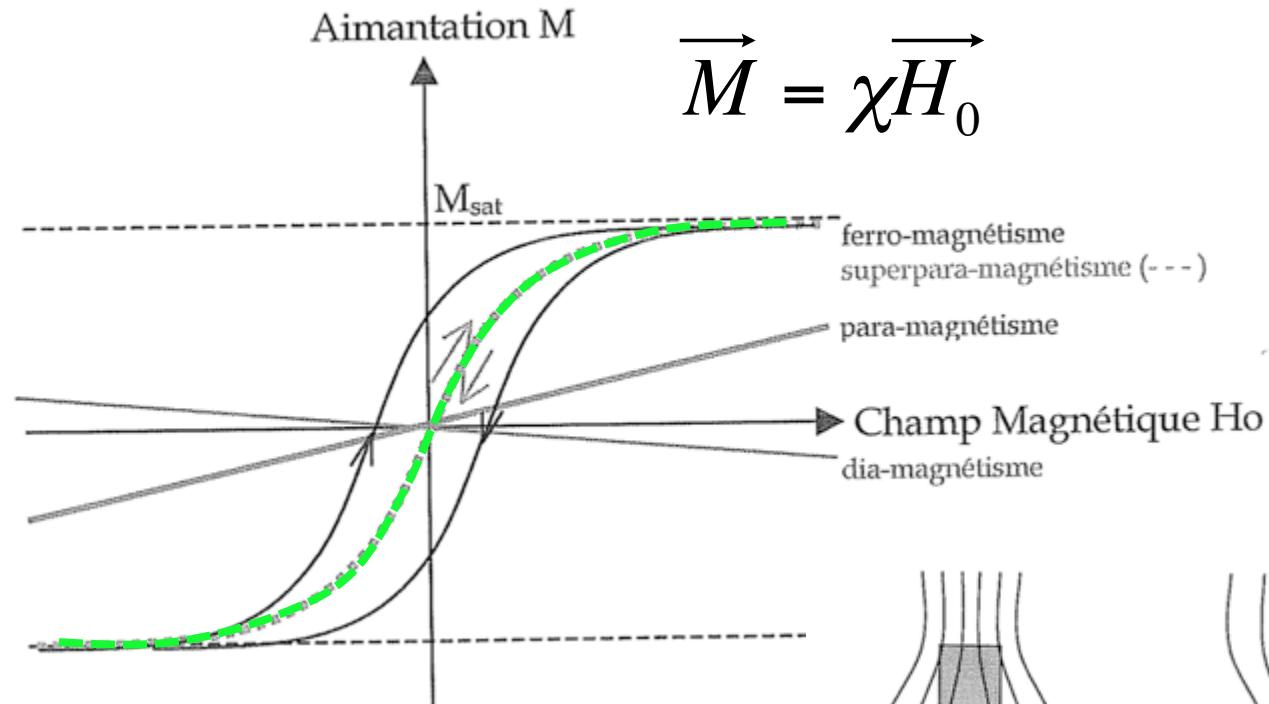
T_2^*

Superparamagnetic agent - iron oxide nanoparticles (IONPs)

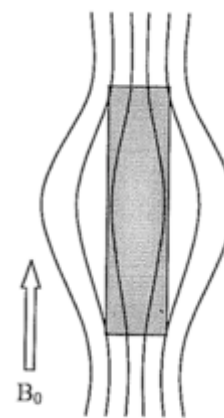
- $r_1/r_2 \ll 1$
- Affecte principalement T_2
- → contraste negative sur des images pondérées T_2 - or T_2^*



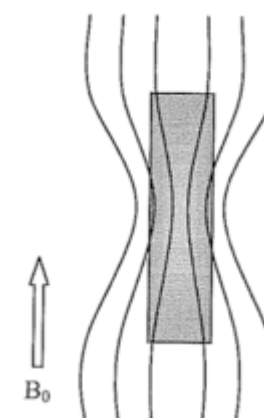
Comportement magnétique de la matière



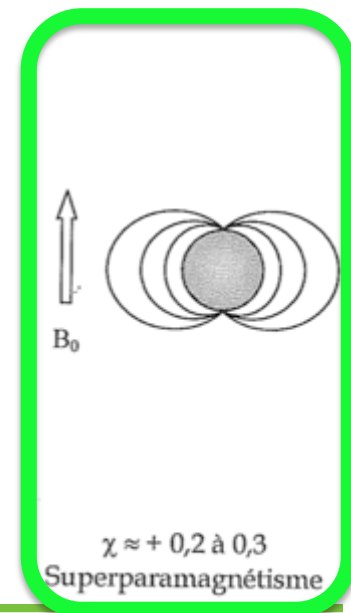
Diamagnétisme: $\chi < 0$,
Paramagnétisme: $\chi > 0$
Super paramagnétisme



$\chi \approx -10^{-6}$
Diamagnétisme



$\chi \approx +10^{-5} \text{ à } 10^{-3}$
Paramagnétisme

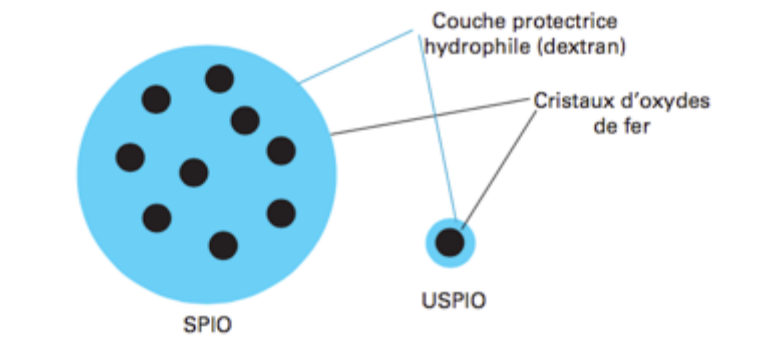


$\chi \approx +0,2 \text{ à } 0,3$
Superparamagnétisme

Agents superparamagnétiques: SPIO, USPIO

Des agents superparamagnétiques sont présents sur le marché et peuvent être classés suivant leur taille :

- les SPIO (*Super Paramagnetic Iron Oxide*) - taille > 50 nm (> 150 nm, mode d'administration peut être oral)
- les USPIO (*Ultrasmall Super Paramagnetic Iron Oxide*) - taille < 50 nm, mode d'administration est par voie intraveineuse
- les MPIO (*Micron-sized Iron Oxide Particules*) - taille se situe entre 10 et 30 nm.



Agents superparamagnétiques: SPIO, USPIO

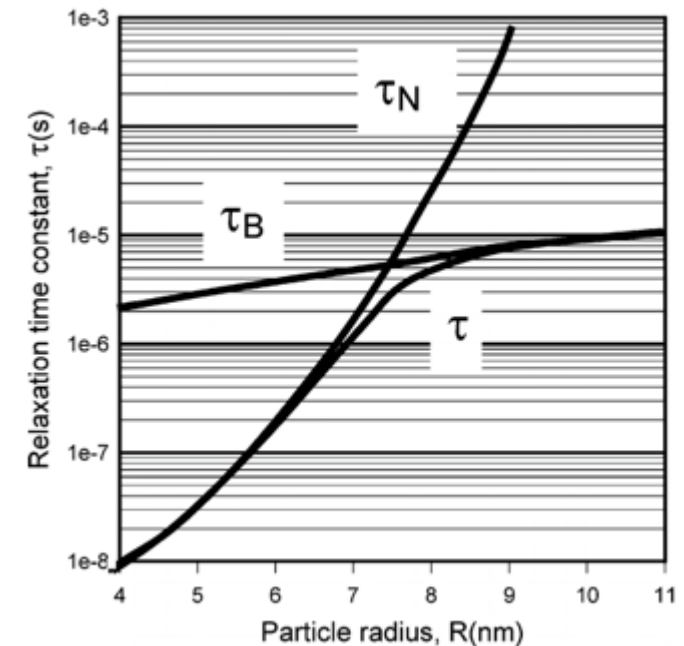
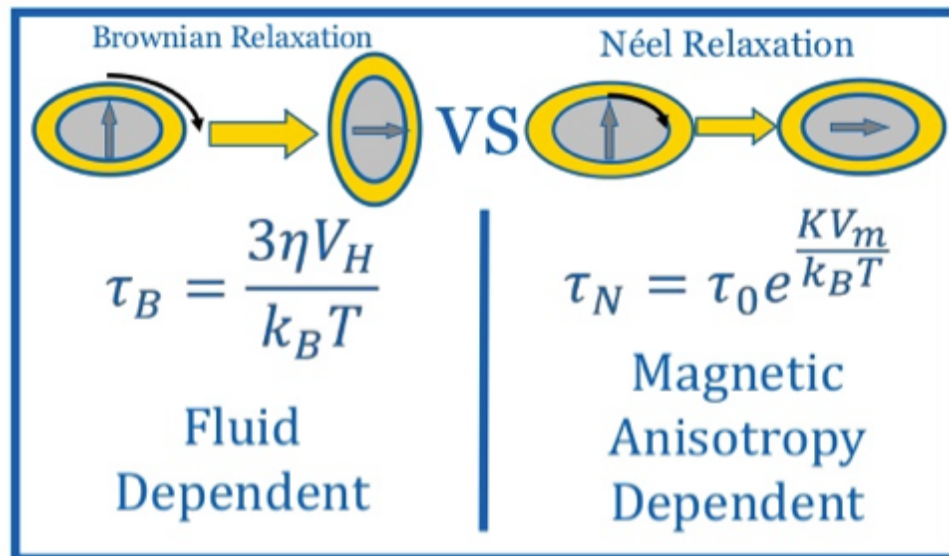
Tableau 2 – Agents de contraste commerciaux à base d'oxyde de fer

Nom commercial	Laboratoire	Diamètre hydrodynamique (nm)	Type de particules	Biodistribution	Relaxivité r_2 (L·mmol ⁻¹ ·s ⁻¹)
Lumirem®	Guerbet	300	SPIO	Gastro-intestinale	3,8
Endorem®	Guerbet	80-150	SPIO	Foie	107
Resovist®	Schering	62	SPIO	Foie	197
Sinerem®	Guerbet	20-40	USPIO	Ganglions lymphatiques	53,1

USPIO

- Monocristal de diamètres ~ 3 et 10 nm
 - Mono domaine ferrimagnétique, moment magnétique:
 $10^4 \mu_B$
 - Sources de fluctuations d'orientation:

$$\mu_B = 9,273 \cdot 10^{-24} \text{ Am}^2$$



relaxivité

r2: couplage dipolaire

interaction dipolaire – super spin de la particule et ^1H (augmentation de r1 et r2)

relaxation de ^1H du à la diffusion des ^1H proche de la particule

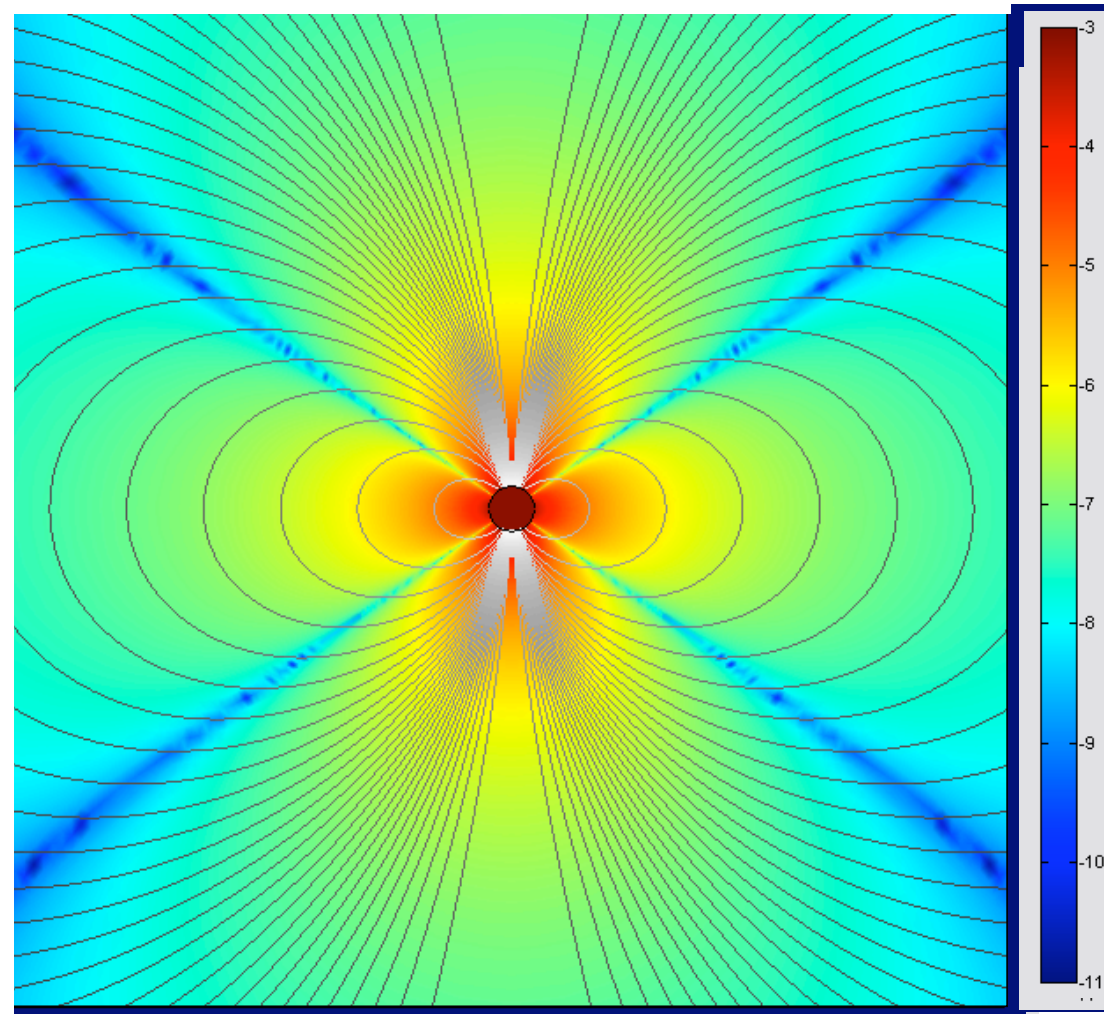
r2*: effet susceptibilité

Effet à plus longue distance du centre magnétique dépend de la

- - compartimentalisation,
- - séquence
- - agrégation

Relaxivité - effet susceptibilité

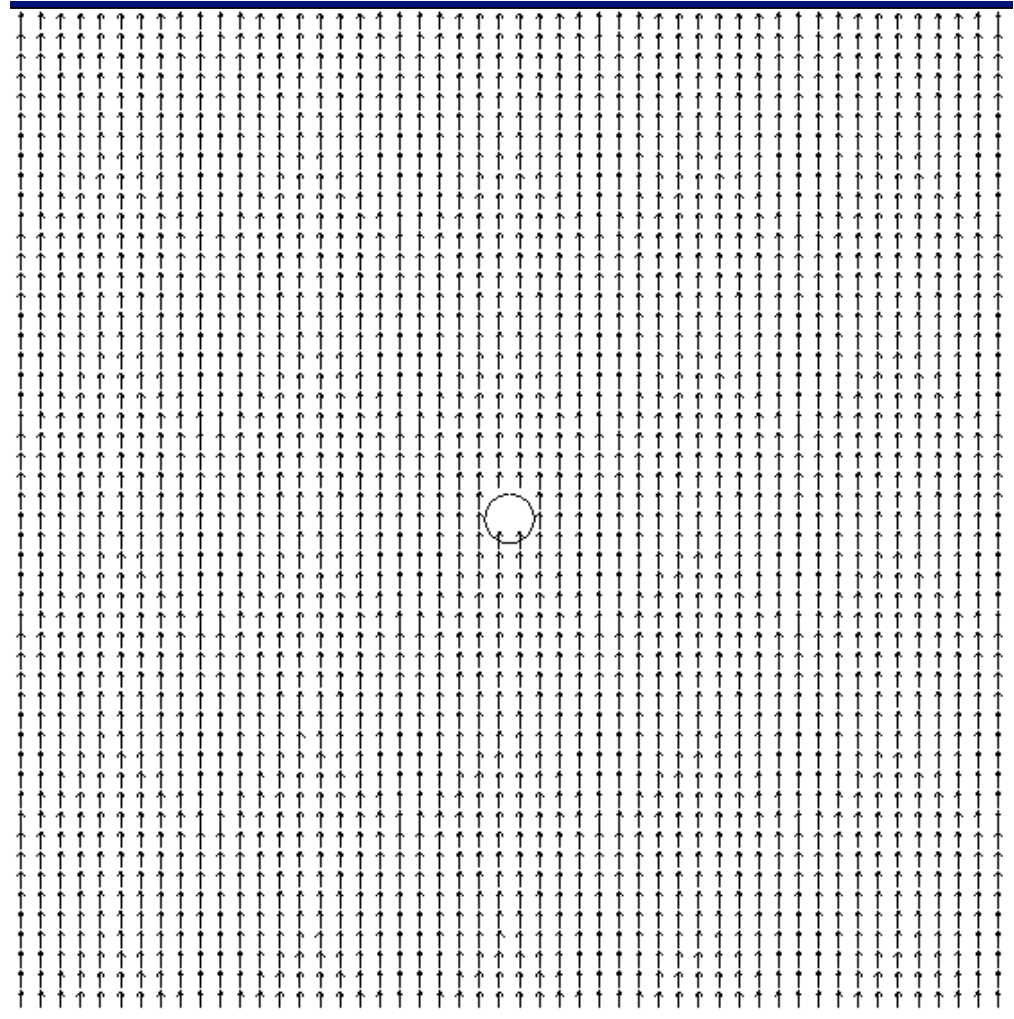
Cell diameter $\sim 10\mu\text{m}$
 Iron load – 5 pg
 Dipole moment:
 $m=5 \cdot 10^{-12} \text{ A}\cdot\text{m}^2$



Relaxivité - effet susceptibilité

At $t=0\text{ms}$

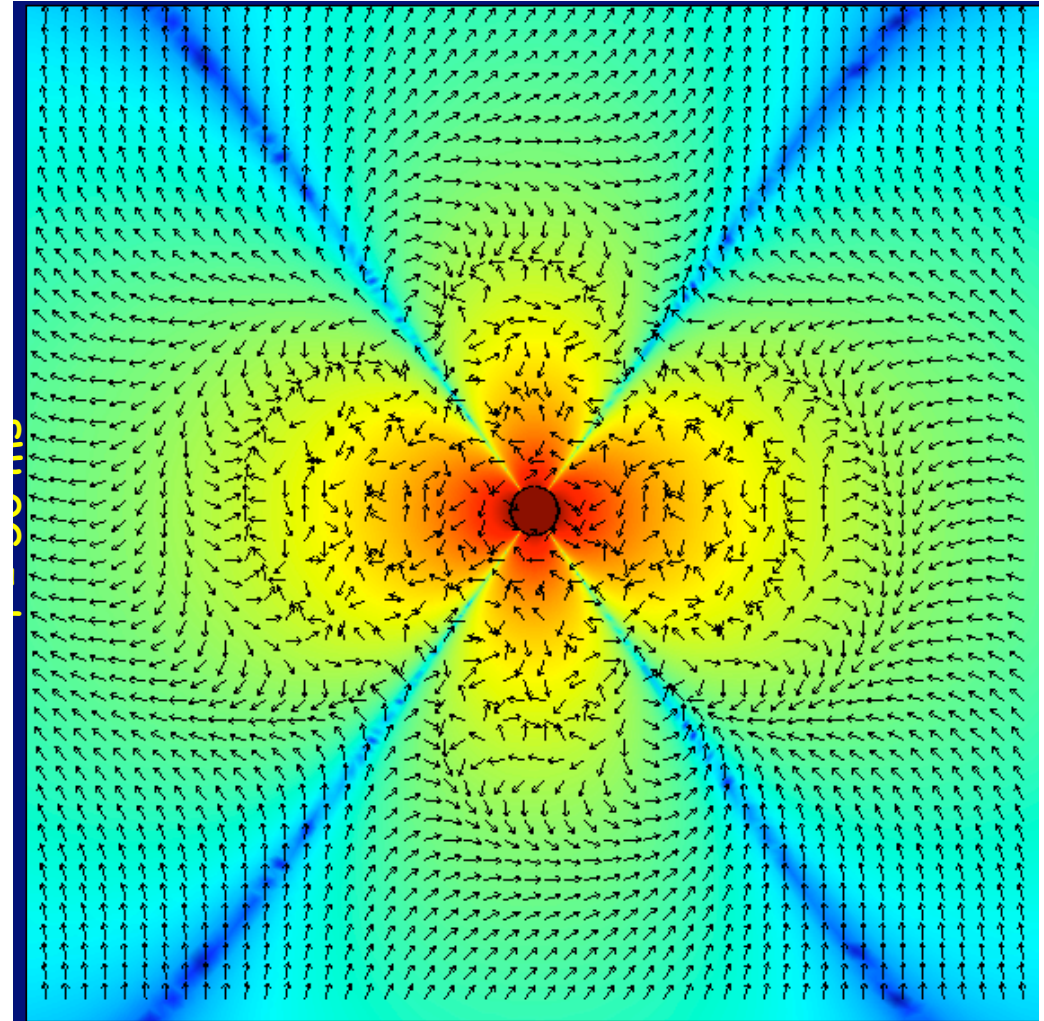
Cell diameter $\sim 10\mu\text{m}$
 Iron load – 5 pg
 Dipole moment:
 $m=5 \cdot 10^{-12} \text{ A}\cdot\text{m}^2$



Relaxivité - effet susceptibilité

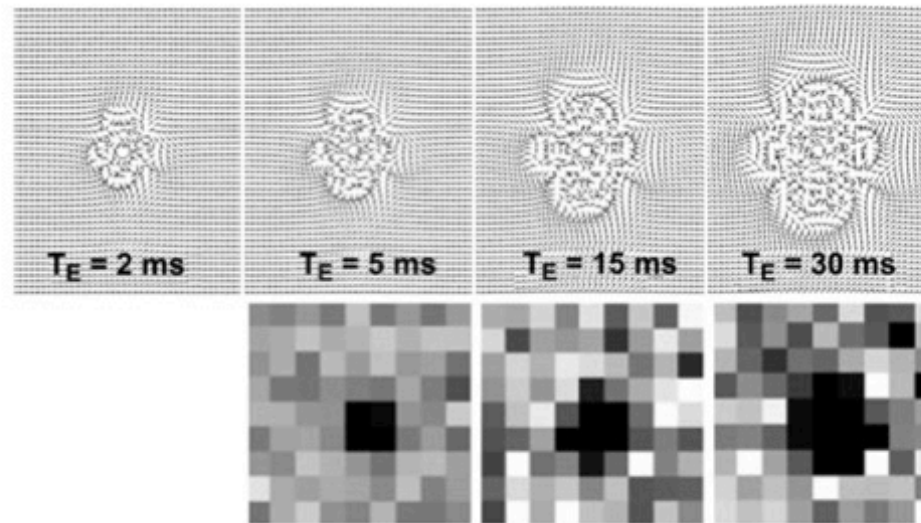
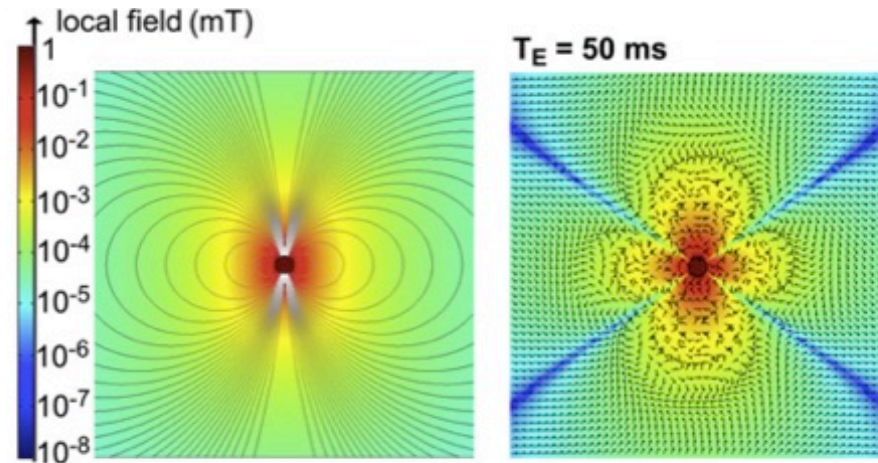
At $t=50\text{ms}$

Cell diameter $\sim 10\mu\text{m}$
 Iron load – 5 pg
 Dipole moment:
 $m=5 \cdot 10^{-12} \text{ A}\cdot\text{m}^2$



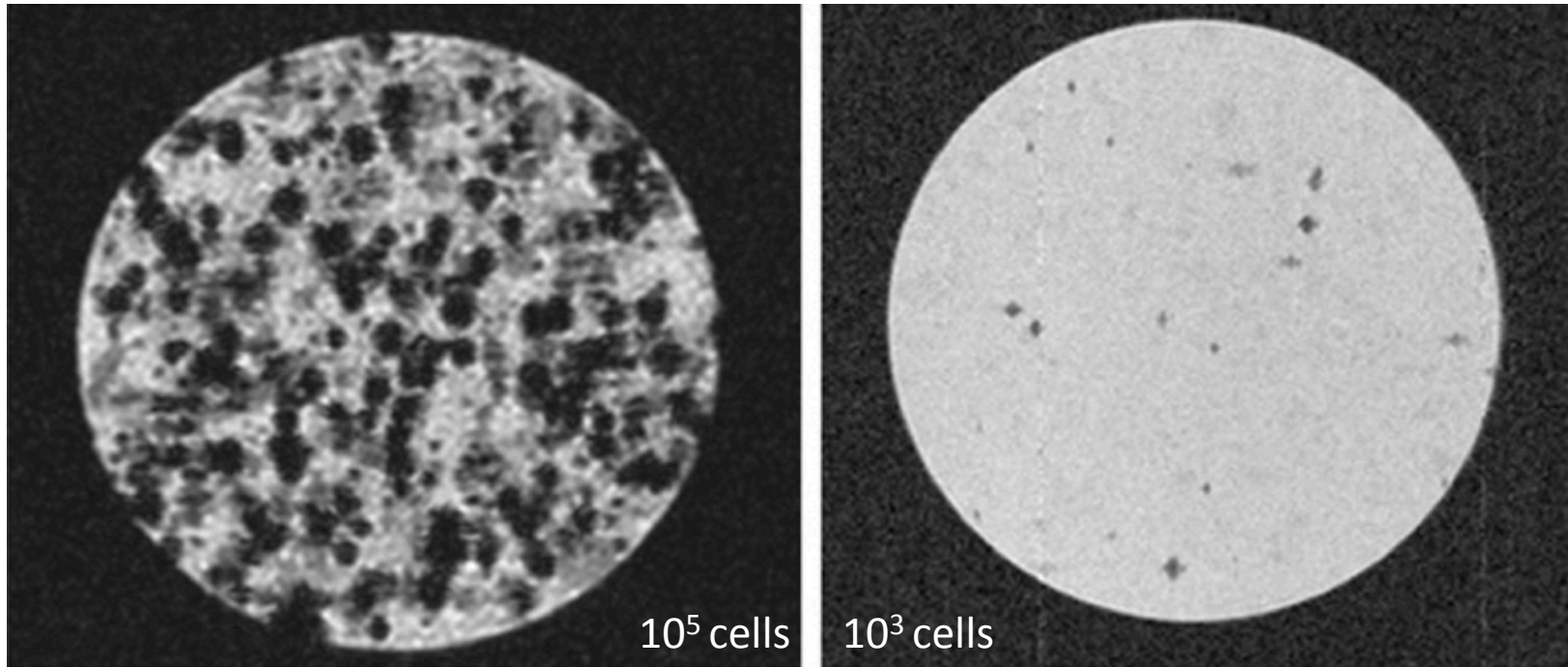
USPIO MRI detection – echo time effect

Cell diameter $\sim 10\mu\text{m}$
 Iron load – 5 pg
 Dipole moment:
 $m=5 \cdot 10^{-12} \text{ A} \cdot \text{m}^2$



Wilhelm et al. 2008

USPIO MRI detection

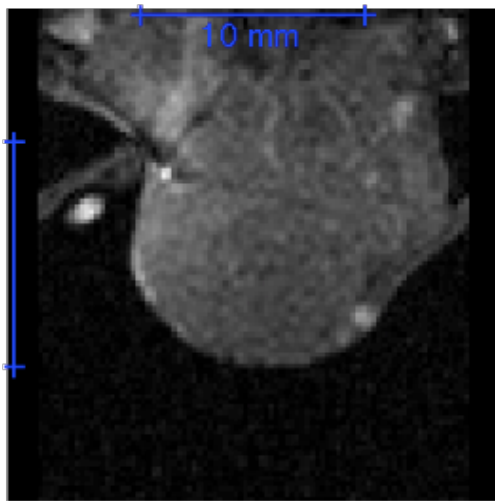


Gradient echo MR images (9.4 T) of agarose phantoms (iron mass per cell = 2.5 +/- 0.4 pg)

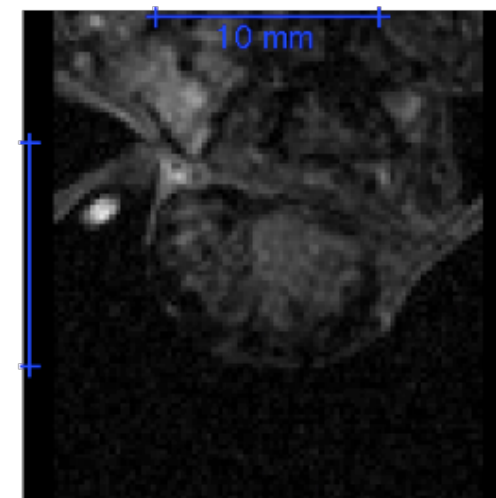
Wilhelm et al. 2008

Effet agent USPIO – quantification par la phase

Magnitude



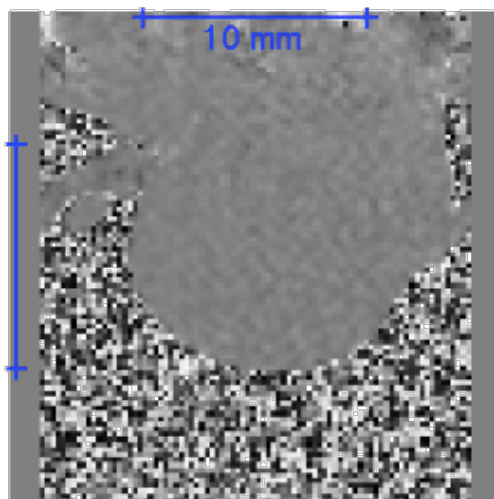
Magnitude



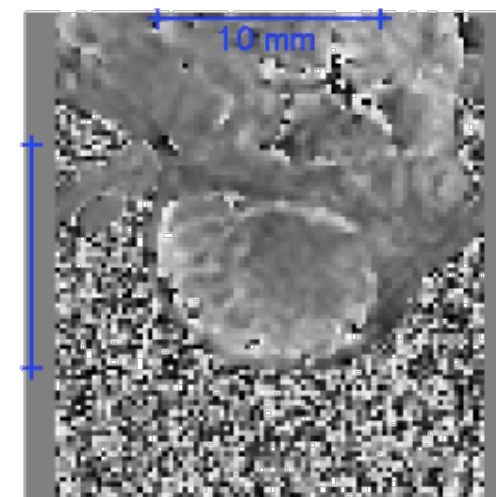
Gradient echo

Effet R2*

Phase



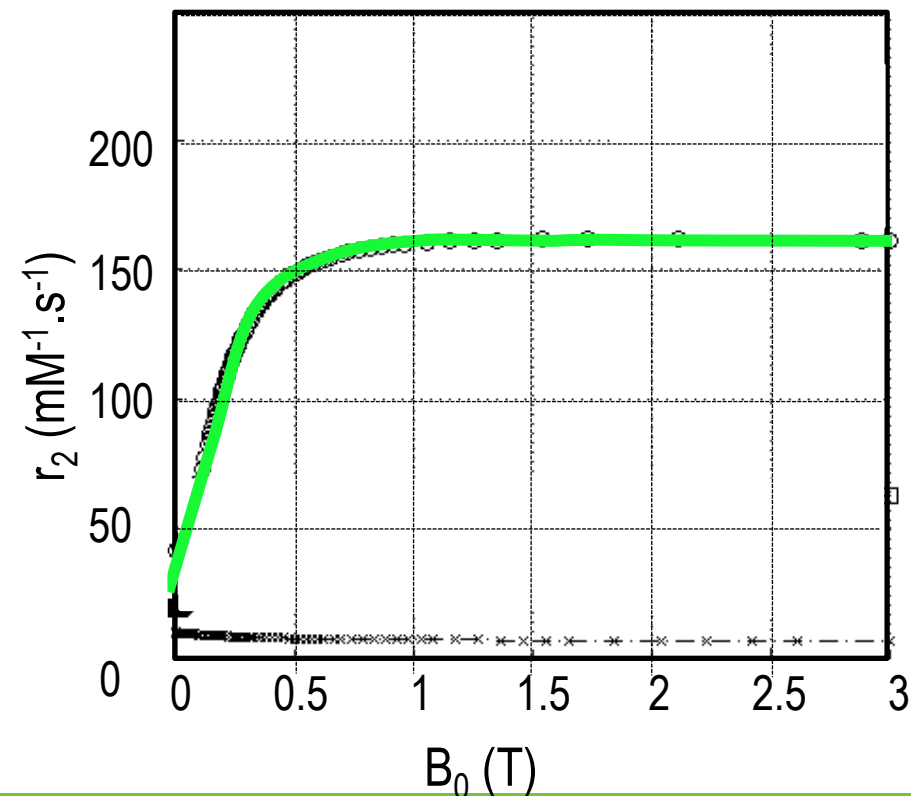
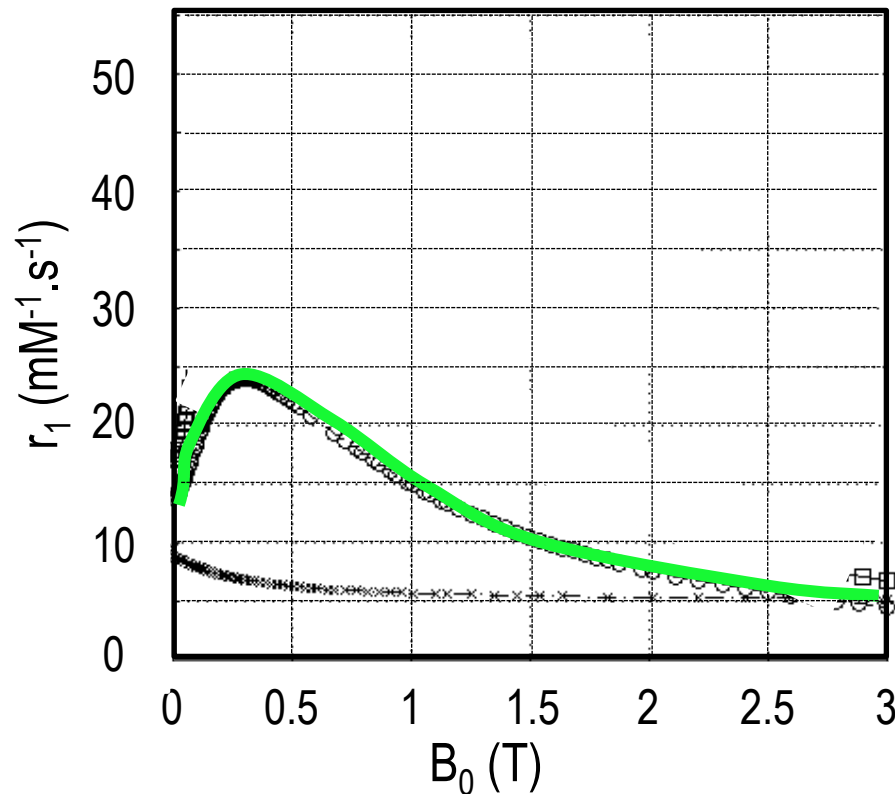
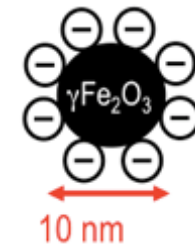
Phase



profiles “Nuclear Magnetic Relaxation Dispersion”

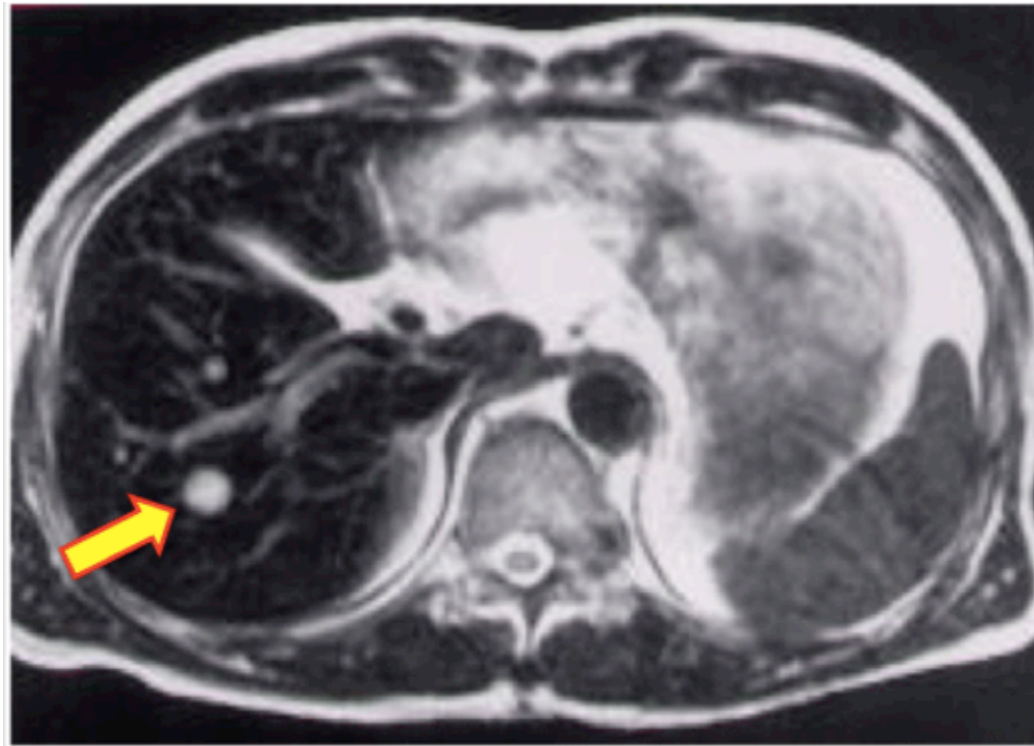
$$R_i = R_{i0} + r_i [AC]$$

USPIO



Agents superparamagnétiques: SPIO, USPIO

- Pharmacocinétique
 - Résorption macrophagique (foie, rate, ganglions)
 - Pas d'élimination rénale
 - Demi-vie plasmatique variable
 - 30 minutes pour les SPIO
 - 24 heures pour les USPIO
 - Capture hépatique rapide (cellules de Kupfer)
 - Élimination lente: 3 à 7 jours (dégradation lysosomiales)
 - Effet T2 prolongé
 - Effet T1 possible au cours des 5 premières minutes



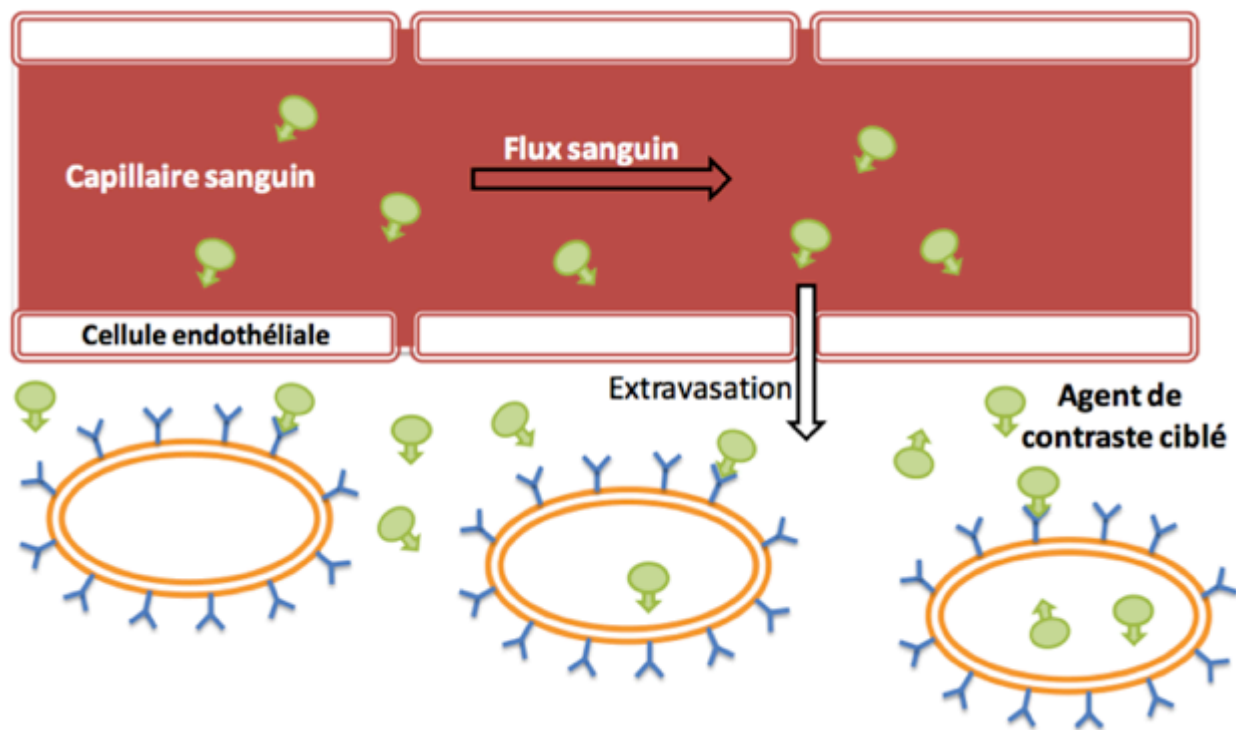
T2-weighted image obtained 30 minutes after administration of Ferridex®. Normally functioning liver becomes dark while lesions like this metastasis (arrow) remain bright.

Senéterre E, et al. Radiology 1996;

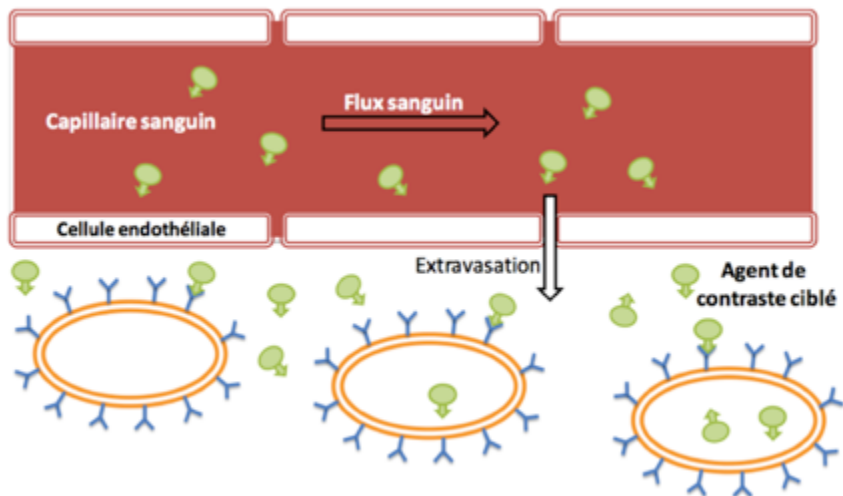
plan

- Mécanisme de contraste
- Agents paramagnétiques
- Agents super paramagnétiques
- **Biodistribution et mécanisme de contraste**
- Agents de contraste en imagerie moléculaire
- Agents biomodaux
- Les autres approches et autres agents de contraste

Biodistribution et relaxivité

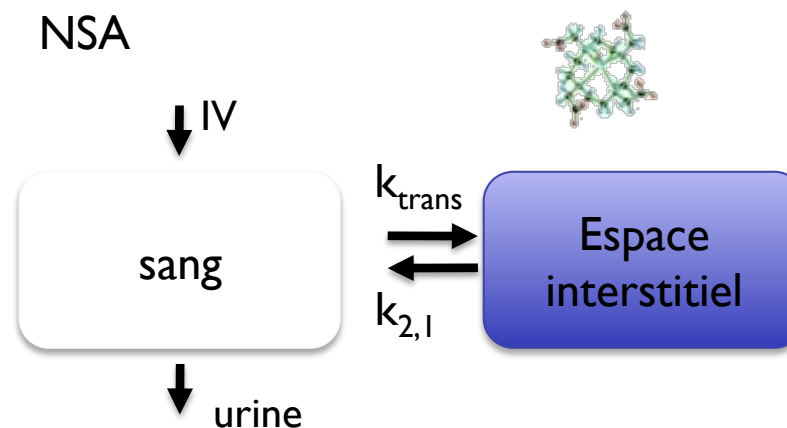


Biodistribution et relaxivité



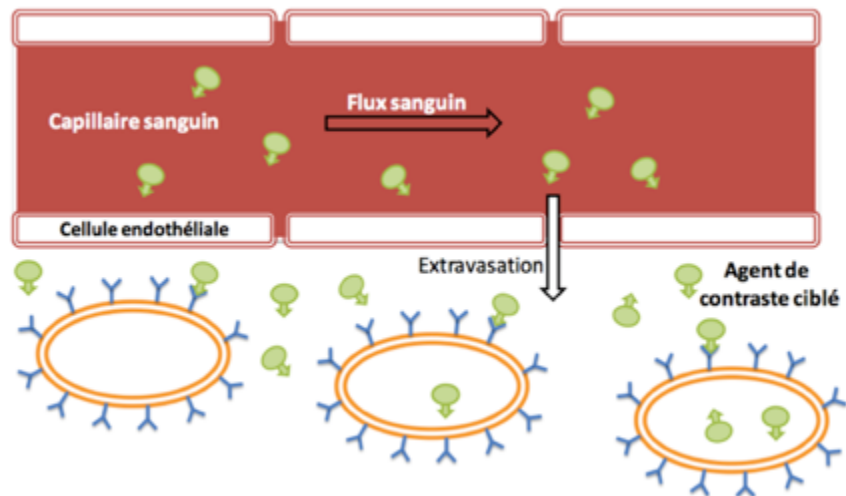
Perméabilité capillaire
Temps d'observation - équilibre

Non Specific Agent

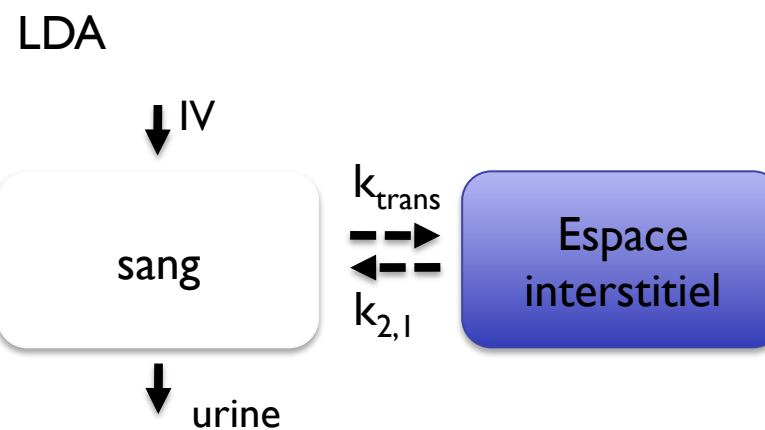


- **Excrétion rénale rapide**
- **Distribution interstitielle: extravasation rapide sauf BHE**

Biodistribution et relaxivité

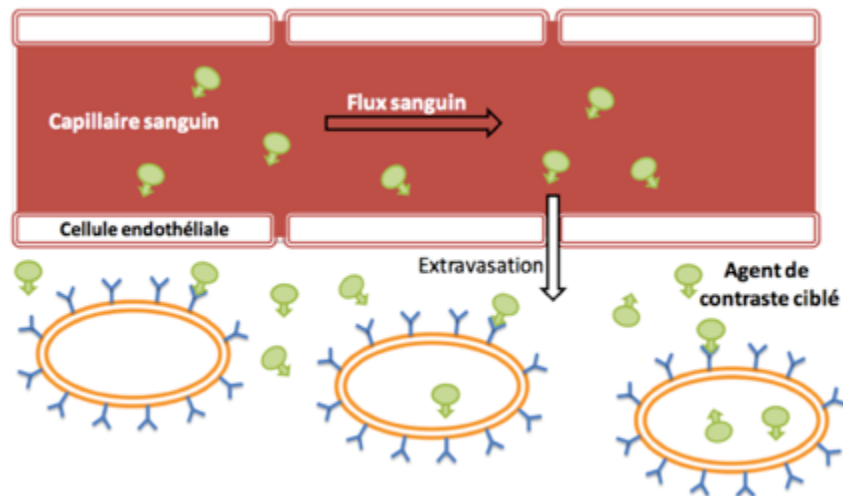


Low Diffusion Agent

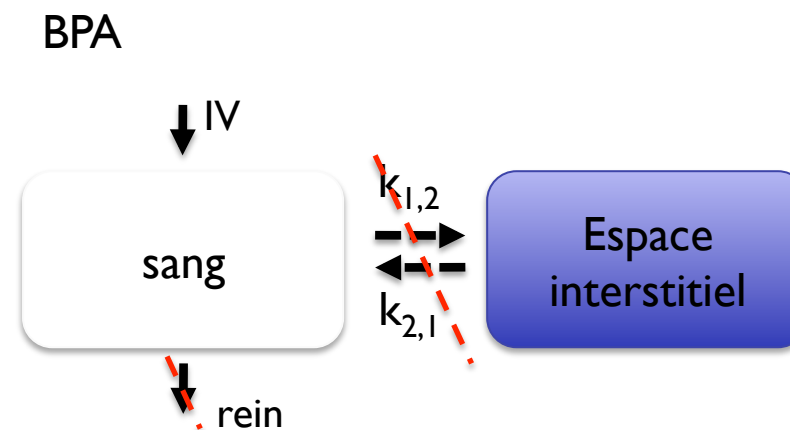


- **Excrétion rénale rapide**
- **Circulation : extravasation ralentie**

Biodistribution et relaxivité



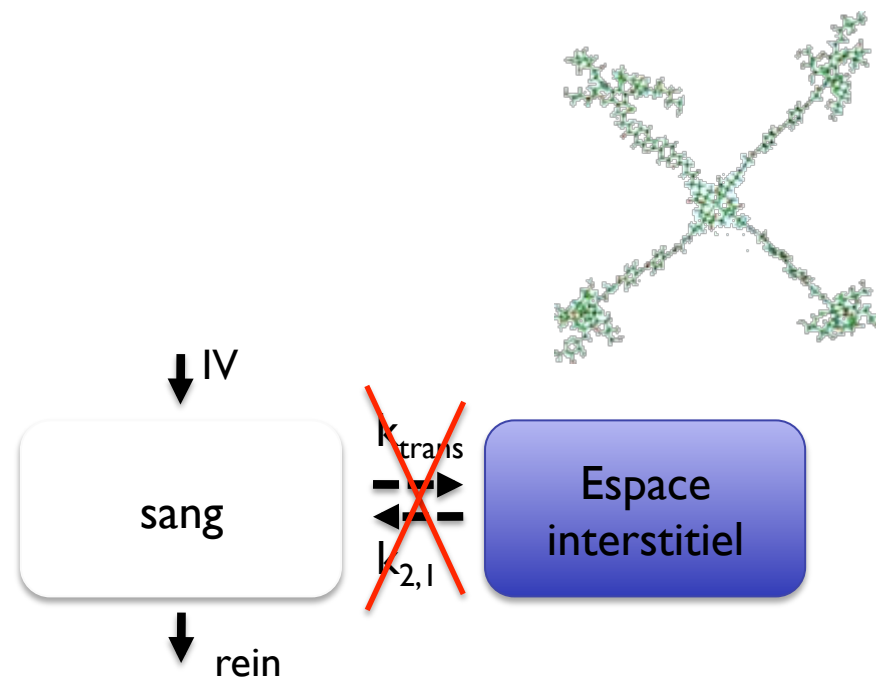
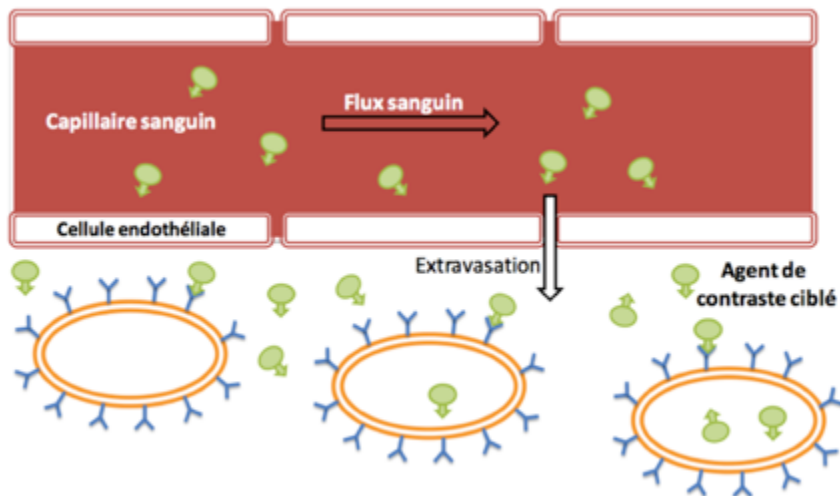
Blood Pool Agent



Perfusion capillaire
Temps d'observation – premier passage

- **Confinement vasculaire prolongé**
- **pas de distribution interstitielle**
- **élimination urinaire +/- lente**

Biodistribution et relaxivité



- **excrétion rénale rapide**
- **circulation: très peu d'extravasation**

Biodistribution

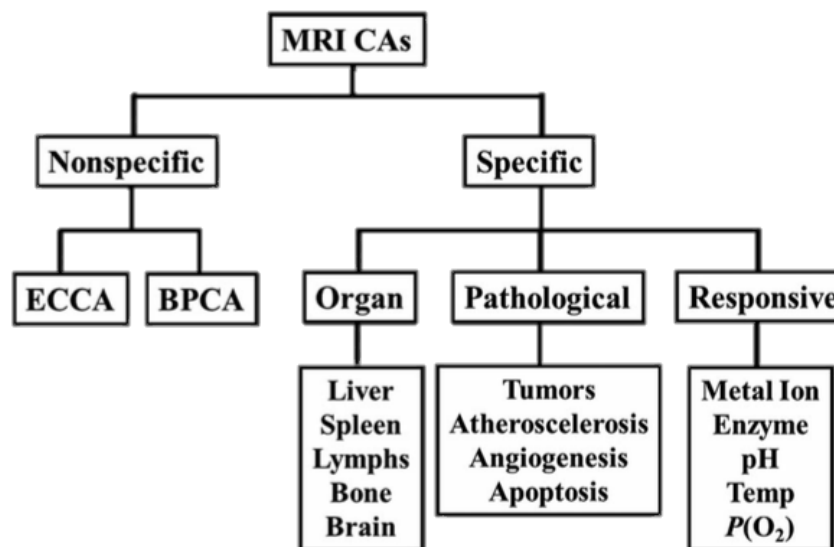


Tableau 1 - Principaux agents de contraste commerciaux et leur relaxivité (efficacité) à 20 MHz

Nom	Laboratoire	Formule chimique	Biodistribution	Relaxivité r_1 (L · mmol ⁻¹ · s ⁻¹)
Dotarem®	Guerbet	[Gd(DOTA)H ₂ O] ⁻	Extracellulaire	4,2
Prohance®	Bracco	[Gd(HP-DO3A)H ₂ O]		4,4
Gadovist®	BayerSchering	[Gd(BT-DO3A)H ₂ O]		5,3
Magnevist®	BayerSchering	[Gd(DTPA)H ₂ O] ²⁻		4,3
Omniscan®	Amersham	[Gd(DTPA-BMA)H ₂ O]		4,6
OptiMARK®	Mallinckrodt	[Gd(DTPA-BMEA)H ₂ O]	Hépatobiliaire/ extracellulaire	5,6
Multihance®	Bracco	[Gd(BOPTA)H ₂ O] ⁻	Hépatobiliaire	6,7
Primovist®	BayerSchering	[Gd(EOB-DTPA)H ₂ O] ⁻		7,3
Vasovist®	EPIX/Schering	MS-325		Vasculaire

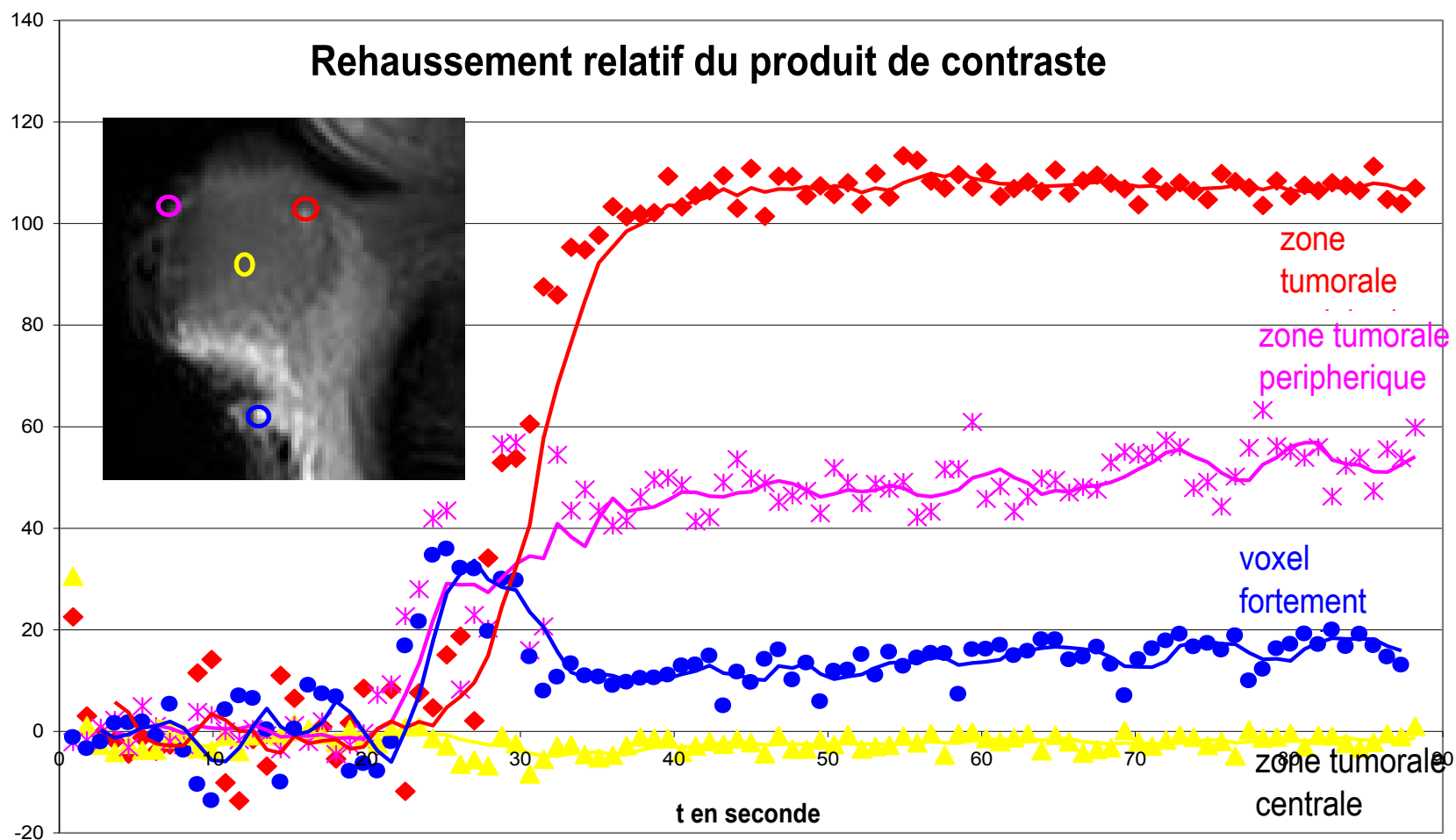
IEW 

10137
ol and Targeting MRI Contrast Agents: From Gd-Chelates to Gd-Nanoparticles

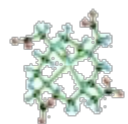
Gang Ho Lee,^{1†} Yongmin Chang,^{2†} and Tae-Jeong Kim^{3*†}

agents / Nanoparticles / Chelates / MRI contrast agent / Blood-pool agent / Targeting agent /

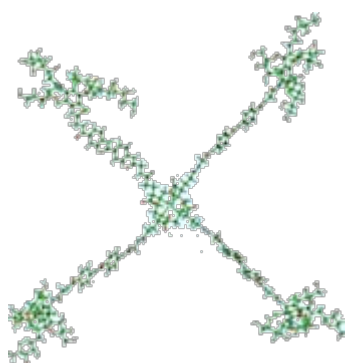
Dynamic Contrast Enhancement



Biodistribution et relaxivité agent T1



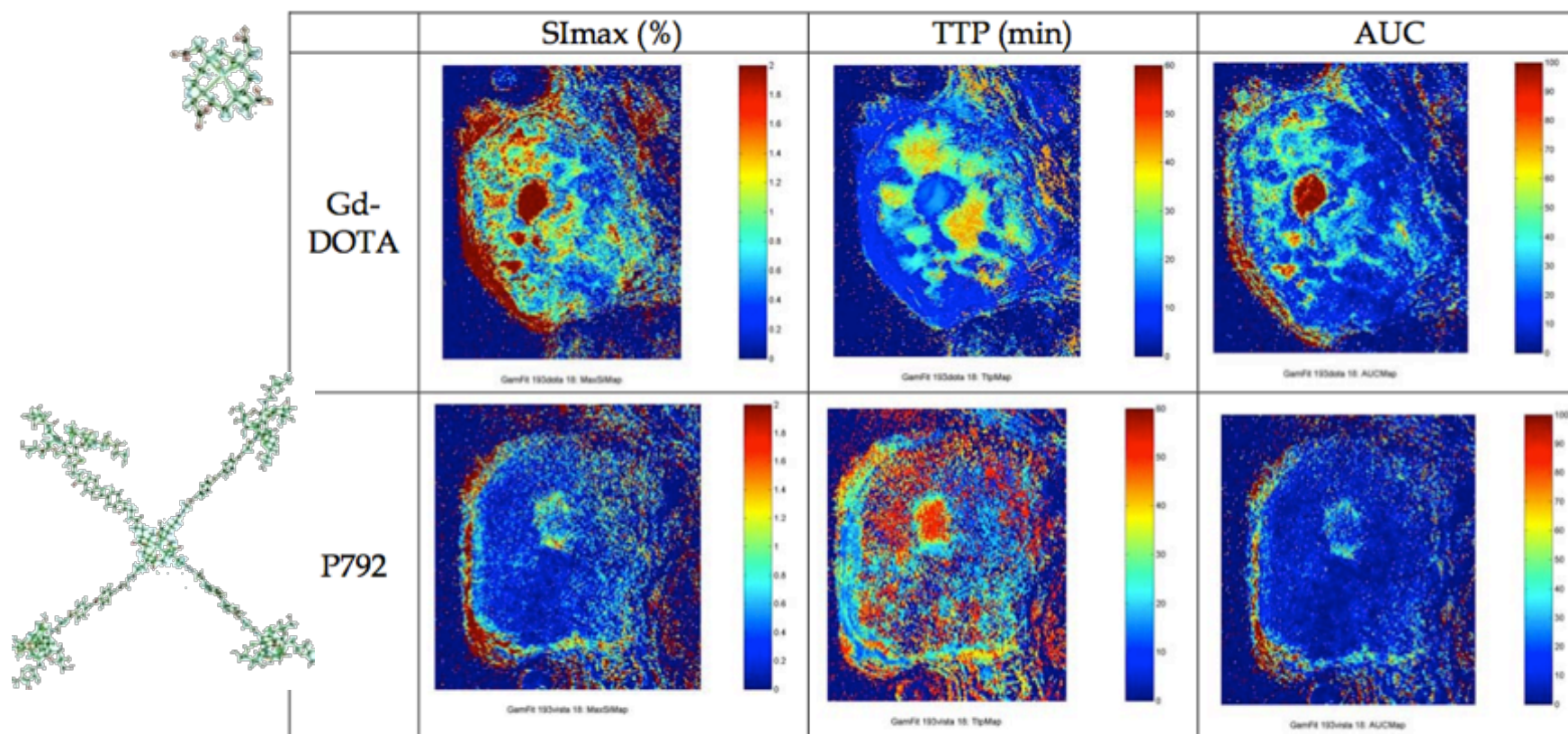
	pre-inj.	2 min	7 min	14 min	21 min
Gd-DOTA					
	28 min	35 min	42 min	Pas d'image	



	pre-inj.	2 min	7 min	14 min	21 min
P792		Pas d'image			
	28 min	35 min	42 min	49 min	

Cliché III-20 : Exemple de la dynamique de rehaussement avec la séquence HSR (Souris#193)

Biodistribution et relaxivité agent T1



Cliché III-29 : Cartographies du SImax, TTP et AUC (Souris #193)

Effet de la biodistribution

Paramètres importants : taille, état de surface

Complexes paramagnétiques

Peu d'interactions :
Compartiment extracellulaire
(intravasculaire et interstitiel)

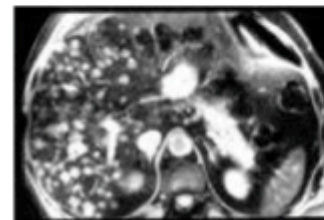
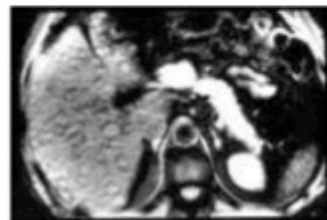


Perméabilité capillaire :
Fonction du poids moléculaire

Nanoparticules magnétiques

Interactions avec les protéines du
sang : capture par les macrophages

Imagerie du système réticulo-
endothélial

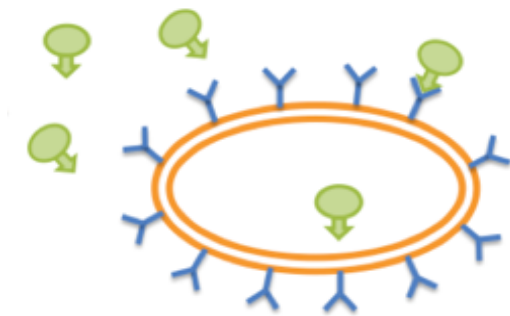
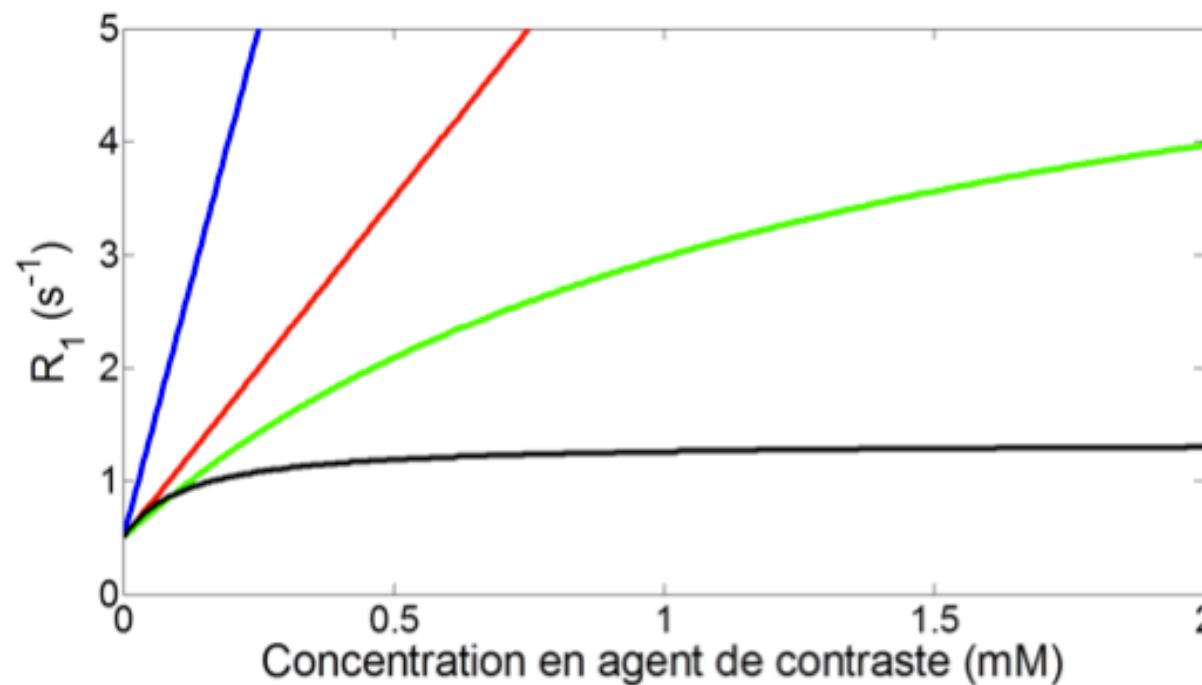


Modification de la surface :
Liposome, polymère...
Vectorisation physique / biologique

Biodistribution et relaxivité phénomène de Quench

agent T1

@ 1.5 T



- Agent lié
- Agent libre
- Agent internalisé dans cytoplasme
- Agent internalisé dans vésicules

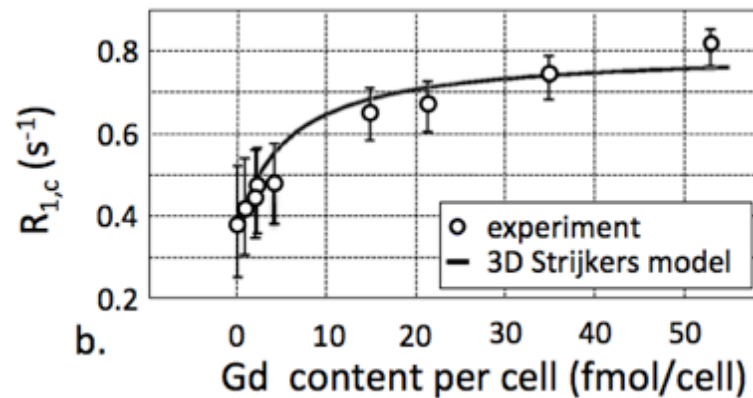
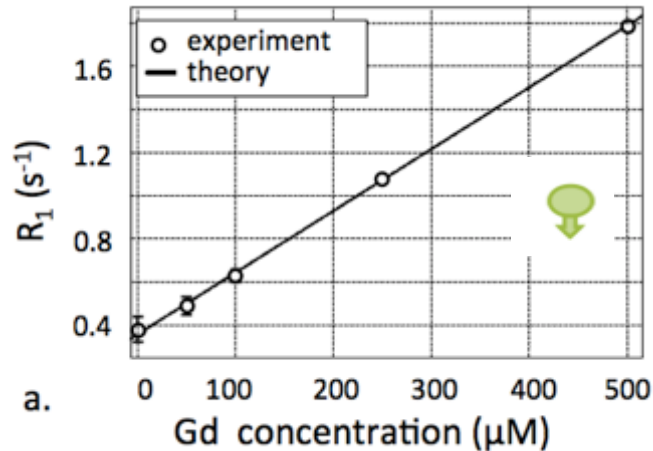
➔ Caractérisation des agents en fonction du compartiment

Strijkers, G.J., et al., MRM, 2009. 61(5): p. 1049-1058.

Thèse N. Gargam

Biodistribution et relaxivité phénomène de Quench

@ 1.5 T

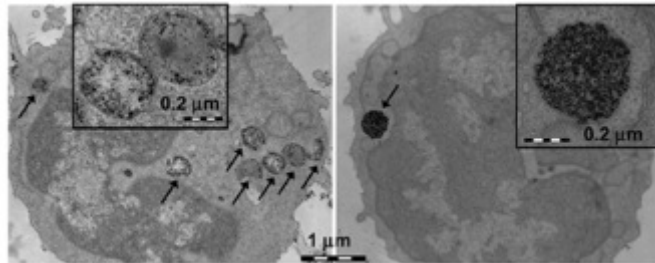


- Agent lié
- Agent libre
- Agent internalisé dans cytoplasme
- Agent internalisé dans vésicules

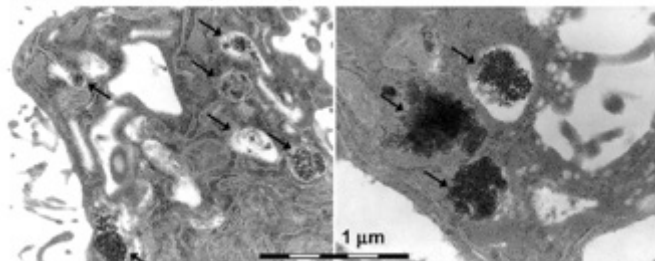
➔ Caractérisation des agents en fonction du compartiment

Cellules marquées magnétiquement

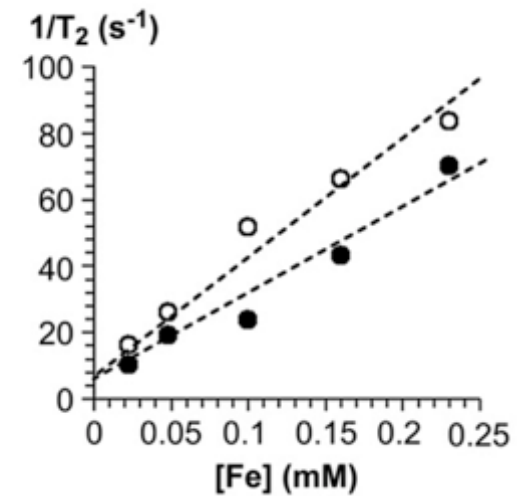
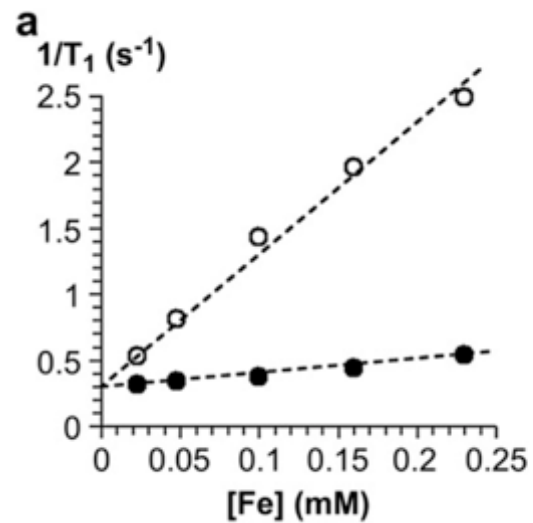
TEM pictures of magnetically labelled



Smooth Muscle Cells (2h, 1mM)



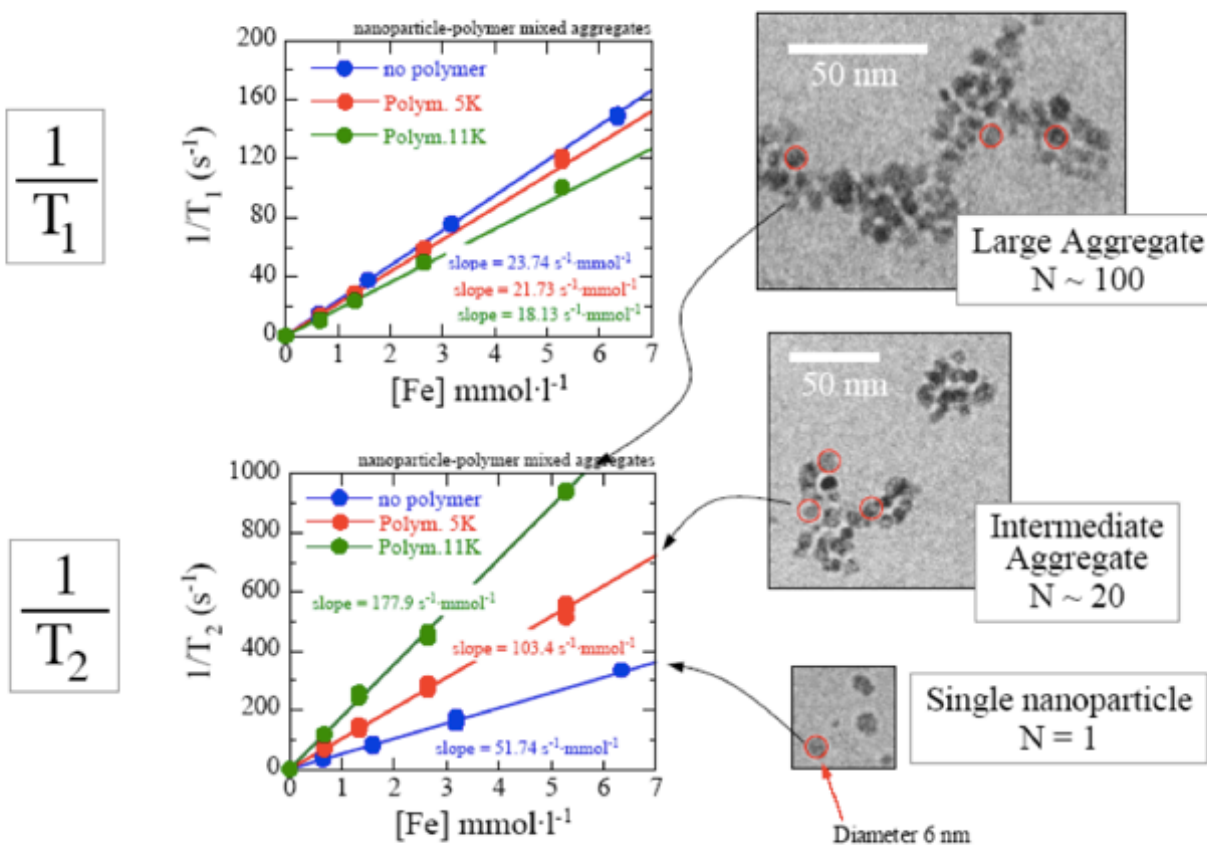
- Dispersed AMNP
- Cell internalized AMNP



Wilhelm et al. 2008

Effet de l'agrégation des nanoparticules

Relaxometry on Polymer-Nanoparticles Aggregates

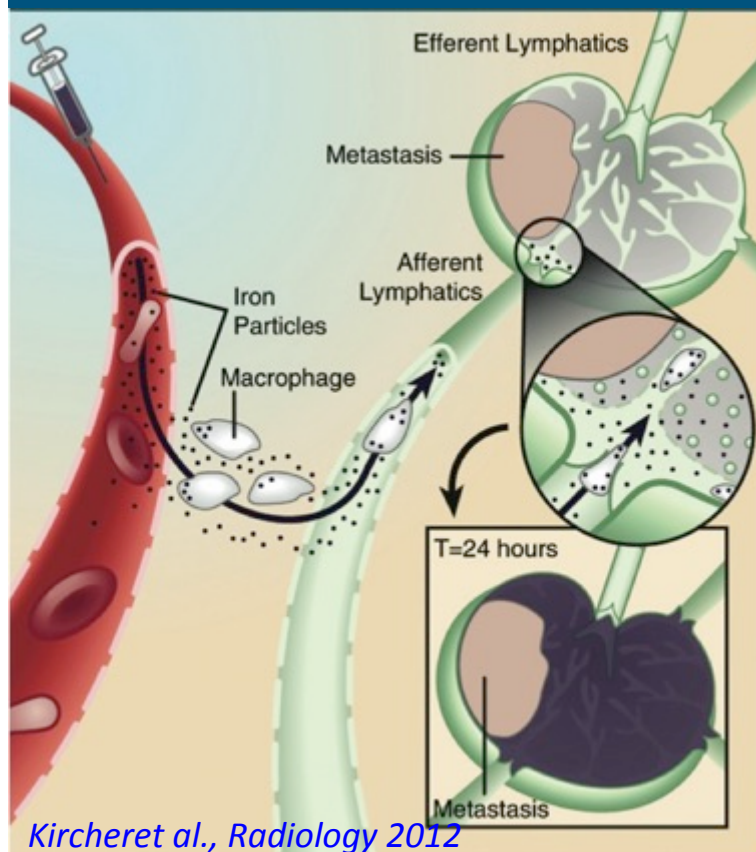


Berret *et al*, JACS 2006

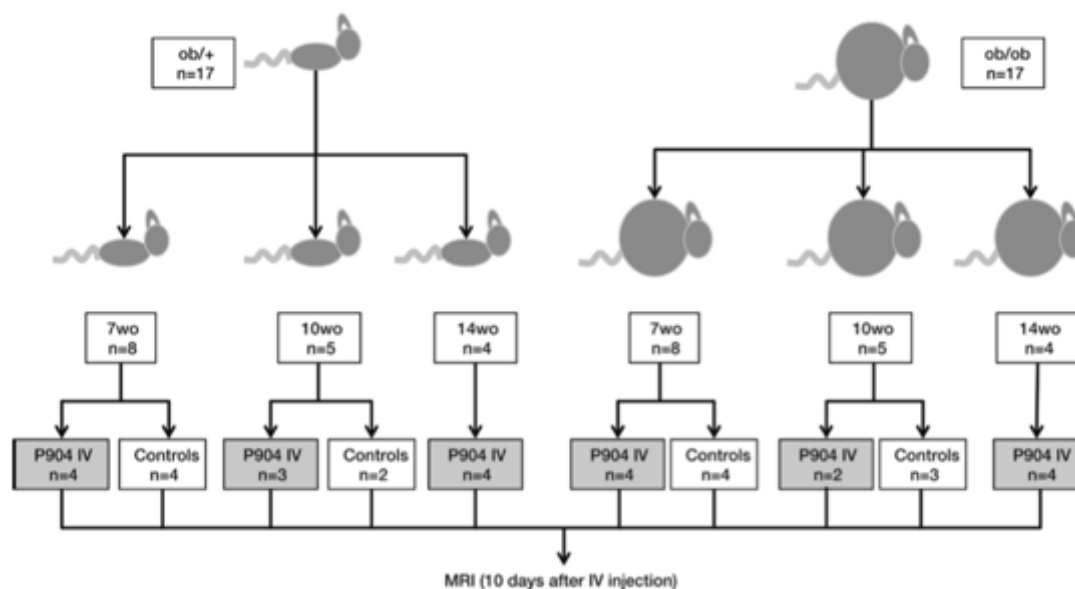
plan

- Mécanisme de contraste
- Agents paramagnétiques
- Agents super paramagnétiques
- Biodistribution et mécanisme de contraste
- **Agents de contraste en imagerie cellulaire et moléculaire**
- Les autres agents de contraste

applications

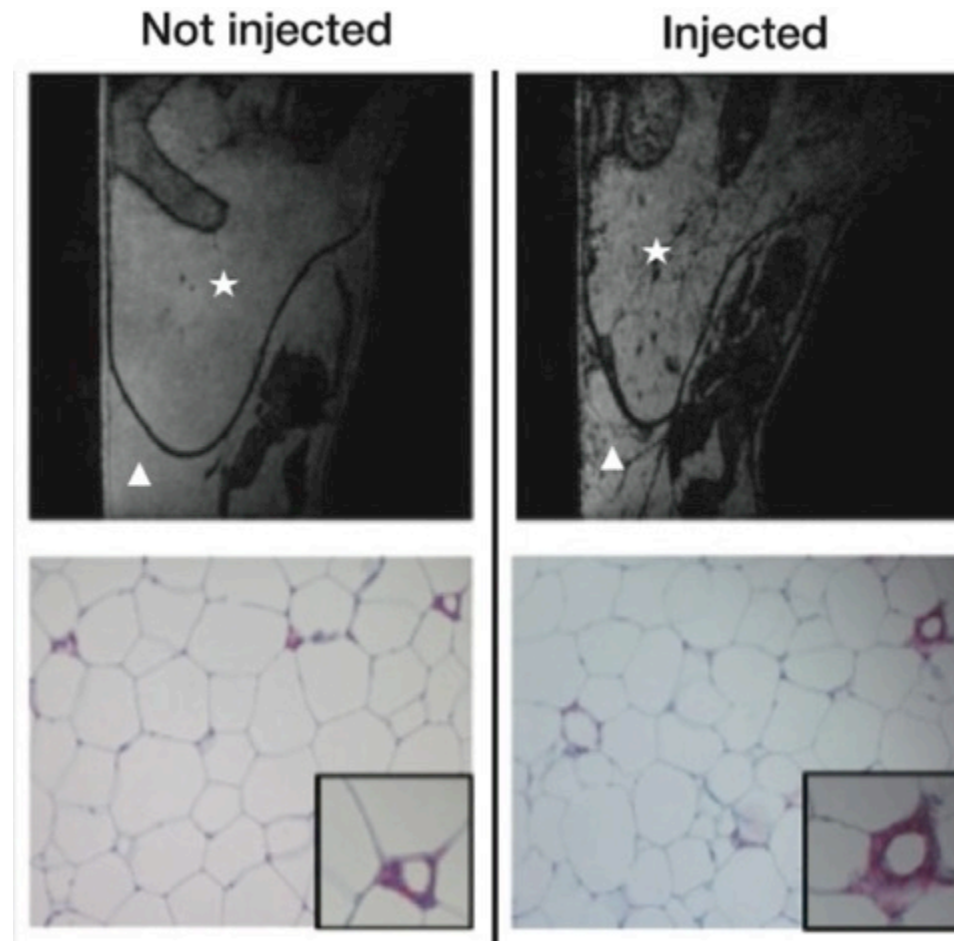


Adipose Tissue Macrophages: MR Tracking to Monitor Obesity-associated Inflammation¹



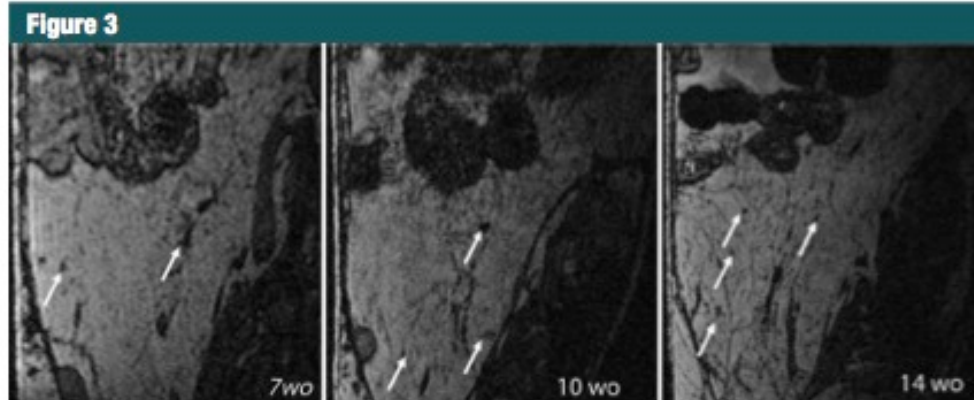
A. Luciani, M. Poirier-Quinot, Radiology 2012

biodistribution

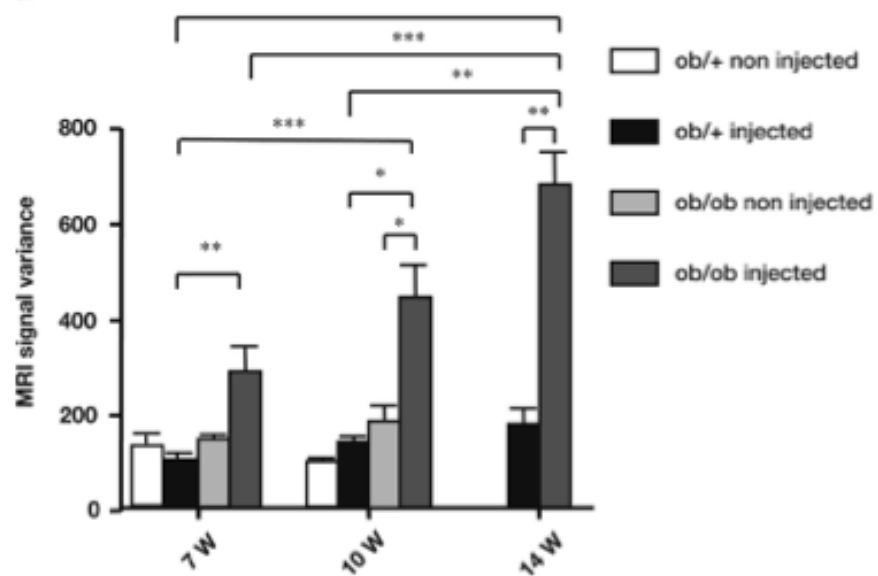


A. Luciani, M. Poirier-Quinot, Radiology 2012

biodistribution

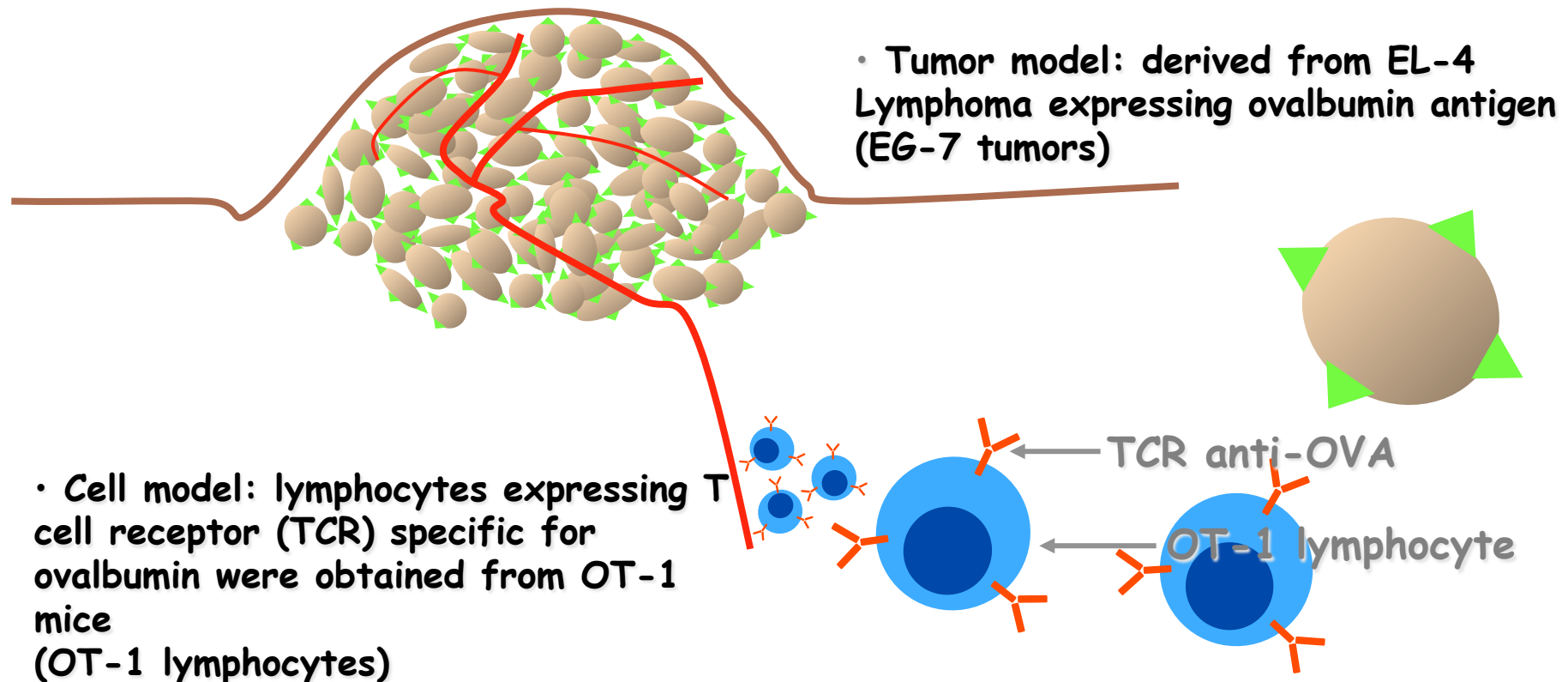


a.



A. Luciani, M. Poirier-Quinot, Radiology 2012

Cell-based anticancer therapy model

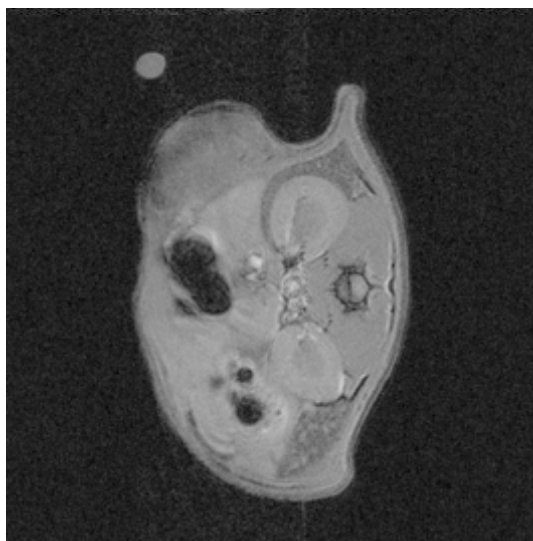


cell imaging @ 7T

IV injection of labeled lymphocytes



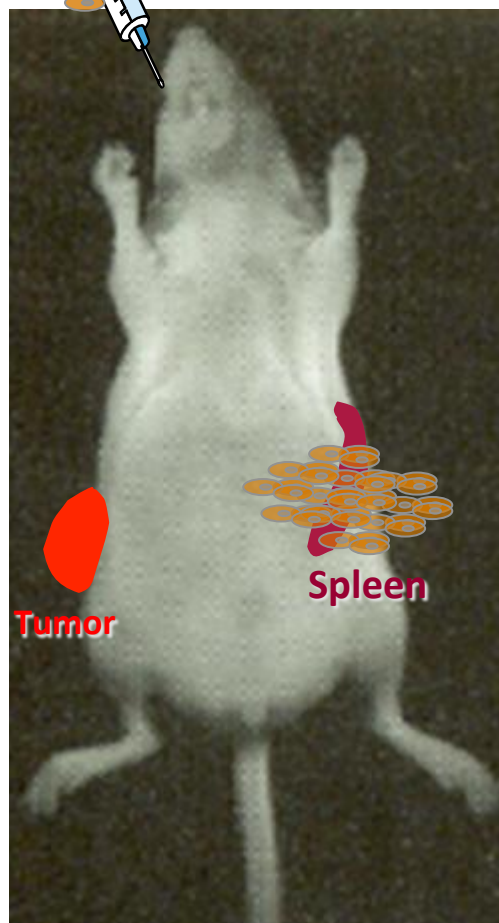
3×10^6 cells, 1.5 pg / cell



24 to 72 hr: tumor infiltration by lymphocytes



Negative enhancement of the tumor
(< 0.2 pg / cell)



Up to 24 hr: splenic homing of labeled lymphocytes, then division and maturation

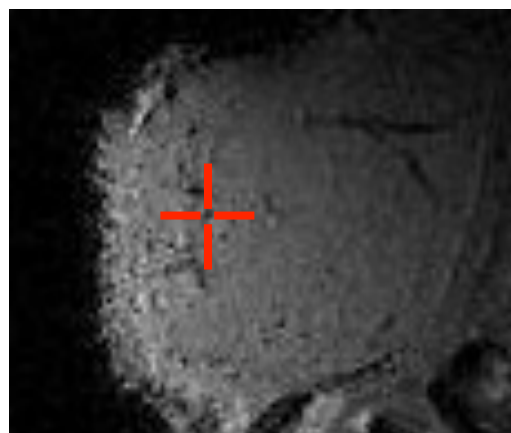
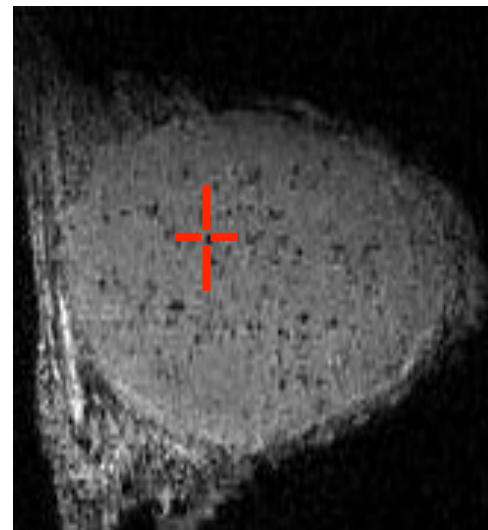
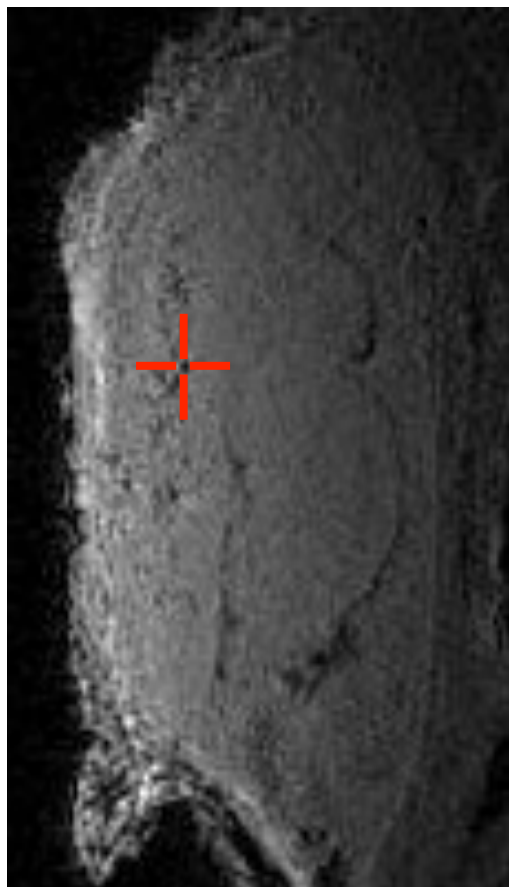


Negative enhancement of the spleen

Smirnov et al.

cell imaging @ 1.5 T

Ponctuals hyposignal in 3D → nanoparticles labeled cells



($V_0 = 59 \mu\text{m}^3$, TE = 14 ms
acq. time = 29 min)

Smirnov, Poirier-Quinot et al. MRM 2008

plan

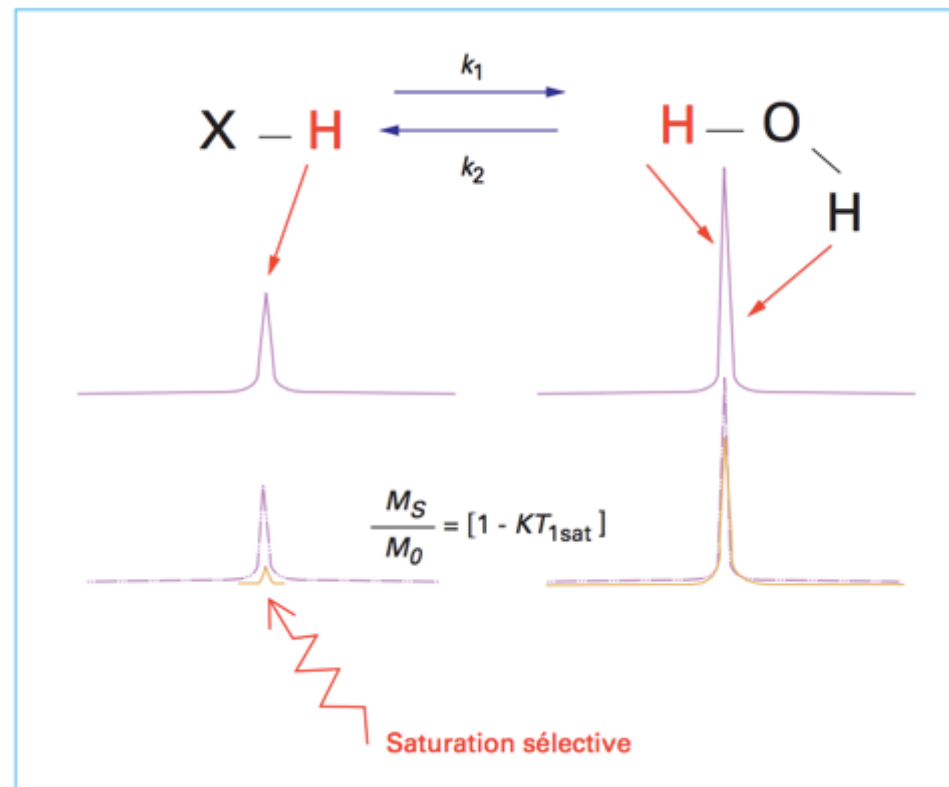
- Mécanisme de contraste
- Agents paramagnétiques
- Agents super paramagnétiques
- Biodistribution et mécanisme de contraste
- Agents de contraste en imagerie cellulaire et moléculaire
- **Les autres approches et autres agents de contraste**

Synthèse ACs classiques

- Agissent principalement en diminuant le T_1 et/ou le T_2
- Détection repose sur une acquisition pré contraste
- Efficacité de l'AC sensible à la température, au Ph, dépend de l'environnement et de la concentration
→ pb de quantification
- AC ciblé permet de ne ciblé qu'une cible par examen IRM

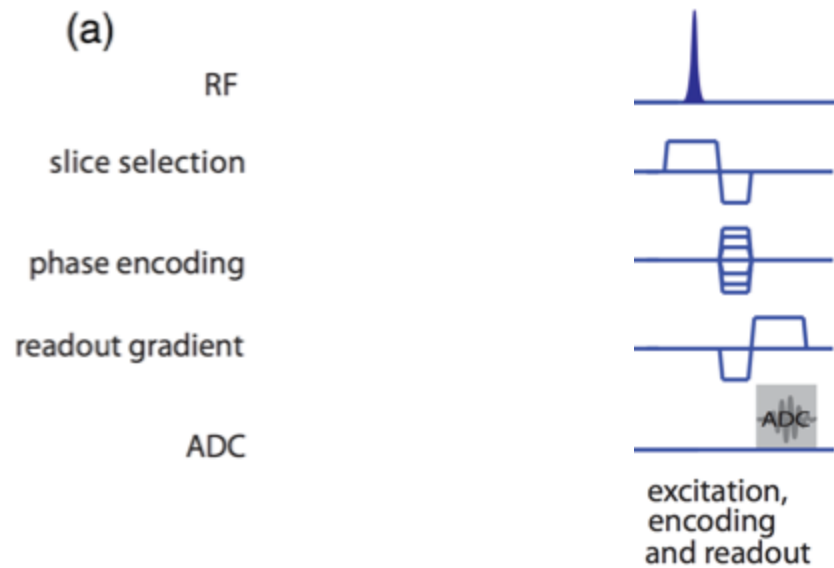
Chemical Exchange Saturation Transfer CEST

Action réduit de manière selective l'aimantation M_T de l'eau avec un effet minium sur T_1

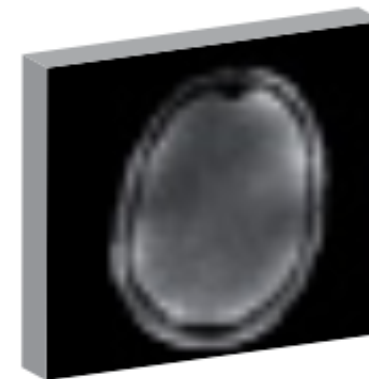


Morphin et al. 2014

Chemical Exchange Saturation Transfer CEST



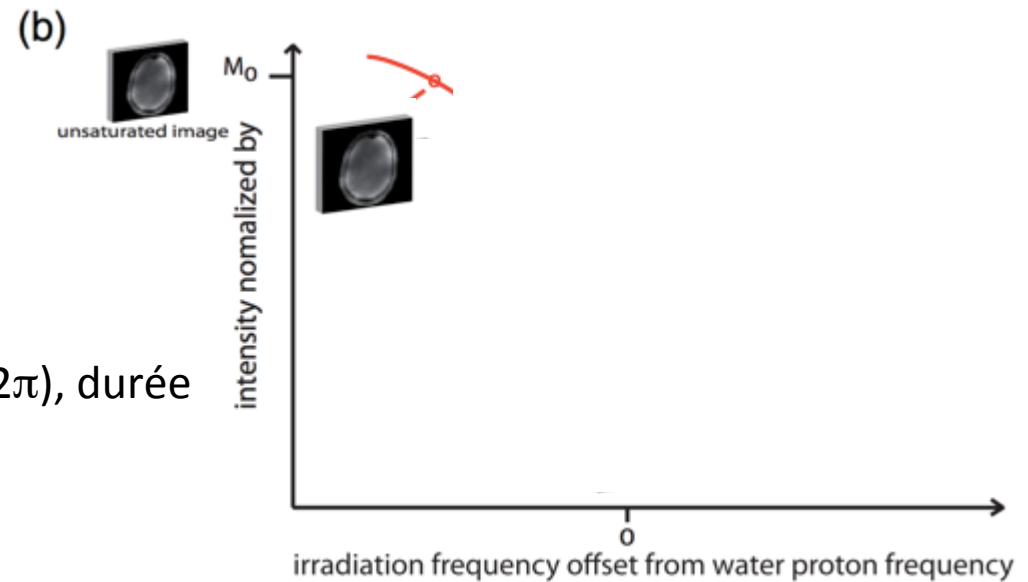
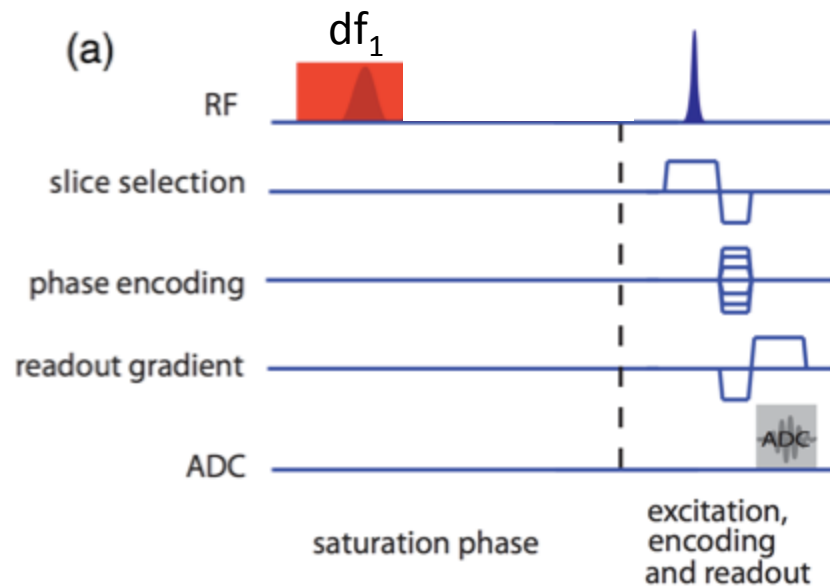
(b)



unsaturated image

Zaiss et al. *Phys. Med. Biol.* **58** (2013)

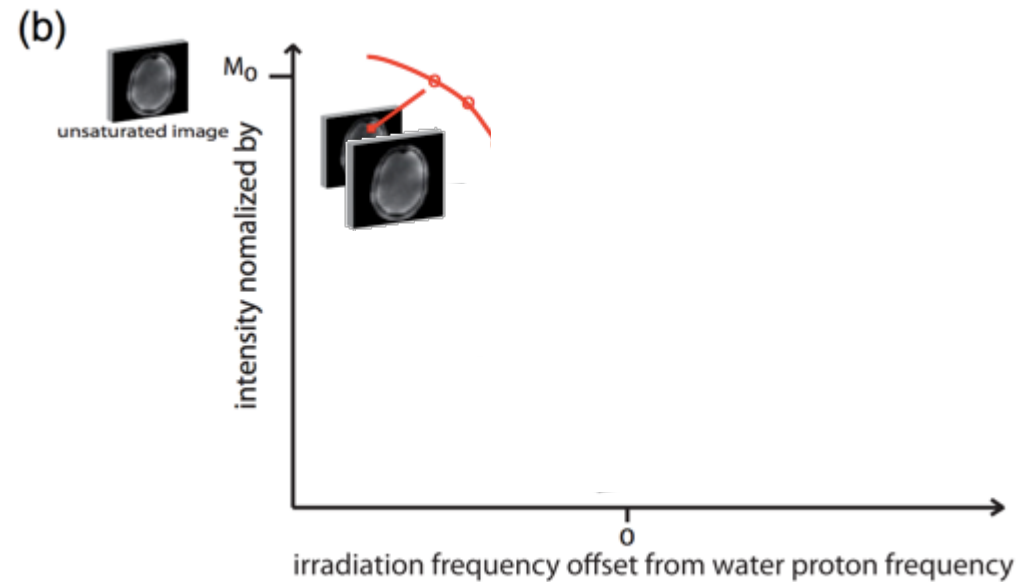
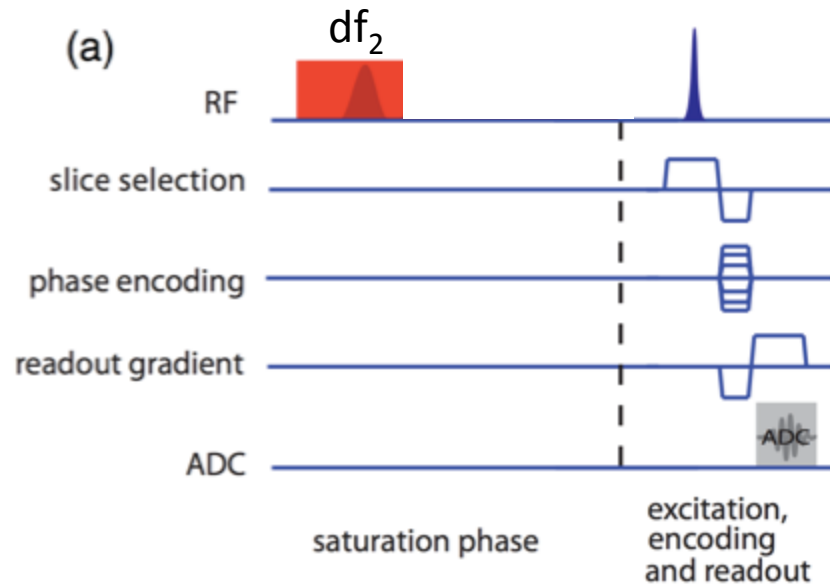
Chemical Exchange Saturation Transfer CEST



Frequency offset: df , $B1_{sat}$ ($f_1 = \gamma B1_{sat} / 2\pi$), durée

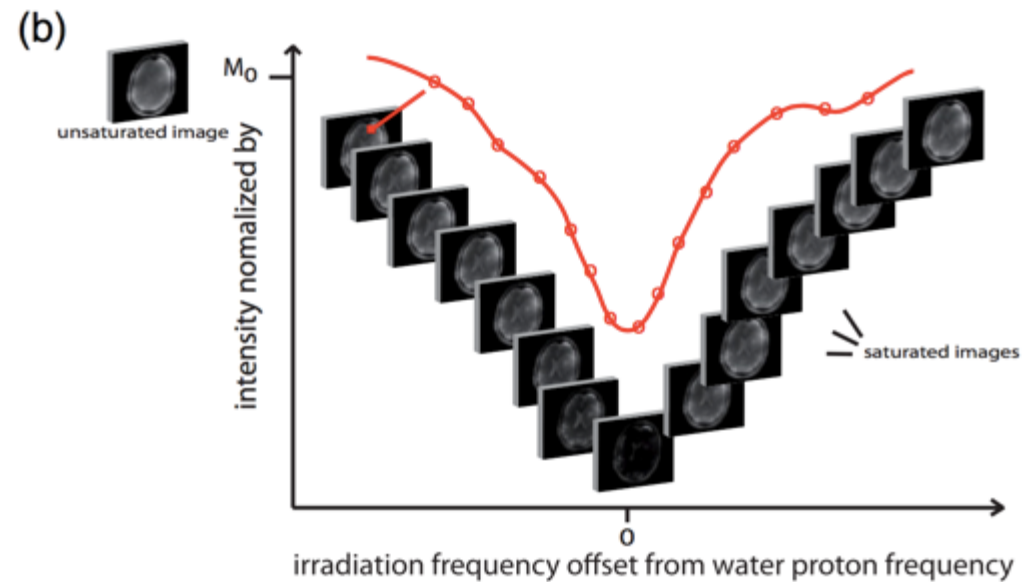
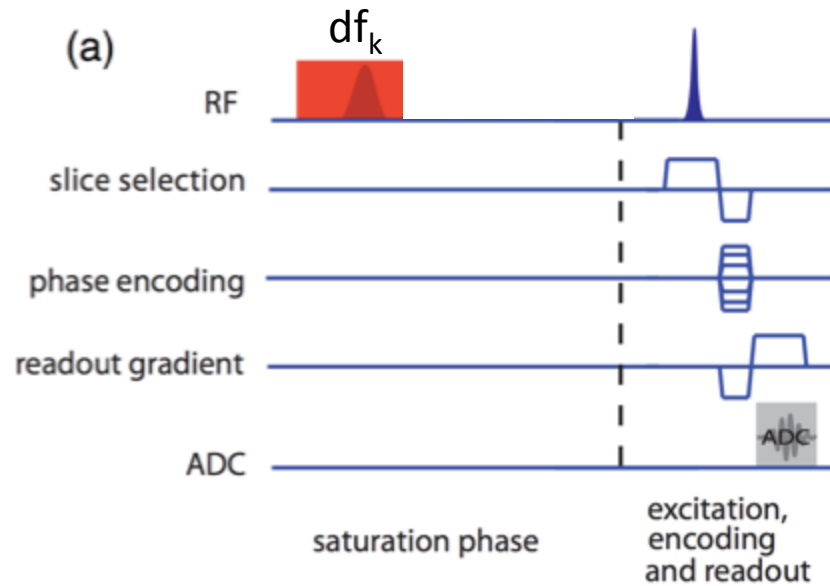
Zaiss et al. *Phys. Med. Biol.* **58** (2013)

Chemical Exchange Saturation Transfer CEST



Zaiss et al. *Phys. Med. Biol.* **58** (2013)

Chemical Exchange Saturation Transfer CEST



Zaiss et al. *Phys. Med. Biol.* **58** (2013)

Chemical Exchange Saturation Transfer CEST

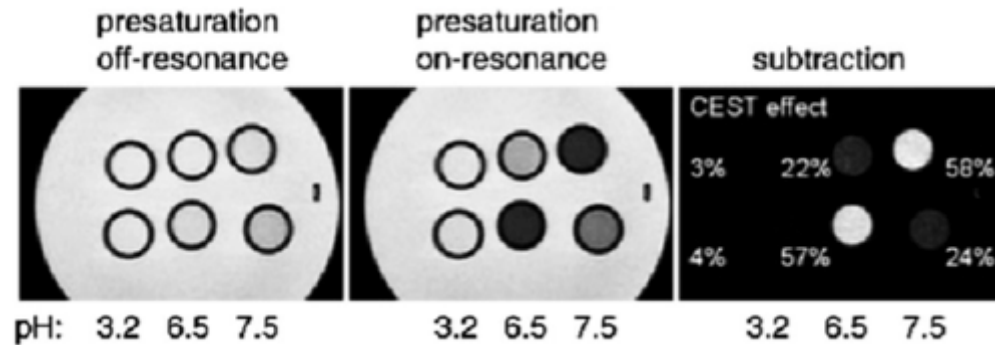


Figure 9. The effect of pH on detectability of the CEST effect on two Yb(III)-DOTAM complexes. Reproduced with permission from Pikkemaat *et al* (copyright 2007 John Wiley and Sons).

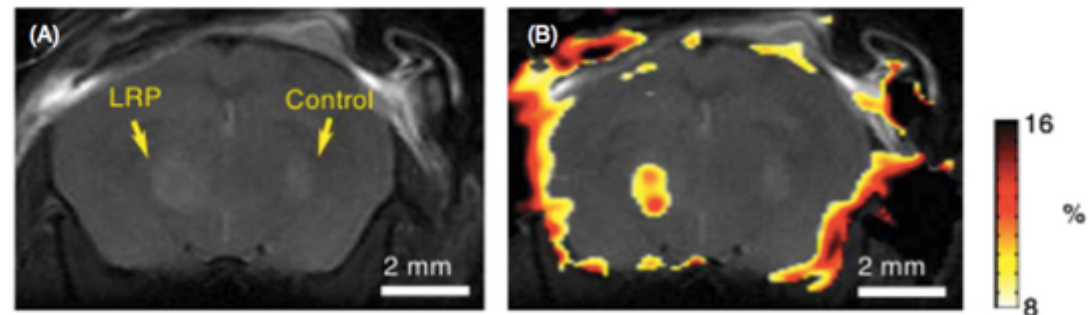
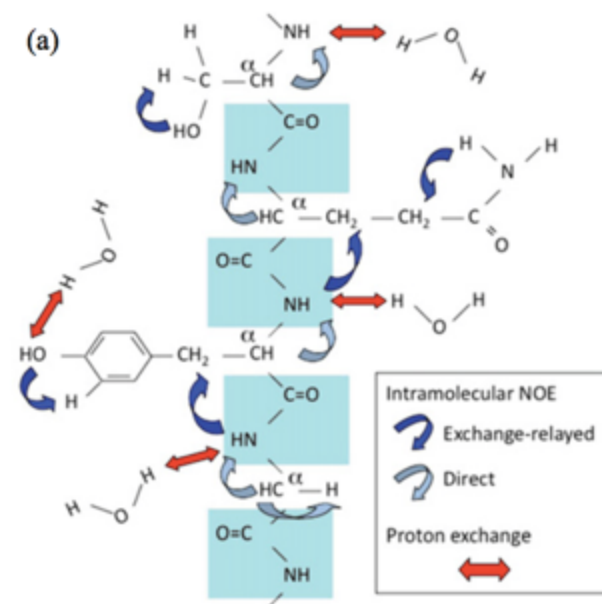
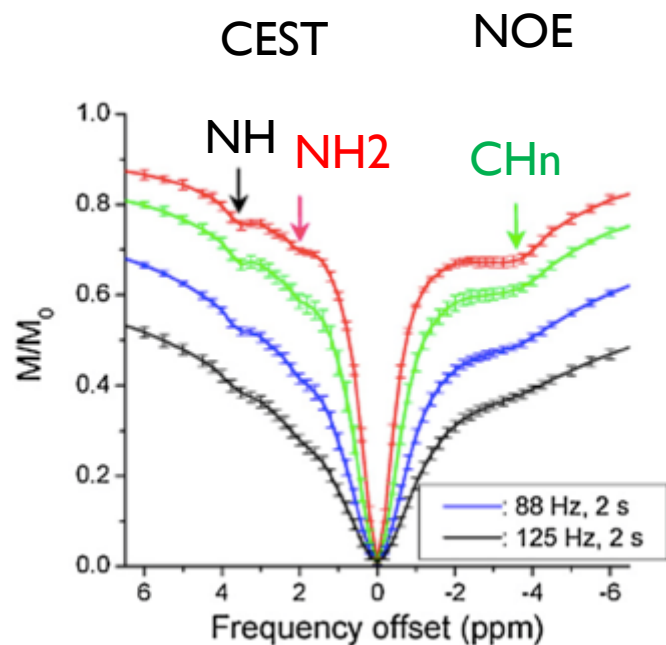


Figure 12. *In vivo* CEST imaging on a rat brain with the LRP expressing tumor cells and control tumor cells, transfected with an empty vector, implanted in opposite spheres of a mouse brain. The expression of LRP in the tumor is detected specifically with CEST imaging. Reproduced with permission from Terreno *et al* (copyright 2008 John Wiley and Sons).



Optimisation des paramètres de saturation: df , $B1$, durée saturation.....

Contraintes sur ces paramètres..... SAR en clinique

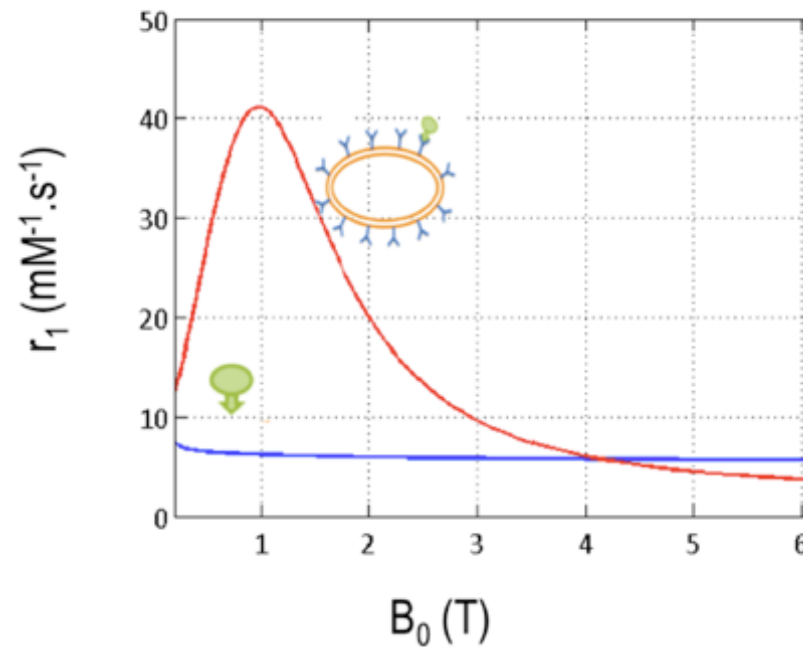
Interprétation des résultats..... **En plus du CEST il y a MT avec des macromolécules**

Zaiss et al. *Phys. Med. Biol.* **58** (2013)

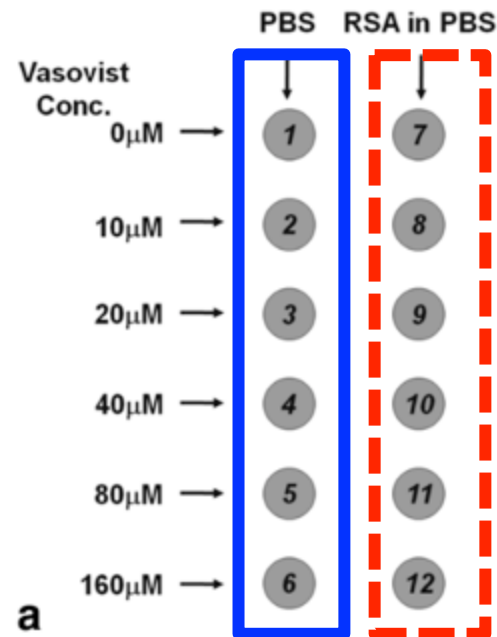
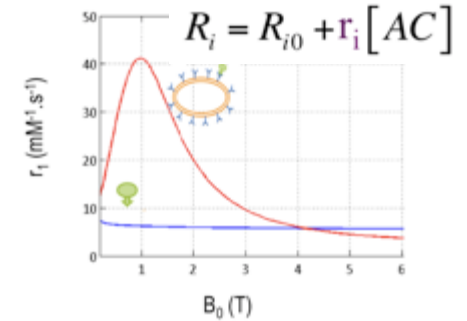
Field Cycling - Delta Relaxation Enhanced MR

$$R_i = R_{i0} + r_i [AC]$$

Chelates
Macromolecular

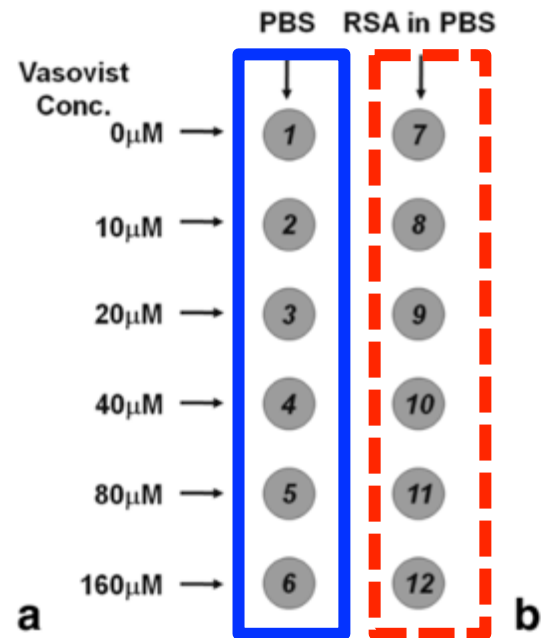
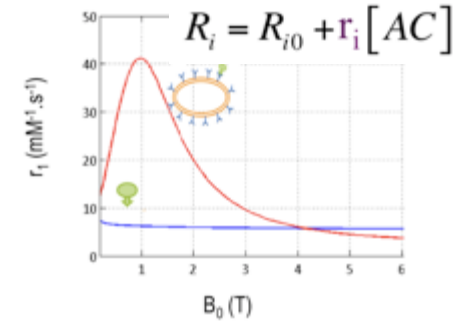
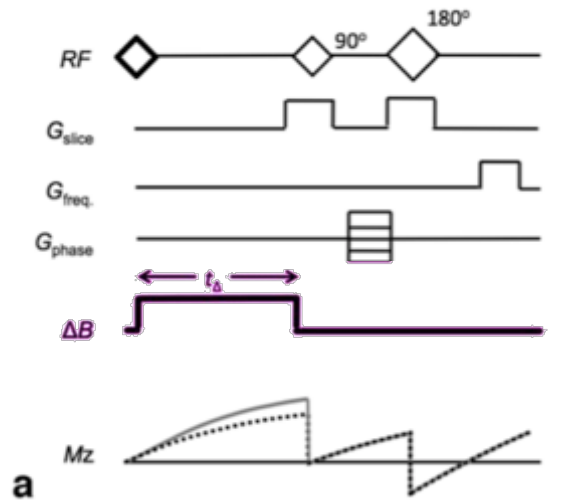


Field Cycling - Delta Relaxation Enhanced MR



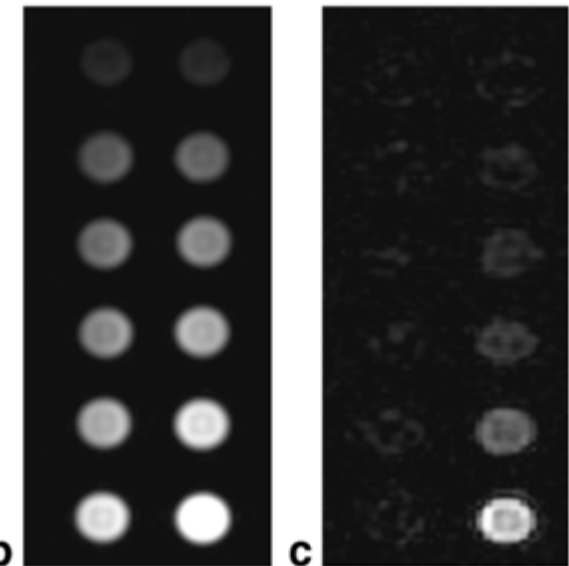
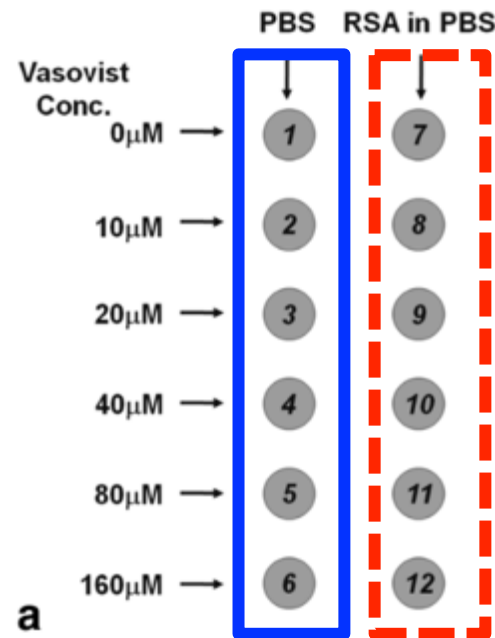
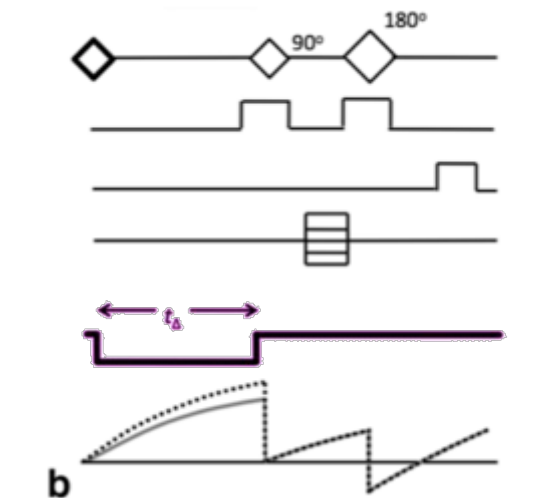
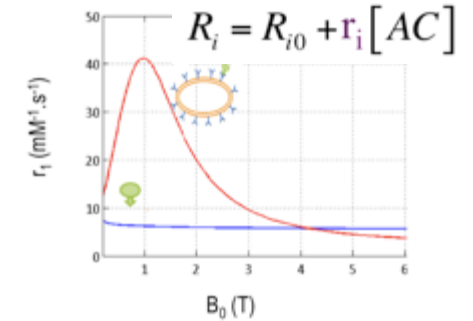
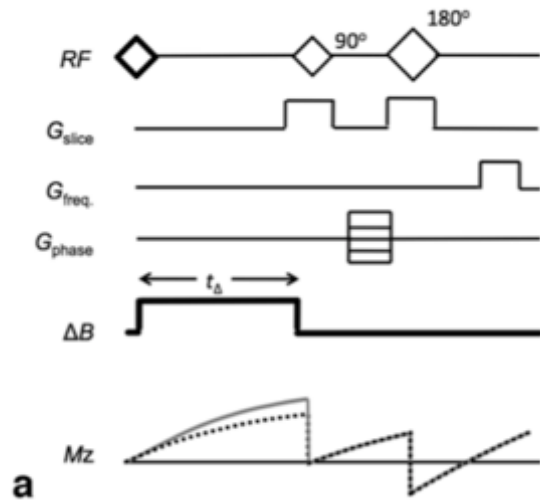
Alford et al. MRM 2009

Field Cycling - Delta Relaxation Enhanced MR



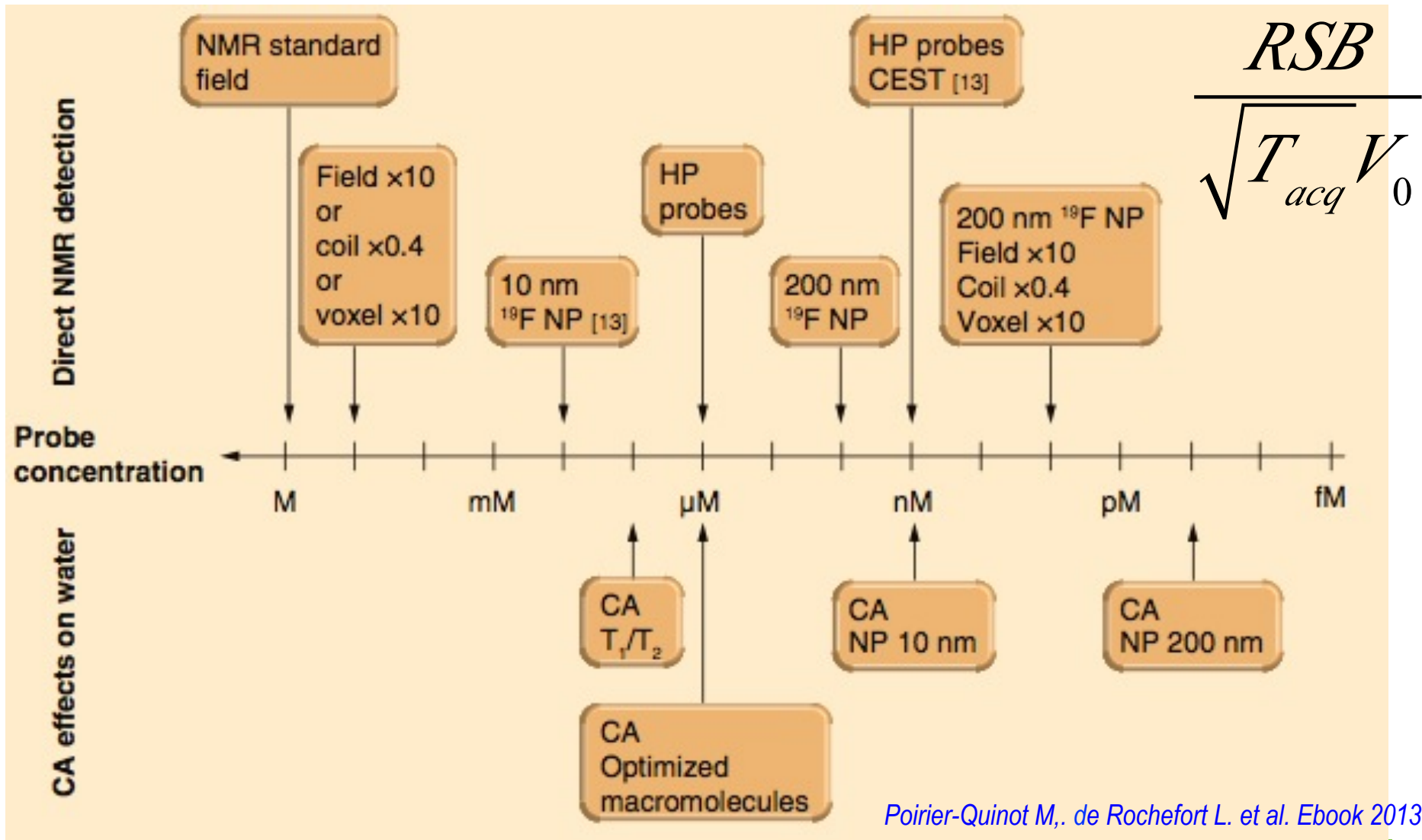
Alford et al. MRM 2009

Field Cycling - Delta Relaxation Enhanced MR



Alford et al. MRM 2009

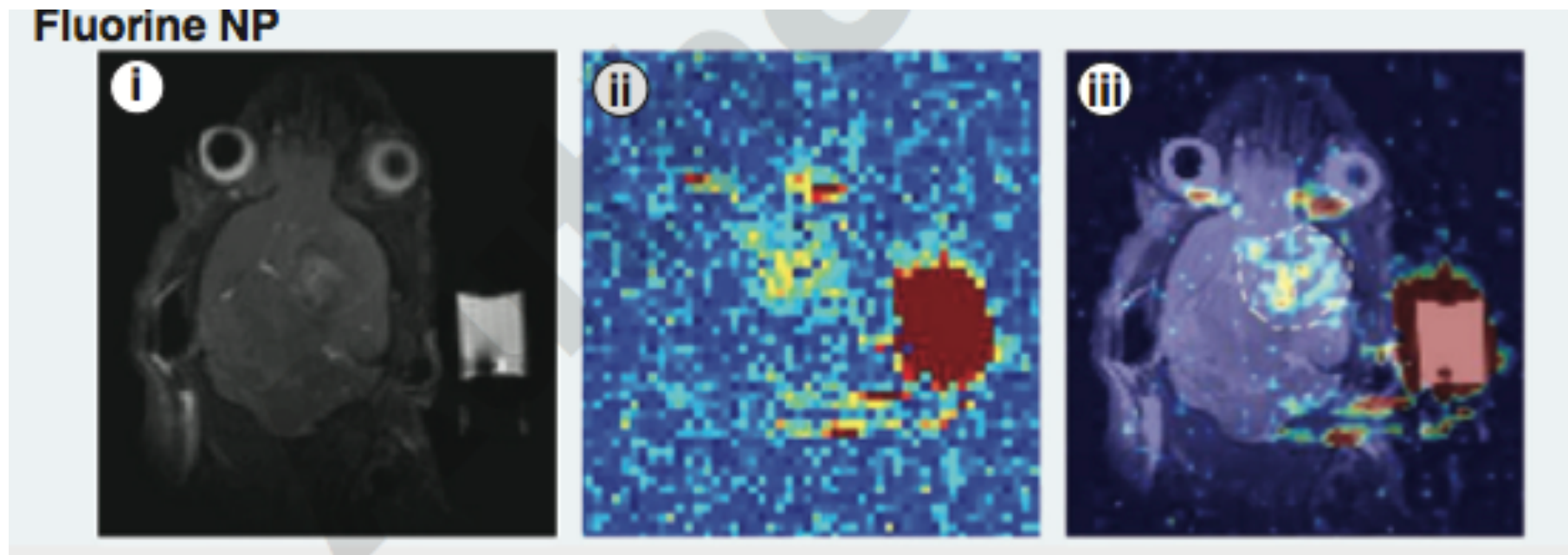
Sensibilité en RMN dans le panorama de l'imagerie médicale



Poirier-Quinot M., de Rochefort L. et al. Ebook 2013

Fluor 19

- On/off (identique au PET/SPECT)



Giraudeau et al. 2013

hyperpolarisation

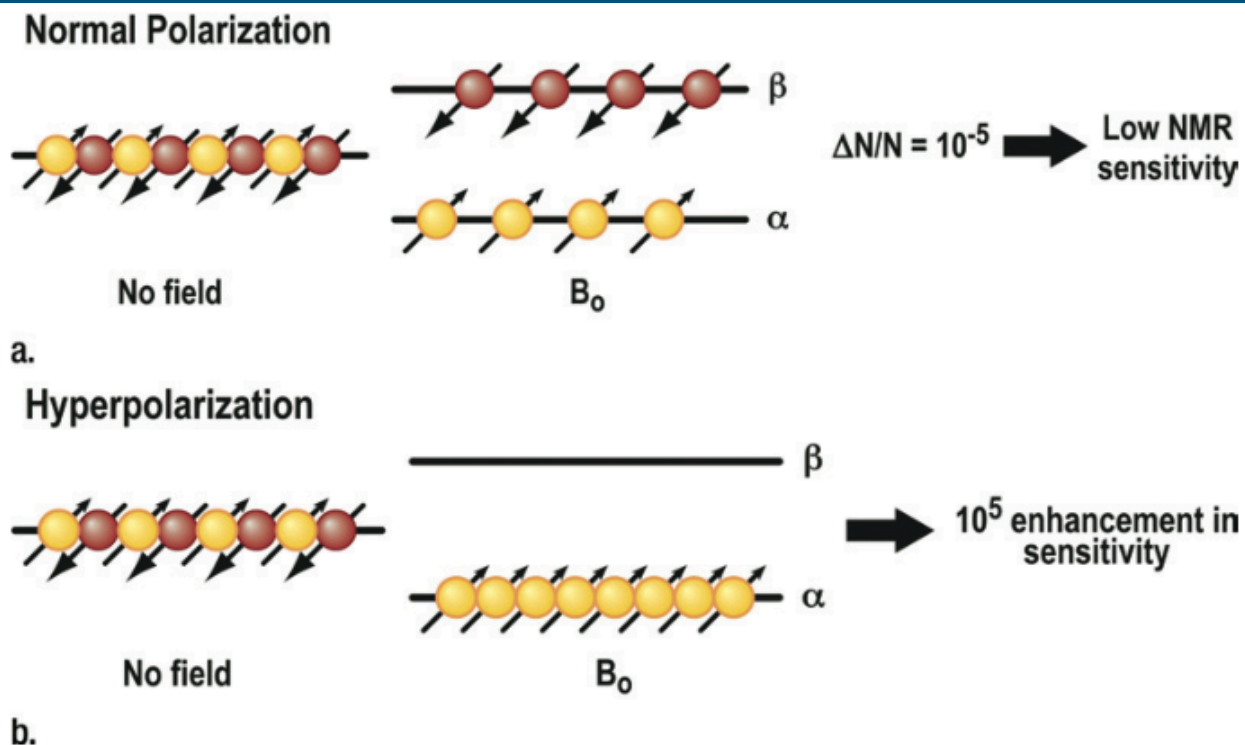


Figure 5: Mechanism of action for MR hyperpolarization. The fundamental principle of MR imaging is based on the interaction of atomic nuclei with an external magnetic field. **(a)** Nuclei can orient themselves in two possible directions: parallel (“spin up,” α) or antiparallel (“spin-down,” β) to the external field (B_0). If the two populations are equal, their magnetic moments cancel, resulting in no MR signal. In thermal equilibrium, there are a very small number of unequally oriented spins (~ 1 in 10^5). Only this small number of spins can contribute to the MR signal, resulting in a low sensitivity. **(b)** The idea of hyperpolarization is to create an artificial nonequilibrium of spins. This means that the number of unequally oriented spins will be increased by a factor of up to 100 000, which therefore results in a much higher MR signal.

hyperpolarisation

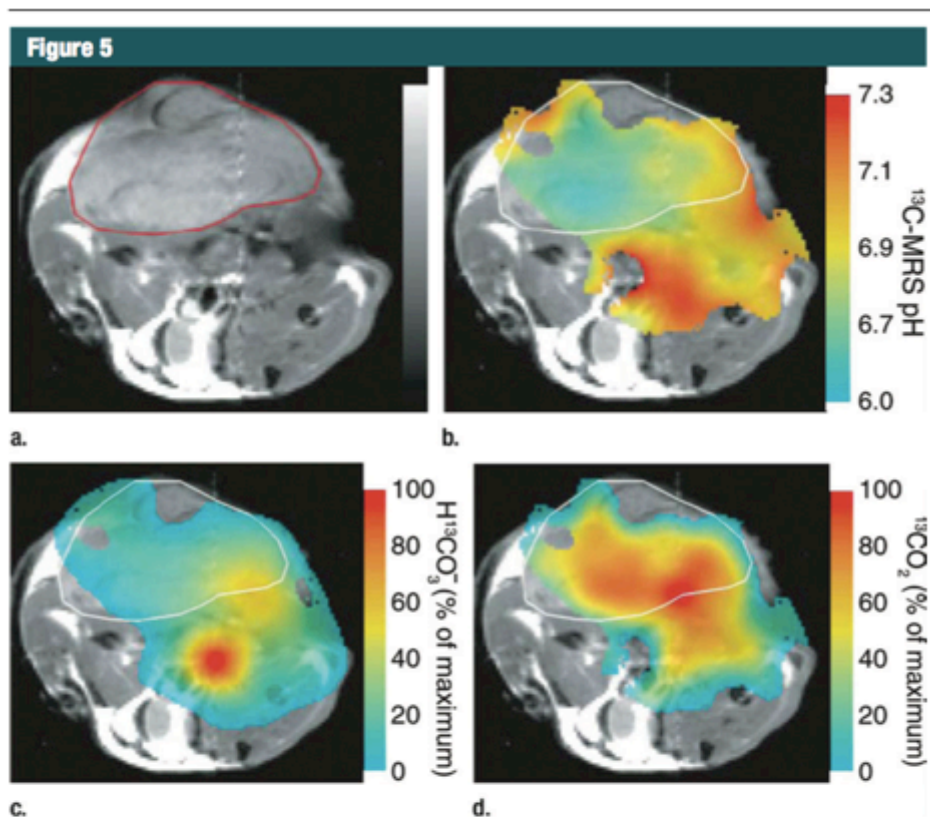
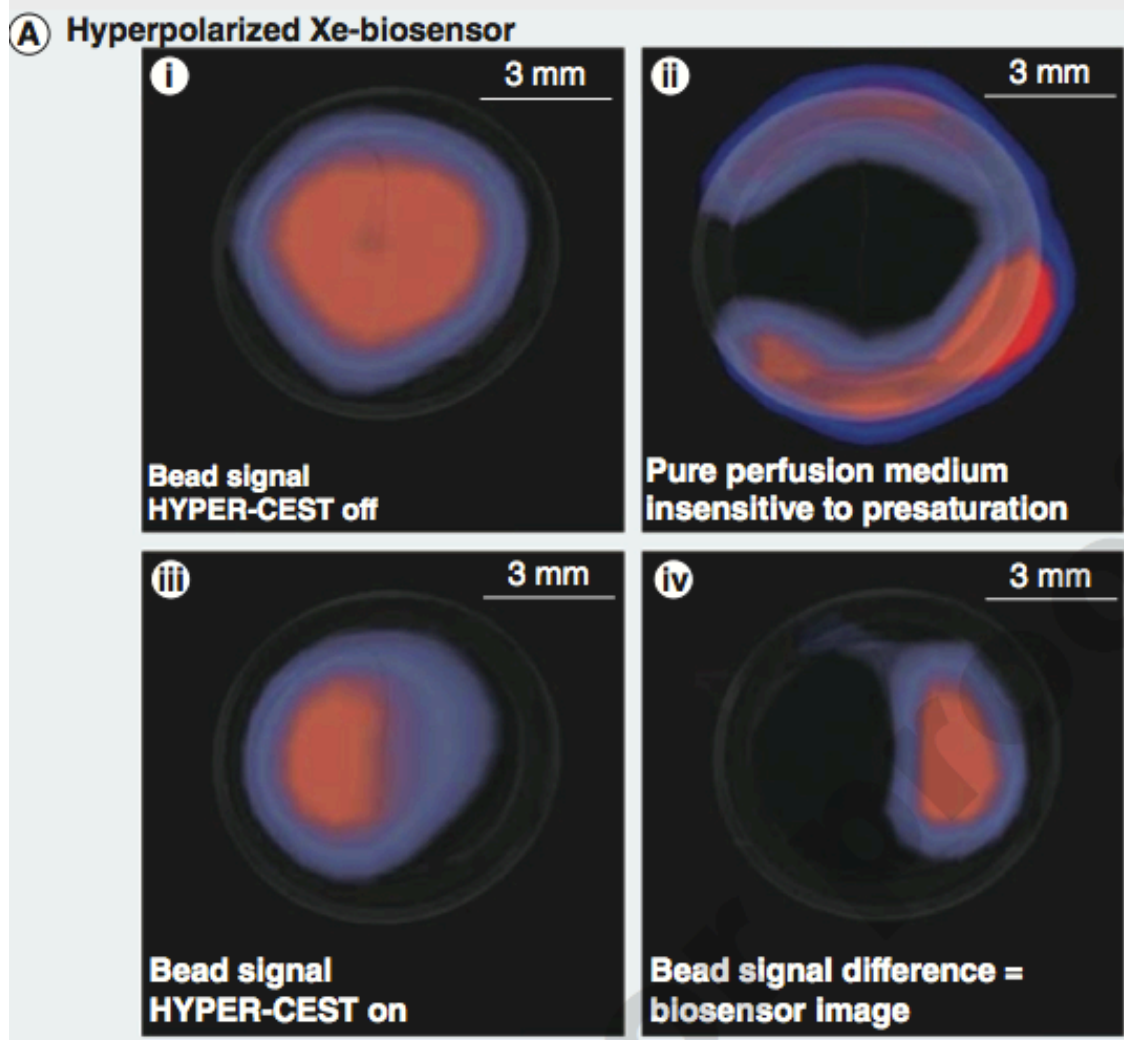


Figure 5: Imaging of tumor pH in vivo with hyperpolarized ¹³C-labeled bicarbonate. **(a)** Transverse proton-density-weighted spin-echo MR image (1500/30, 90° flip angle) of a mouse with subcutaneously implanted EL4 (murine lymphoma) tumor (outlined in red). **(b)** pH map of the same animal calculated from the ratio of **(c)** H¹³CO₃⁻ and **(d)** ¹³CO₂ voxel intensities in ¹³C chemical shift images after intravenous injection of hyperpolarized H¹³CO₃⁻. The spatial distribution of H¹³CO₃⁻ and ¹³CO₂ is displayed as voxel intensities relative to their respective maxima. Tumor margin in **b-d** is outlined in white. (Adapted and reprinted, with permission, from reference 74.)

Gallagher FA, et al. . Nature 2008

Xenon-29 hyperpolarisé

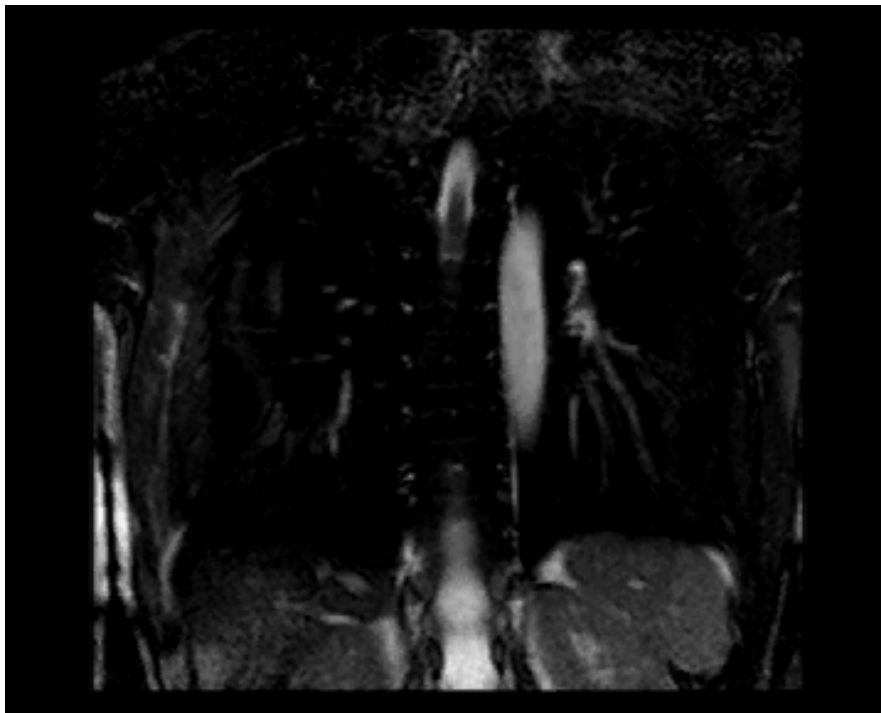


Schroder L, (2006).

Helium-3 hyperpolarisé

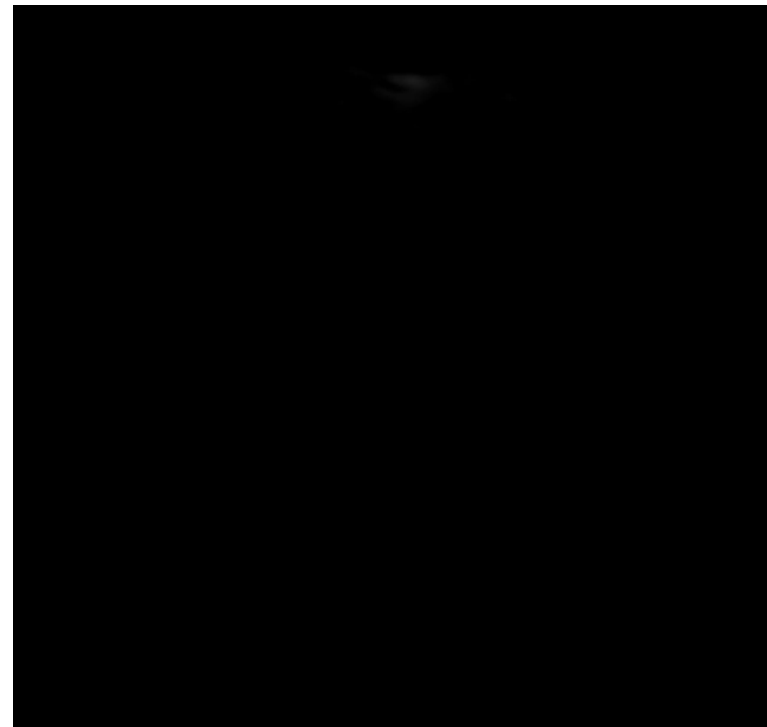
- Imagerie par résonance magnétique de l'hélium-3
 - Visualisation des voies aériennes → là où le gaz va

Résolution spatiale $3.6 \times 2.7 \text{ mm}^2$
Résolution temporelle 100 ms



IRM de l'hydrogène – $P \sim 10^{-6}$

Résolution spatiale $4 \times 2.7 \text{ mm}^2$
Résolution temporelle 128 ms



Moment magnétique total non-renouvelable
Durée de vie limitée ($T_1 \sim 15 \text{ s}$)

Diffusion rapide (10^5 plus grande que celle de l'eau)

Helium-3 hyperpolarisé

- Imagerie par résonance magnétique de l'hélium-3



What do we really want from PET/MR?

What are we expecting from PET/MRI?

Qu'attendons-nous de la TEP/IRM ?

F.L. Besson^{a,b}, V. Lebon^c, E. Durand^{a,b,*,1}

One stop shop process

- MR-based attenuation correction (MRAC)
- Photon attenuation by RF coils
- Blood and respiratory artifacts
- Improved tissue characterization by MRI

Improvement of PET quantification

- Motion correction
- Arterial input function
- Segmentation

A powerful functional multiparametric imaging tool

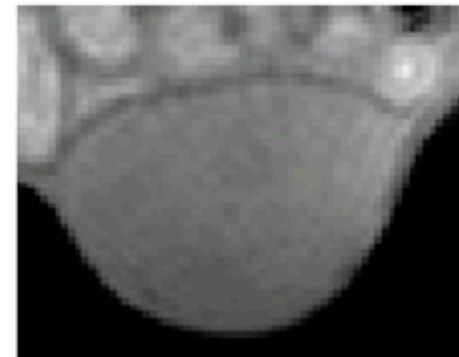
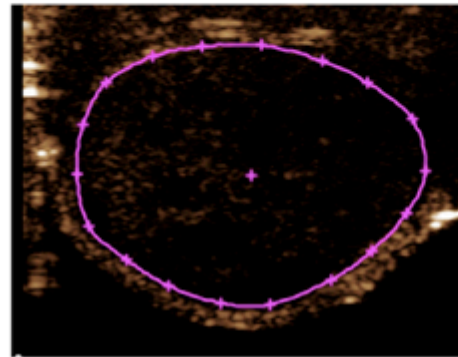
- Physiology and multimodal cross-validations
- Further insight into tissue characterization

Imagerie moléculaire – agent biomodaux

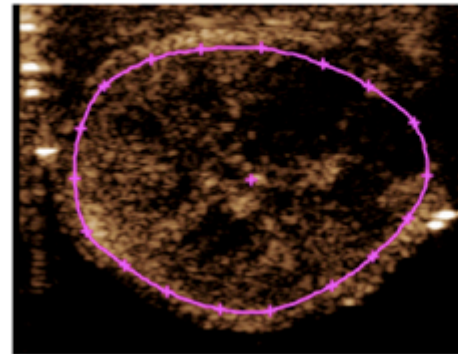
Molecular US imaging

DSC-MR

Pre-injection



Post-injection



Agent de contraste et thérapie

- Vectorisation magnétique : stratégie de ciblage d'un produit pharmaceutique vers un tissu particulier de l'organisme en appliquant une force magnétique dans une zone donnée

VECTEURS DE DROGUES MAGNETIQUES

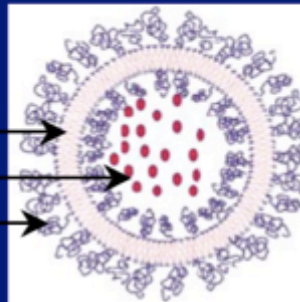
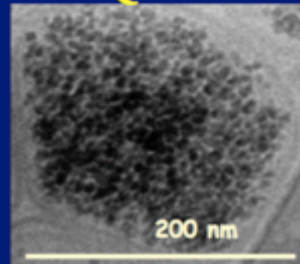
Ferrofluide

- Nanoparticules magnétiques (10nm) en suspension dans l'eau

+

Liposome(300nm)

- Vésicule composée d'une bicouche lipidique
- Encapsule des substances hydrophiles
- Ajout de ligands (PEG) à la surface (furtivité)

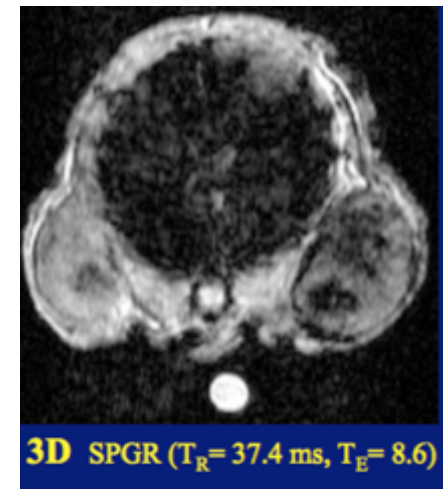


↳ Agent de contraste IRM

↳ Guidable par un champ magnétique

↳ Vecteurs des substances thérapeutiques

Martina et al, JACS, 2005



Martina et al, JACS, 2005
Fortin et al, Radiology 2006

Exercices

Rappel :

- Signal d'une séquence spin écho

$$S = k\rho_0 \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1}}\right) e^{-\frac{TE}{T2}}$$

- Signal d'une séquence gradient écho

$$S = k\rho_0 \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1}}\right) e^{-\frac{TE}{T2}}$$

- On définit le contraste entre deux tissus A et B, pour une séquence gradient écho, d'angle d'excitation de 90° de la manière suivante

$$\begin{aligned} CAB &= SA(TE) - SB(TE) \\ &= \rho_{0,A} \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1,A}}\right) e^{-\frac{TE}{T2,A}} - \rho_{0,B} \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1,B}}\right) e^{-\frac{TE}{T2,B}} \end{aligned}$$

- Type de contraste

Type de contraste	TR	TE
Densité de spin	Aussi long que possible	Aussi court que possible
Pondération T1	~ T1	Aussi court que possible
Pondération T2	aussi long que possible	~ T2

Exercice

Si une dose de 0.1 mmole/kg est donné à une personne de 50kg ayant 5 litres de sang dans son corps, quel sera le T1 du sang attendu une fois l'agent de contraste bien mélangé dans le sang. Considérant que le r_1 de l'agent de contraste est 5/mM/sec et le T1 du sang 1200 msec. En pratique une partie de l'agent de contraste s'extravase et est capté par les organes, conduisant un volume de sang effectif de 10 litres (pour les besoins de nos calculs). Comment cela affecte t'il le T1 estimé ?

On se replace dans la situation où l'agent de contraste ne s'extravase pas, et on augmente la concentration injectée. Considérant que le r_2 de l'agent de contraste vaut 6/mM/sec, quel phénomène va t'on observer ?

Exercice

On considère deux compartiments A et B représentant deux tissus différents que l'on cherche à différencier. Leur densité r est identique, T_1 de 680 et 810 msec et T_2 de 90 et 100 msec respectivement.

En utilisant une séquence d'écho de spin, dont le signal à l'origine vaut arbitrairement ($S_0=200$),

1. Tracer l'évolution du signal RMN des compartiments A et B en fonction du temps après le premier pulse de 90° puis après celui de 180° .
2. Calculer le contraste entre les tissus A et B pour un TR de 300 msec et un T2 de 9 msec. On rappelle que $S_A - S_B : S_A - S_B = S_0 \exp(-TE/T_2A) - S_0 \exp(-TE/T_2B)$.
3. A quel type de pondération a-t-on alors à faire avec de tels paramètres de séquences

Pour améliorer ce contraste entre tissus, on injecte un agent de contraste paramagnétique de r_1 est de $5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ dans le compartiment B.

1. Quel va être l'effet de cet agent ?
2. Quelle devra être la dose injectée pour obtenir un contraste $S_A - S_B$ de 114. On négligera l'effet du r_2 .
3. On se replace dans la situation où l'agent de contraste ne s'extravase pas, et on augmente la concentration injectée. Considérant que le r_2 de l'agent de contraste vaut $6/\text{mM}/\text{sec}$, quel phénomène va-t-on observer

Contraste endogène et pathologie

Supposons que les valeurs de densité de spin relative (r_0) de T1 et de T2 de la matière grise sont 0.8, 1sec et 100 ms respectivement. Au cours d'une maladie, on suppose que le contenu de l'eau augmente localement de 0 à 10% dans chaque voxel. Ce modèle deux compartiments implique que le volume relatif d'eau dans le voxel augmente de 0 à 0.1 et celui du tissu décroît de 1 à 0.9 (le tissu déplacé est simplement poussé dans le voxel voisin). Si le T1 ($1/R_1$) et le T2 ($1/R_2$) de l'eau sont respectivement de 4 et 2 sec et le R1 et R2 du tissu sain et de l'eau se moyennent en considérant leur volume d'occupation respectif dans le voxel, quel est le pourcentage d'augmentation du T1 et T2 effectif dans le tissu malade ?

Lequel des deux mécanismes de pondération T1 ou T2 , est le plus sensible pour observer les petites variations d'eau locale.

Supposons qu'il y ait une augmentation de 2% dans le volume de tissu due à une élévation du contenu d'eau. Quel est le pourcentage d'augmentation de la densité de spin r_0 ? Pour cela rappelez vous que la densité de spin de l'eau est de 1.

Comment change le T2 du tissu malade si son T2 intrinsèque vaut 100 msec ? Trouver le TE optimal pour distinguer le tissu malade du tissu sain voisin, en négligeant la variation de densité de spin calculé dans la partie précédente.