

---

## CHAPITRE 3

---

### Notes sur le cours :

- Origine de la relaxation  $T_1$  et  $T_2$  dans les tissus.
  - Mécanisme d'interaction des agents de contraste  $T_1$  et  $T_2$ .
- 

Master 2 Professionnel - Physique  
Option : Biophysique et imagerie

SAMIR KENOUCHE, DÉPARTEMENT DE PHYSIQUE  
UNIVERSITÉ A.MIRA DE BÉJAIA

Lors de l'élaboration de ce cours, je me suis fortement appuyé sur les références :

- Tóth E., Helm L. and Merbach A. E., Relaxivity of MRI Contrast Agents, *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 2002.

- Kenouche S., Larionova J., Bezzi N., Guari Y., Bertin N., Zanca M., et al. NMR investigation of functionalized magnetic nanoparticles  $Fe_3O_4$  as  $T_1$ - $T_2$  contrast agents. *Powder Technology* 255, 60-65. 2014.

- Kenouche S., Perrier M., Bertin N., Larionova J., Ayadi A., Zanca M., Long J., Stein P.C., Guari Y., Cieslak M., Godin C., Goze-Bac C. In vivo quantitative NMR imaging of fruit tissues during growth using Spoiled Gradient Echo sequence. *Magnetic Resonance Imaging* 32, 1418-1427, 2014.

- Perrier M., Kenouche S., Long J., Kalaivani T., Larionova J., Goze-Bac C. et al., Investigation on NMR Relaxivity of Nano-Sized Cyano-Bridged Coordination Polymers. *Ameri. Chem. Soc. Inorg. Chem.* 52, 13402-13414, 2013.

- Bloembergen, N., Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions, *J. Chem. Phys.* 27, 572-573, 1957.

- Solomon I. and Bloembergen N., Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. Effects of Electron Spin Relaxation, *J. Chem. Phys.*, 34, 853-842, 1961.

- Vishnevskaya G.P. and Kozyrev B.M., Paramagnetic relaxation and complexing in divalent manganese salt solutions, *Journal of Structural Chemistry* , 8, 562-568, 1967.

- LAUFFER, R.E., Paramagnetic Metal Complexes as Water Proton Relaxation Agents for NMR Imaging : Theory and Design, *Chem. Rev.*, 87, 901-927, 1987.

- Luz Z. and Meiboom S., Proton Relaxation in Dilute Solutions of Cobalt(II) and Nickel(II) Ions in Methanol and the Rate of Methanol Exchange of the Solvation Sphere, *J. Chem. Phys.* 40, 86-94, 1964.

- Werner, E.J., High-Relaxivity MRI Contrast Agents : Where Coordination Chemistry Meets Medical Imaging, *Angew. Chemie. Intl. Ed.*, 47, 8568-8580, 2008.

- Van Eldik R. and Bertini I., Advances in Inorganic Chemistry : Relaxometry of water-metal ion interactions, *Elsevier Academic Press*, 2005.

- Cortia A., Lascialfaria E., Micottia A., Castellanod M., Donativid A., Quaratae P.D., Cozzolie L., Mannae T., Pellegrinoe P. and Sangregorio C., Magnetic properties of novel superparamagnetic MRI contrast agents based on colloidal nanocrystals, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 320, 320-323, 2008.

Comme il a été montré lors des cours précédents, l'imagerie RMN offre plusieurs possibilités d'optimisation du contraste dans les images. Elle permet d'accéder à une différenciation optimale entre les différentes structures tissulaires de l'échantillon soumis à l'étude. Cette opération d'optimisation est réalisée par un choix judicieux des paramètres extrinsèques et de la technique d'acquisition des images. Nous avons également mis en avant le fait que la RMN, souffre intrinsèquement de manque de sensibilité pour les raisons énumérées dans le premier chapitre ( $M = N\gamma^2\hbar^2 \frac{B_0}{4k_B T}$ ). Un faible contraste est dû aussi au fait que les différents tissus présentent des  $T_1$ ,  $T_2$  et  $M_0$  très comparables ce qui rend leur discrimination très difficile. Ceci nous amène à dire que très souvent, une simple optimisation des paramètres de la séquence d'imagerie peut s'avérer insuffisante pour fournir des images pertinentes afin de mener à bien les analyses qualitatives et quantitatives. Dans le but de remédier à ce faible contraste, l'emploi d'agents de contraste efficaces en terme de relaxivité, se révèle être un moyen efficace pour conduire à une meilleure différenciation des tissus présentant un contraste naturel (sans agent de contraste) faible.

On distingue deux types d'agents de contraste selon leurs propriétés physico-chimiques et leur mode d'action. Les agents de contraste dits *positifs*, dont l'effet principal se manifeste par une diminution de temps de relaxation magnétique nucléaire longitudinal ( $T_1$ ) des protons. Ce sont principalement des complexes paramagnétiques de petites tailles, de l'ordre de 4 nm, ayant un ion métallique avec des électrons non appariés, le plus utilisé étant le gadolinium ( $Gd^{3+}$ ). L'autre type d'agents de contraste, sont les agents dits *negatifs* où l'effet principal se traduit par une diminution de temps de relaxation magnétique nucléaire transversal ( $T_2$ ) des protons. Ils sont formés de nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques dont le diamètre peut varier entre 5 et 200 nm. Dotées d'un fort moment magnétique, ce dernier crée localement une grande hétérogénéité du champ magnétique dans la région où diffusent les molécules d'eau. Cette hétérogénéité magnétique induit une accélération du déphasage des spins nucléaires des protons, qui se manifeste par une perte du signal RMN par effet  $T_2$  ou  $T_2^*$ . Selon la taille de ces nanoparticules, on distingue les *SPIO* (Super Paramagnetic Iron Oxide) ayant un diamètre supérieur à 50 nm et les *USPIO* (Ultra-small Super Paramagnetic Iron Oxide) pour celles présentant un diamètre inférieur à 50 nm. Parmi ces agents de contraste commercialisés, on peut citer : Endorem®(Guerbet, France), Feridex®(Berlex, USA) et Resovist®(Schering AG, Allemagne).

L'intensité du signal RMN est modulé par de nombreux paramètres tels que le  $T_1$  et le  $T_2$ . L'agent de contraste interagit avec les protons de l'eau dans les tissus en question, ce qui permet de modifier les propriétés intrinsèques ( $T_1$  et  $T_2$ ) de ces tissus et donc de créer un contraste avec la zone sans agents de contraste. Dans ces tissus biologiques, les noyaux d'hydrogènes se présentent sous trois formes distinctes : les protons de l'eau libre, les protons des macromolécules (protéines, glucides, lipides

...) et les protons de l'eau liée chimiquement ou adsorbés par les macromolécules. Notons toutefois, qu'au sein de ces tissus, les agents de contraste ne sont pas directement visualisés sur les images. C'est leur effet de raccourcissement des temps de relaxation magnétiques des protons qui est détecté. De nombreuses études ont montré que l'évolution temporelle de la concentration en produit de contraste est étroitement liée à la nature du tissu et permet, entre autre, de nous informer sur ses caractéristiques morphologiques et physiologiques (voir les références citées au début du document).

Par ailleurs, le développement de nouveaux agents de contraste offre des défis intéressants pour des chercheurs de divers horizons, aussi bien en science physique, chimique et biologique. Ces challenges comprennent la conception et la synthèse de substances paramagnétiques et super-paramagnétiques, stables en solution aqueuse, non toxiques et bio-compatibles. En outre, une compréhension quantitative de leur incidence sur le comportement de la relaxation nucléaire en solution et dans les tissus vivant s'avère indispensable afin de maximiser la relaxivité *in vivo*.

Lors de cours, nous discuterons dans un premier temps, l'origine de la modification naturelle (sans intervention des agents de contraste) des temps de relaxation. Cette étape s'avère primordiale pour comprendre le phénomène et la genèse, d'un point de vu physique, des paramètres de relaxation RMN. Dans un second temps, nous montrerons comment les agents de contraste agissent afin de modifier localement ces paramètres.

### 3.1 Contraste naturel des tissus

#### 3.1.1 Origine de la relaxation $T_1$ et $T_2$

Dans cette section nous allons tenter d'expliquer les variations naturelles de  $T_1$  et de  $T_2$ . Pour appréhender le formalisme qui régit la relaxation "naturelle" des protons des molécules d'eau, nous nous focaliserons sur les mécanismes d'interactions dipolaires entre moments magnétiques nucléaires identiques (spins des protons des molécules d'eau). En milieu liquide, les propriétés de magnétisme nucléaire sont le siège d'importants changements. Ces derniers sont dus à l'existence dans ces échantillons de mouvements moléculaires rapides de grandes amplitudes et de nature aléatoire. Parmi ces mouvements on peut citer principalement, les mouvements rotationnels et translationnels des molécules individuelles. Une façon d'expliquer l'origine de cette relaxation, est de considérer que chaque spins "ressent" un champ magnétique fluctuant généré par un voisin qui induit des transitions parmi ses niveaux d'énergie.

Souvent les mouvements aléatoires (rotationnels et translationnels), sont décrits par une fonction qu'on appelle *fonction de corrélation* qui est exprimée par,  $e^{-|\tau|/\tau_c}$  où la constante  $\tau_c$ , est le temps de corrélation, qui est une caractéristique du milieu. La Transformée de *Fourier* d'une telle fonction s'écrit alors :

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

$J(\omega)$  est la fonction de densité spectrale qui exprime la probabilité par unité de temps pour qu'un mouvement aléatoire  $\tau_c$  présente une pulsation  $\omega$ . À partir de cette relation et pour une fréquence donnée  $\omega$ , la fonction  $J(\omega)$  présente un maximum pour  $\tau_c = \frac{1}{\omega}$ . Ce résultat traduit le fait que la probabilité de transition de relaxation induite est maximum lorsque le temps de corrélation  $\tau_c$  est de l'ordre de  $\frac{1}{\omega}$ , c'est-à-dire de la période de *Larmor*.

Parmi les interactions responsables de la relaxation  $T_1$ , on peut distinguer celles qui sont d'origines intra-moléculaires, entre spins d'une même molécule, et celles d'origines intermoléculaires qui se produisent entre spins de molécules différentes. Pour les interactions intramoléculaires, le couplage dipolaire provient essentiellement de la rotation de la molécule. En revanche, dans le cas des interactions intermoléculaires, interviennent les deux mouvements de rotation et de translation. Ainsi, compte tenu de la forme de la fonction de corrélation écrite précédemment. Les mécanismes de relaxation, exprimés en terme de taux de relaxation longitudinal et transversal dus à ces mouvements aléatoires pour un système de protons (spins  $I$  identiques) où les sommes sont prises sur les  $i$  voisins, sont décrits par :

$$\frac{1}{T_1} = \frac{3}{2}\gamma\hbar^2 I(I+1) \sum \left( J_{ik}^{(1)}(\omega_I) + J_{ik}^{(2)}(2\omega_I) \right) \quad (2)$$

$$\frac{1}{T_2} = \gamma^4\hbar^2 I(I+1) \sum \left( \frac{3}{8}J_{ik}^{(2)}(2\omega_I) + \frac{15}{4}J_{ik}^{(1)}(\omega_I) + \frac{3}{8}J_{ik}^{(0)}(0) \right) \quad (3)$$

Avec,  $J^{(n)}$  représente la densité spectrale d'ordre  $n$  des mouvements moléculaires associés aux protons et  $\omega_I$  leur fréquence de *Larmor*. Dans la section suivante, nous allons mettre en avant les mécanismes d'action des deux types d'agents de contraste et montrer comment ils modifient localement ces temps de relaxation.

### 3.2 Mode d'action des agents de contraste $T_1$

La première théorie qui a formalisé les mécanismes de relaxation induits par des substances paramagnétiques dissoutes dans un solvant aqueux est développée par *Solomon-Bloembergen*. Ces mécanismes sont expliqués en terme d'interaction d'origine dipolaire entre le moment magnétique électronique du cation métallique (lanthanides et métaux de transition) et le moment magnétique nucléaire des protons des molécules d'eau. Pour une meilleure compréhension théorique des propriétés de relaxation RMN des noyaux en présence de spin d'électrons non appariés, une théorie très détaillée est disponible dans les références citées précédemment.

Les agents paramagnétiques induisent une exaltation des taux de relaxation longitudinal ( $\frac{1}{T_1}$ ) et transversal ( $\frac{1}{T_2}$ ) des protons des molécules d'eau avoisinantes. Les contributions diamagnétiques (sans agents de contraste) et paramagnétiques

aux taux de relaxation sont additives, selon :

$$\left(\frac{1}{T_1}\right)_{obs} = \left(\frac{1}{T_1}\right)_{dia} + \left(\frac{1}{T_1}\right)_{para} \quad (4)$$

$\left(\frac{1}{T_1}\right)_{obs}$  représente le taux de relaxation en présence d'agents paramagnétiques,  $\left(\frac{1}{T_1}\right)_{dia}$  est le taux de relaxation diamagnétique du solvant (en absence d'agents paramagnétiques) et  $\left(\frac{1}{T_1}\right)_{para}$  représente la contribution paramagnétique additionnelle. Cette composante paramagnétique contribue par l'amplitude et les fluctuations du champ magnétique local créé par l'ion paramagnétique qui modifie la relaxation des protons avoisinants. L'influence de ce champ local diminue rapidement avec la distance *métal-proton*. En effet, les mouvements translationnels relatifs, les mouvements de rotation du complexe paramagnétique et les interactions chimiques qui attirent les molécules d'eau près de l'ion métallique jouent un rôle clé dans la transmission de l'effet paramagnétique. De plus, chaque type d'interactions chimiques peut ou pas donner une relaxation efficace, car elles sont contrôlées à la fois par la distance *métal-proton* et par le temps de résidence de la molécule d'eau à proximité de l'ion métallique. La relaxivité de l'agent paramagnétique est alors donnée par :

$$\left(\frac{1}{T_1}\right)_{para} = \left(\frac{1}{T_1}\right)_{si} + \left(\frac{1}{T_1}\right)_{se} \quad (5)$$

Avec les  $\left(\frac{1}{T_1}\right)_{si}$  et  $\left(\frac{1}{T_1}\right)_{se}$  sont respectivement les contributions de la *sphère interne* et la *sphère externe* à la relaxivité. La section suivante souligne les différentes approches quantitatives pour comprendre les mécanismes de relaxivité des *sphères interne* et *externe*.

### 3.2.1 Mécanisme de la sphère interne

Nous allons expliquer ce mécanisme de relaxation on se basant sur l'équation de *Solomon-Bloembergen*. Dans ce formalisme, la contribution de la *sphère interne* à la relaxivité longitudinale résulte d'un échange chimique de molécules d'eau entre la première sphère de coordination du centre paramagnétique (sphère d'hydratation) et le solvant, il vient :

$$\left(\frac{1}{T_1}\right)_{si} = \frac{f_m q}{T_{1m} + \tau_m} \quad (6)$$

$$\left(\frac{1}{T_2}\right)_{si} = \frac{f_m}{\tau_m} \times \frac{T_{2m}^{-2} + \tau_m^{-1} T_{2m}^{-1} + \Delta\omega_m^2}{(\tau_m^{-1} + T_{2m}^{-1})^2 + \Delta\omega_m^2} \quad (7)$$

$f_m$  est la fraction molaire de l'ion métallique,  $q$  représente le nombre de molécules d'eau liées par ion métallique,  $T_{1m}$  et  $T_{2m}$  sont respectivement les temps de relaxation longitudinal et transversal de l'eau liée,  $\tau_m$  est le temps de résidence de l'eau liée

dans la première sphère de coordination et  $\Delta\omega_m^2$  est la différence du déplacement chimique entre l'eau liée et l'eau libre. Les  $T_{1m}$  et  $T_{2m}$  sont donnés par les équations de *Solomon-Bloembergen* selon :

$$\left(\frac{1}{T_{im}}\right) = \left(\frac{1}{T_i}\right)_{DD} + \left(\frac{1}{T_i}\right)_{SC} \quad i = 1, 2 \quad (8)$$

$$\left(\frac{1}{T_1}\right)_{DD} = \frac{2\gamma_I^2 g^2 S(S+1)\mu_\beta^2}{15r^6} \times \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)^2 \times \left(\frac{7\tau_{c2}}{1 + \omega_s^2 \tau_{c2}^2} + \frac{3\tau_{c1}}{1 + \omega_I^2 \tau_{c1}^2}\right) \quad (9)$$

$$\left(\frac{1}{T_1}\right)_{SC} = \frac{2S(S+1)}{3} \times \left(\frac{A}{\hbar}\right)^2 \times \left(\frac{\tau_{e2}}{1 + \omega_s^2 \tau_{e2}^2}\right) \quad (10)$$

$$\left(\frac{1}{T_2}\right)_{DD} = \frac{\gamma_I^2 g^2 S(S+1)\mu_\beta^2}{15r^6} \times \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)^2 \times \left(\frac{13\tau_{c2}}{1 + \omega_s^2 \tau_{c2}^2} + \frac{3\tau_{c1}}{1 + \omega_I^2 \tau_{c1}^2} + 4\tau_{c1}\right) \quad (11)$$

$$\left(\frac{1}{T_2}\right)_{SC} = \frac{S(S+1)}{3} \times \left(\frac{A}{\hbar}\right)^2 \times \left(\frac{\tau_{e2}}{1 + \omega_s^2 \tau_{e2}^2} + \tau_{e1}\right) \quad (12)$$

$g$  est le facteur de *Landé* pour l'électron libre ( $g = 2$  pour le  $Gd^{+3}$ ),  $\mu_0$  correspond à la perméabilité magnétique du vide,  $S$  spin électronique total de l'ion métallique,  $\mu_\beta$  est le magnéton de *Bohr*,  $r$  est la distance *métal-proton*,  $\omega_s$  et  $\omega_I$  sont respectivement les fréquences de *Larmor* électronique et nucléaire (proton).  $\frac{A}{\hbar}$  constante qui tient compte du couplage électron-noyau. Cette relation exprime la contribution d'une interaction dipolaire (à travers l'espace, notée DD) et d'une interaction scalaire ou de contact (à travers les liaisons de coordination ou les liaisons chimiques, notée SC). Ces deux composantes sont modulées respectivement, par les temps de corrélation  $\tau_c$  et  $\tau_e$ , donnés par :

$$\frac{1}{\tau_{ci}} = \frac{1}{\tau_R} + \frac{1}{T_{ie}} + \frac{1}{\tau_m} \quad i = 1, 2 \quad (13)$$

$$\frac{1}{\tau_{ei}} = \frac{1}{T_{ie}} + \frac{1}{\tau_m} \quad i = 1, 2 \quad (14)$$

$T_{1e}$  et  $T_{2e}$  sont respectivement les temps de relaxation longitudinal et transversal du spin électronique de l'ion métallique et  $\tau_R$  représente le temps de corrélation de rotation de l'agent paramagnétique.

### 3.2.2 Mécanisme de la sphère externe

La contribution de la *sphère externe* à la relaxivité à reçue moins d'attention que celle de la *sphère interne* pour appréhender le mode d'action des agents de contraste paramagnétiques. La plupart des études ont porté sur des agents paramagnétiques en solution aqueuse ( $q$  élevé) ou chélatés par de macromolécules ( $\tau_R$  long), où la composante de la *sphère interne* est plus prédominante. Néanmoins, il a été constaté, que lors de la conception d'agents de contraste pour l'imagerie RMN, l'utilisation de ligands polydentés pour assurer leurs stabilité *in vivo* réduit le nombre de molécules d'eau liées à la première sphère de coordination. La contribution de la *sphère externe* pour les complexes de faible poids moléculaire devient très importante. Contrairement à la composante *sphère interne* qui est fondamentalement régit par des échanges chimiques entre deux sites (ion métallique et proton). Le mode d'action de la *sphère externe* est un problème plus complexe. Elle intervient par des aspects relatifs à la dynamique de solvatation du complexe. La théorie de la *sphère externe* est traitée dans le cas limite où il n'existe pas d'interactions chimiques ou électrostatiques entre les protons et l'ion métallique.

La forme la plus générale de cette théorie tient compte des effets des fluctuations dues à la relaxation électronique (pour le cation) ainsi qu'à celle due à la diffusion translationnelle relative des deux espèces (métal et proton). Le formalisme mathématique décrivant cette interaction présente des similitudes avec celui décrit par *Solomon-Bloembergen* écrit précédemment, il vient :

$$\left(\frac{1}{T_1}\right)_{se} = \frac{\pi N_s \gamma_I^2 \gamma_s^2 S(S+1) \hbar^2}{d^3 \tau_D} \times (7J(\omega_s, \tau_D, T_{1e}) + 3J(\omega_I, \tau_D, T_{1e})) \quad (15)$$

$N_s$  est le nombre d'ion métallique par  $cm^3$ ,  $d$  est la distance de rapprochement de la molécule d'eau de l'ion métallique et  $\tau_D$  est le temps de corrélation de diffusion par translation.  $J(\omega_s, \tau_D, T_{1e})$  et  $J(\omega_I, \tau_D, T_{1e})$  sont les densités spectrales.

Il en ressort de ce qui a été rapporté dans cette section, que la relaxivité *sphère interne* dépend de nombreux paramètres (taux d'échange de proton  $k_e = \frac{1}{\tau_m}$ , le temps de corrélation rotationnel  $\tau_R$ , les temps de relaxation électronique  $T_{ie}$ , la distance métal-proton  $r$  et le nombre de molécules d'eau dans la première sphère de coordination  $q$ ). Pour maximiser la relaxivité, le contrôle et l'optimisation de ces paramètres sont des étapes cruciales.

### 3.3 Mode d'action des agents de contraste $T_2$

De nombreux travaux de recherches ont été consacrés à l'étude des propriétés relaxométriques des nanoparticules super-paramagnétiques. Toutes ces études ont pour but principal, la quantification des différents paramètres qui influencent la relaxivité de ce type d'agents de contraste. Comme nous l'avons souligné précédemment,

les *SPIO* (Super Paramagnetic Iron Oxide) et les *USPIO* (Ultra-small Super Paramagnetic Iron Oxide) ont une relaxation  $r_2$  plus prépondérante que celle qui est due à l'effet  $r_1$ . Très souvent se sont des suspensions de nanoparticules super-paramagnétiques d'oxyde de fer fonctionnalisées avec divers groupements chimiques. Dotées d'un fort moment magnétique et en présence du champ magnétique statique  $B_0$ , ces nanoparticules créent autour d'elles un gradient de champ magnétique, noté  $\delta B_z$ . Pour une nanoparticule sphérique repérée à l'origine des coordonnées sphériques, cette perturbation  $\delta B_z$  à la position  $(r, \theta)$ , s'écrit selon :

$$\delta B_z(r, \theta) = \frac{1}{3} B_0 \Delta\chi \left(\frac{R}{r}\right)^3 (3\cos^2\theta - 1) \quad (16)$$

Avec  $R$  est le rayon de la particule et  $\Delta\chi$  est la différence de susceptibilité magnétique entre la nanoparticule et le milieu. À partir de cette relation, nous remarquons que ce gradient de champ est directement proportionnel à la taille ( $R$ ) et aux propriétés magnétiques de la nanoparticule ( $\Delta\chi$ ). Lorsque les molécules d'eau diffusent à travers cette région où règne le  $\delta B_z$ , les protons de ces molécules se déphasent et par conséquent le signal RMN décroît par effet  $T_2$  ou  $T_2^*$ . Néanmoins, l'influence de ce champ magnétique local généré par le moment magnétique de la nanoparticule chute rapidement avec la distance en  $(\frac{1}{r^3})$ .

Nous comprenons bien, tenant compte de ce qui a été rapporté dans ces notes de cours, que la conception de nouveaux agents de contraste efficaces pour l'imagerie RMN, nécessite une bonne compréhension de tous les facteurs et les mécanismes qui impactent la relaxivité des protons. Les agents de contraste agissent en augmentant le taux de relaxation des protons de l'eau présents dans les tissus biologiques, grâce à leurs paramagnétismes. La majorité des agents utilisés actuellement sont des chélates de gadolinium (III) stables en solution. Cet ion appartenant à la famille des Lanthanides possède le plus grand nombre d'électrons non appariés (7 électrons) et un temps de relaxation électronique ( $T_{1e}$ ) long. Ces deux caractéristiques font du  $Gd^{3+}$  l'ion le plus paramagnétique parmi les ions stables. La relaxation paramagnétique des protons de l'eau est une conséquence des interactions dipolaires entre le spin nucléaire du proton et les fluctuations du champ magnétique local généré par les électrons célibataires du centre paramagnétique. Il existe deux contributions principales à la relaxation paramagnétique qui conduisent à l'exaltation de la relaxivité des protons. La contribution *sphère interne* qui est due à des interactions entre les spins électroniques du centre paramagnétique et les protons de l'eau de la première sphère de coordination et à l'échange chimique entre ces protons et ceux du solvant. La diffusion relative par translation des molécules d'eau au voisinage de l'ion métallique constitue la contribution de la *sphère externe*. À la lumière de ce qui a été discuté ici, le développement et la conception de nouveaux agents de contraste passent inéluctablement par une meilleure compréhension des facteurs gouvernant les contributions *sphère interne* et *sphère externe*. En effet, une façon d'influencer efficacement les propriétés relaxométriques des agents de contraste  $T_1$

consiste à augmenter le nombre de site de coordination des molécules d'eau dans la première sphère de coordination. Cette augmentation ne doit pas se faire au détriment de la toxicité du chélate. Nous avons constaté également que l'interaction dipolaire, entre le spin  $I$  des protons de l'eau liée et le spin  $S$  des électrons non appariés du centre paramagnétique séparée par une distance de contact  $r$ , chute en  $\frac{1}{r^6}$ . Donc une manière d'augmenter la relaxivité est de réduire cette distance. Nous avons relevé aussi que la diminution du temps de corrélation rotationnel  $\tau_R$ , correspondant à une augmentation du poids moléculaire de l'agent de contraste, contribue à majorer la relaxivité. Un allongement du temps de relaxation du spin électronique ( $10^{-8}$  à  $10^{-9}$  s pour les ions  $Gd(III)$ ,  $Mn(II)$  et  $Fe(III)$ ) contribue aussi à augmenter la relaxivité. Les deux termes *sphère interne* et *sphère externe* contribuent plus au moins à l'augmentation du taux de relaxation paramagnétique. Notons toutefois, que la notion d'agents de contraste positif ou négatif est sujette à discussion. En effet, chaque agent qu'il soit paramagnétique ou super-paramagnétique, peut agir sur le signal RMN par des effets de *sphère interne* et/ou *sphère externe*. Donc on comprend que la nature du contraste n'est pas exclusivement inhérente à la molécule utilisée mais dépend, de sa concentration dans le milieu et des paramètres instrumentaux.

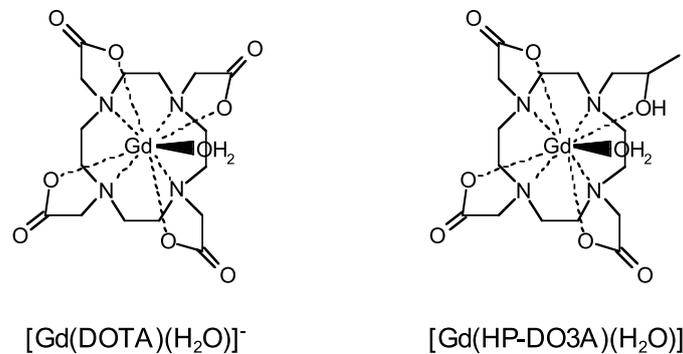


FIGURE 1: Structures des complexes de gadolinium commerciaux.

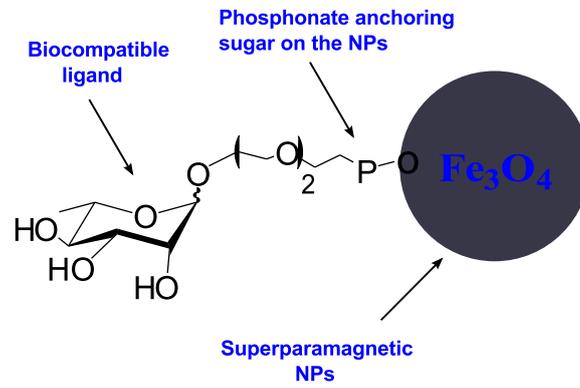


FIGURE 2: Fonctionnalisation de nanoparticules super-paramagnétiques par un motif de type osidique.

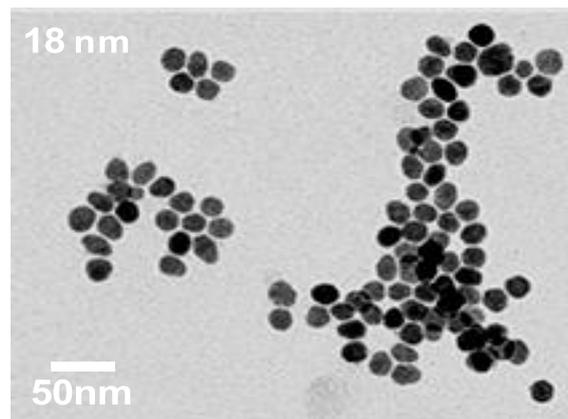


FIGURE 3: Image TEM de nanoparticules super-paramagnétique de 18 nm.

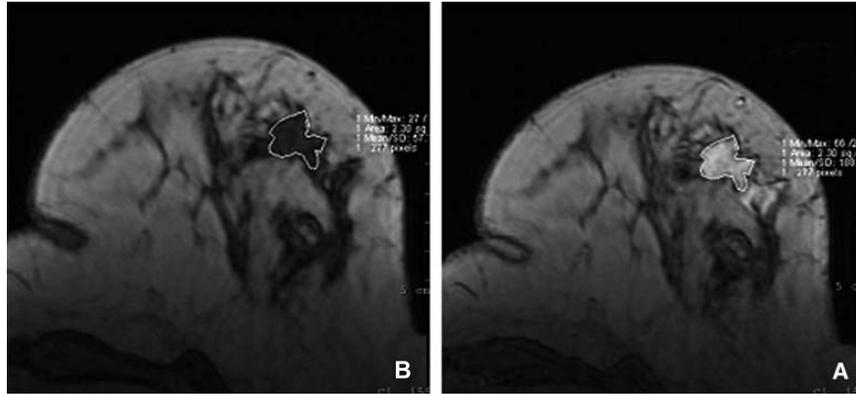


FIGURE 4: Image d'un sein avant (B) et après (A) injection de l'agent de contraste Gd-DOTA. Retrouvtement précoce (A) d'un cancer.



FIGURE 5: Aorte abdominale. Image obtenue après injection du gadolinium-DOTA. Visualisation (rehaussement de l'intensité du signal) des différentes artères de la aorte abdominale.