

Résonance magnétique nucléaire de tissus humains contenant du fer

A. Hocq¹ [aline.hocq@umh.ac.be], S. Saussez², S. Louryan³, R.N. Muller⁴, M. Luhmer⁵, P. Gillis¹ et Y. Gossuin¹

¹ Service de physique expérimentale et biologique, Université de Mons-Hainaut

² Laboratoire d'anatomie humaine, Université de Mons-Hainaut

³ Laboratoire d'anatomie et d'embryologie, Université Libre de Bruxelles

⁴ Laboratoire de RMN et d'imagerie moléculaire, Dpt de chimie générale, organique et biomédicale, Université de Mons-Hainaut

⁵ Laboratoire de RMN haute résolution, Dpt de chimie, Université Libre de Bruxelles



Introduction

La Résonance Magnétique Nucléaire

L'idée de base de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) consiste à placer un système de **protons** d'une solution ou d'un tissu, dans un **champ magnétique** \vec{B}_0 (Figures 1 et 2).

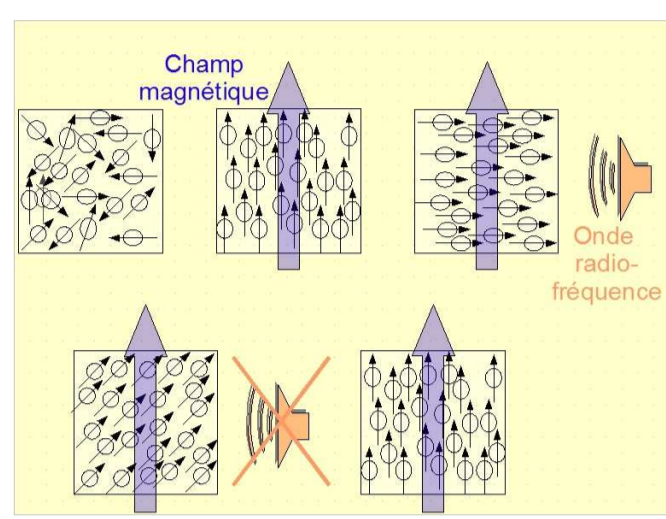


FIGURE 1: Système de protons placés dans un champ magnétique et excités par une onde radiofréquence

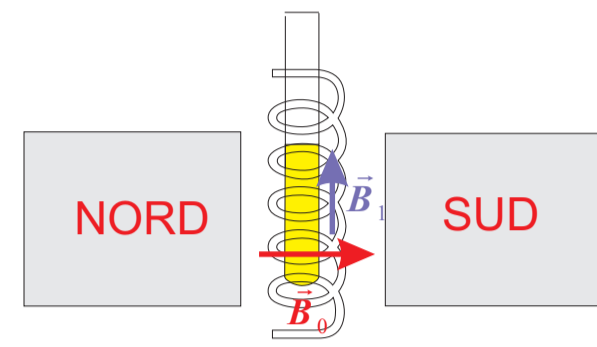


FIGURE 2: Appareillage RMN de base

A l'équilibre, les moments magnétiques de ces protons sont alignés avec le champ. Le système est alors excité en appliquant un champ B_1 alternatif perpendiculaire à B_0 , sous la forme d'une onde radiofréquence durant une très courte période, ce qui modifie l'orientation des moments magnétiques des protons. Lorsque la fréquence des ondes radio et la fréquence de précession des protons sont identiques, les protons absorbent une partie de l'énergie des ondes radio : c'est ce qu'on appelle la **résonance**. A l'arrêt de cette excitation, le système retourne à l'équilibre avec des temps caractéristiques, appelés temps de relaxation longitudinale T_1 et transverse T_2 . Ceux-ci sont à la base du contraste des images obtenues en IRM.

Motivation du travail

Certaines **maladies** s'accompagnent d'une **accumulation de fer** dans le cerveau (maladies neurodégénératives : maladies d'Alzheimer, maladie de Parkinson...) ou dans le foie et la rate (hémochromatose, thalassémie, cirrhose). La ferritine est la protéine qui stocke le fer dans le foie, la rate et les noyaux du cerveau.

Il y a plus d'une vingtaine d'années, un assombrissement des organes chargés en fer a été constaté sur les images IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) pondérées T_2 (Figure 3). Ce phénomène a été associé aux propriétés magnétiques de la ferritine. En effet, la présence de cette protéine dans les tissus se traduit par une diminution du temps de relaxation transverse T_2 , ce qui atténue le signal.

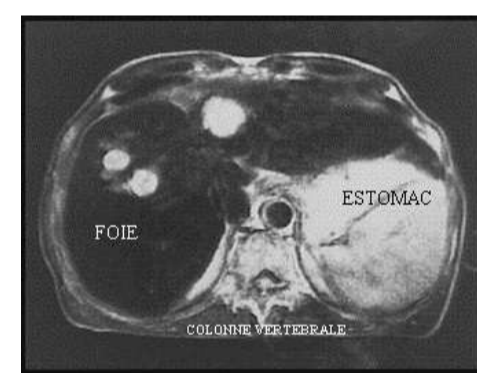


FIGURE 3: Image par Résonance Magnétique pondérée T_2 d'un patient atteint d'hémochromatose. Le foie est sombre à cause d'une relaxation T_2 rapide, qui diminue le signal

Cette caractéristique de la ferritine pourrait donc permettre, à terme, de quantifier de manière non invasive la ferritine présente dans les organes. En effet, la méthode utilisée actuellement pour doser le fer dans le foie consiste à ponctionner un morceau de tissu hépatique pour analyse, ce qui représente un danger non négligeable pour le patient. En ce qui concerne le cerveau, la biopsie est possible mais très dangereuse. Une telle **quantification**, en utilisant l'IRM, serait particulièrement utile pour détecter et suivre l'évolution de maladies s'accompagnant d'une surcharge en fer.

Lors de ce travail, j'ai étudié les caractéristiques de relaxation magnétique nucléaire d'échantillons biologiques (noyaux du cerveau, foie et rate). De plus, j'ai recherché une corrélation entre les paramètres RMN et la concentration en fer des tissus.

Matériel et méthodes

Quatre types de tissus ont été étudiés : des **noyaux du cerveau** (Caudate nucleus, Dentate nucleus, Globus pallidus, Putamen, Red nucleus et Substantia nigra - voir Figure 4) connus pour contenir les plus grandes quantités de fer dans le cerveau, de la **substance blanche** contenant peu de fer, des morceaux de **foie** et de **rate**. Les échantillons proviennent de 2 donneurs de sexe masculin, de 70 ans d'âge moyen. Le premier donneur souffrait d'une cirrhose ; par conséquent, son foie (noté foie 1) est « cirrhotique ». Au moment du décès, le deuxième donneur ne présentait pas de signe de maladie neurodégénérative ou de maladie du foie ou de la rate s'accompagnant d'une surcharge en fer. Les échantillons ont été homogénéisés car la distribution en fer n'est pas uniforme à l'intérieur des tissus.

Les temps de relaxation T_1 et T_2 sont mesurés sur des spectromètres à bas champs (0.47, 0.94 et 1.41 T) et à hauts champs (4.7, 7, 9.4, 11.7 et 14 T). Les mesures sont réalisées à une température de 37°C. Le dosage du fer s'effectue par ICP (Inductively Coupled Plasma), une technique spectrométrique utilisée pour la détection de traces d'éléments dans des échantillons.

Résultats et discussion

Caractéristiques de la relaxation transverse

Le taux de relation transverse $1/T_2$ est mesuré à différents champs entre 0.47 T et 14 T (Figure 5). Il augmente en fonction du champ. La croissance $1/T_2$ est importante pour les noyaux, très importante pour les échantillons de foie et de rate et plus faible pour ceux de substance blanche.

Ces résultats sont ajustés par une régression linéaire d'équation $1/T_2 = aB + y_0$ pour un échantillon de rate, par une régression quadratique d'équation $1/T_2 = bB^2 + y_0$ pour la substance blanche ainsi que le foie « cirrhotique » et par un polynôme quadratique $1/T_2 = bB^2 + aB + y_0$ pour le noyau Globus pallidus, un échantillon de foie sain et un de rate.

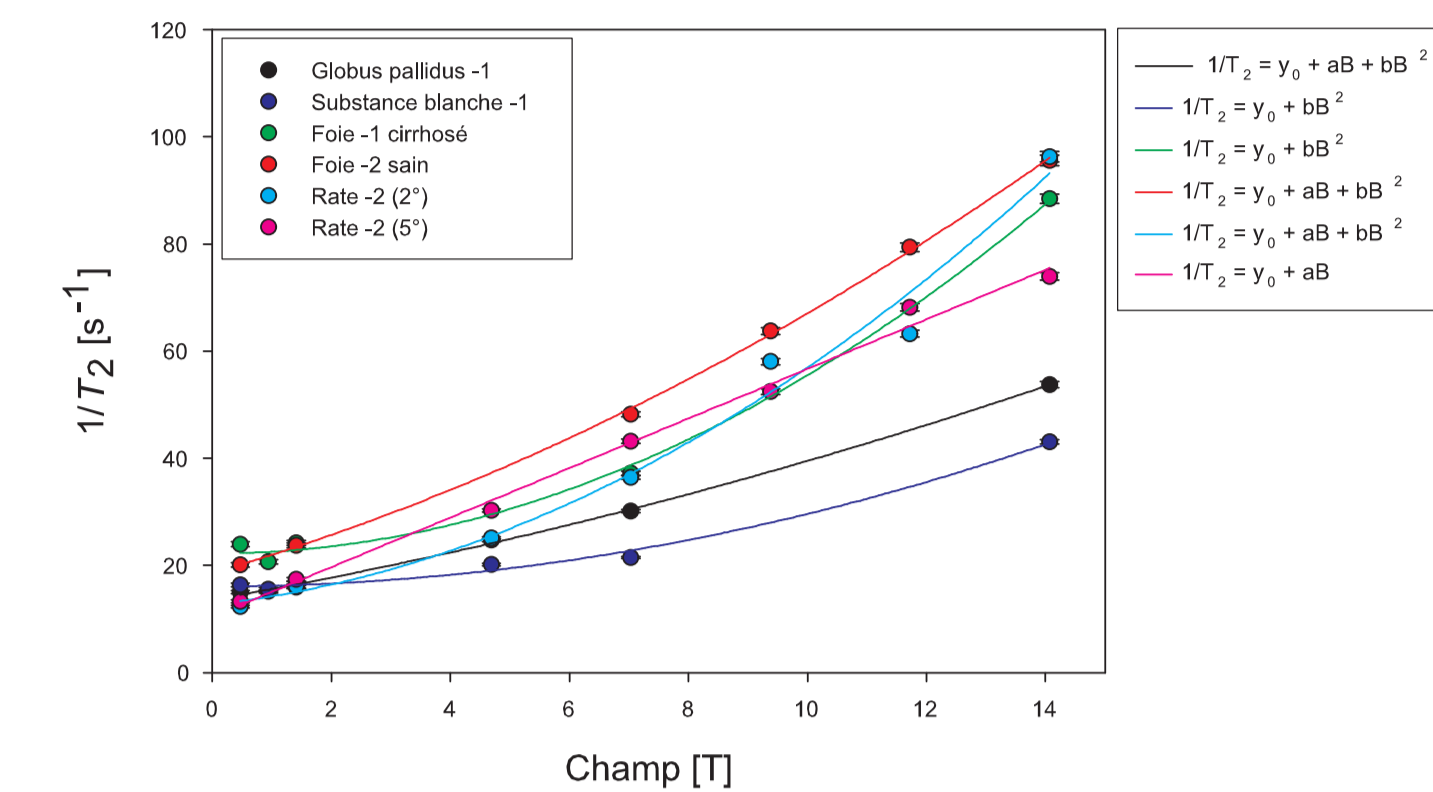


FIGURE 5: Evolution de $1/T_2$ en fonction du champ magnétique

Une dépendance linéaire de $1/T_2$ avec le champ correspond au modèle de déphasage par échange protonique aléatoire, utilisé pour les solutions aqueuses de ferritine et pour certains tissus contenant de la ferritine [1]. Une dépendance quadratique de $1/T_2$ avec le champ correspond au modèle de diffusion outer sphere, appliqué aux solutions de particules sphériques aimantées. Un mélange des deux ajustements (linéaire et quadratique) est utilisé car la relaxation des tissus pourrait être décrite par un mélange de contributions dû à la complexité de ces tissus.

La différence de dépendance de $1/T_2$ avec le champ, entre les tissus, est peut-être due à une structure, une distribution différente des cristaux et/ou à un **taux d'agglomération différent de la ferritine dans les tissus** [2]. En effet, une récente étude a montré que l'agglomération de la ferritine par une enzyme, la trypsine, cause une augmentation du taux de relaxation transverse, qui peut être expliquée par une augmentation de la contribution outer sphere à la relaxation quand l'agglomération est suffisante [3].

Corrélation avec la concentration en fer

Les concentrations en fer diffèrent selon les tissus : les concentrations en fer des échantillons de foie et de rate 2 sont nettement supérieures à celles des noyaux du cerveau [4]. Le contenu en fer des échantillons de foie « cirrhotique » est plus faible, de l'ordre de celui des noyaux. Comme attendu, la substance blanche contient moins de fer. Le taux de relaxation transverse est le paramètre le plus susceptible d'être fortement corrélé à la concentration en fer [5,6]. La figure 6 montre la dépendance de $1/T_2$ en fonction de la concentration en fer à 7 T.

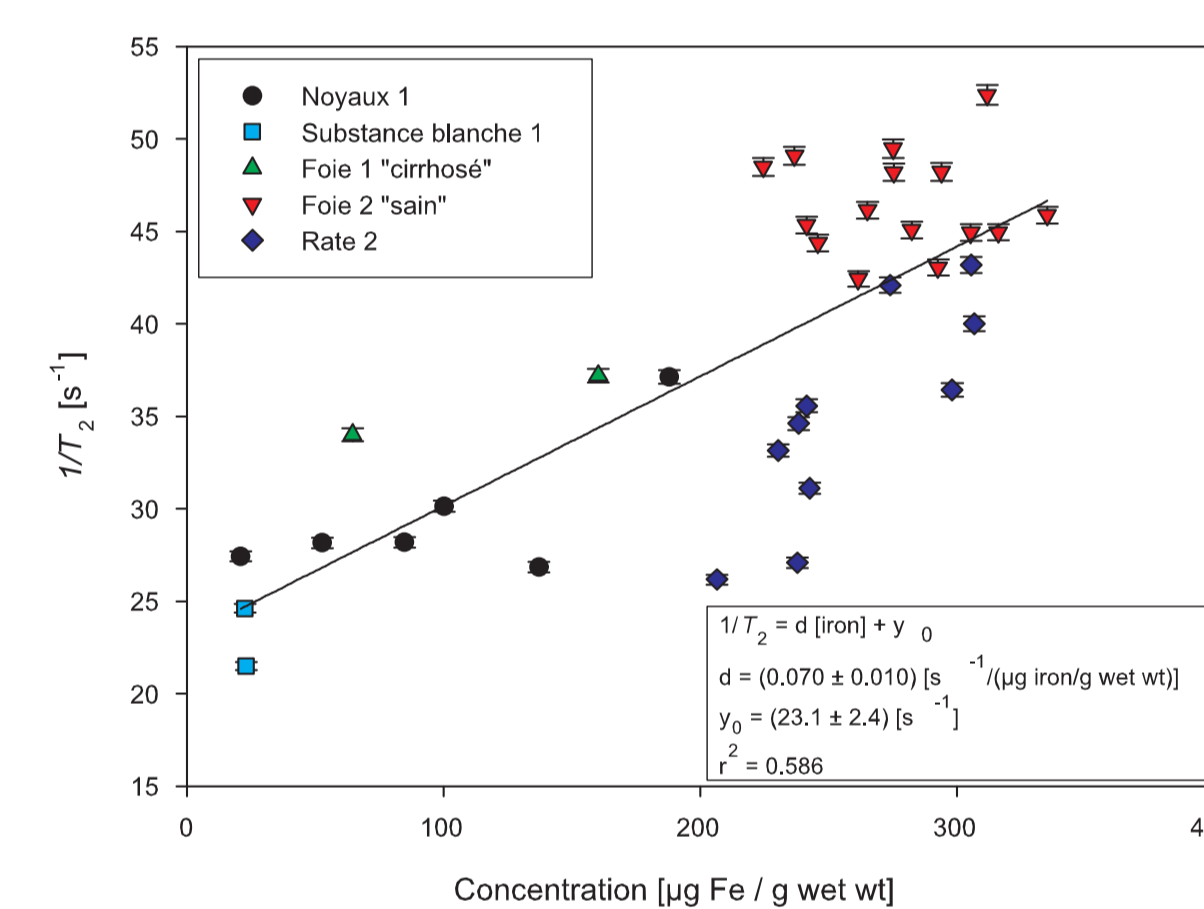


FIGURE 6: Evolution de $1/T_2$ en fonction de la concentration en fer à 7 T

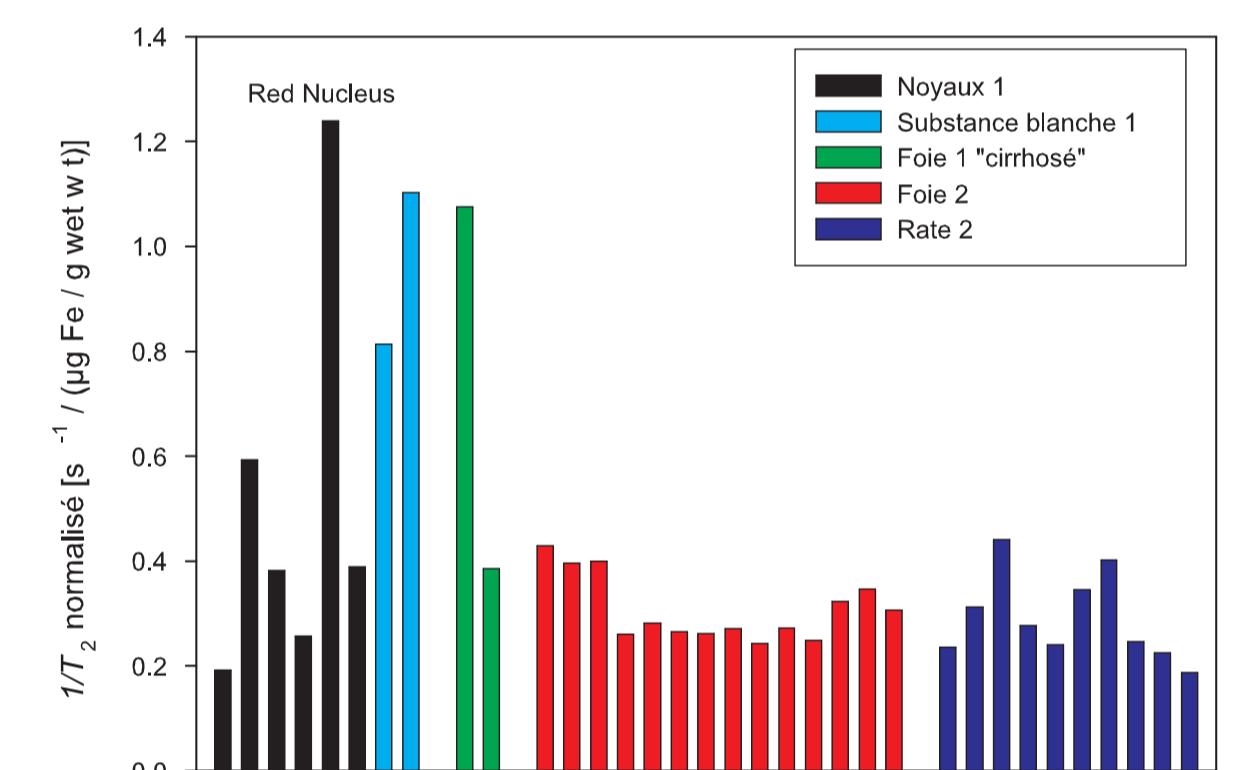


FIGURE 7: $1/T_2$ normalisé par la concentration en fer à 14 T

On observe des différences entre les tissus : les valeurs de $1/T_2$ et les concentrations en fer sont plus petites dans le cerveau et le foie du 1^{er} donneur que dans le foie et certains échantillons de rate du 2^{ème} donneur. Les résultats sont ajustés par une régression linéaire $R_2 = d[fer] + y_0$ où $[fer]$ est la concentration en fer. Une **corrélation entre les taux de relaxation et le contenu en fer** des échantillons est donc obtenue à **haut champ** en considérant les différents types de tissu. Aucune corrélation n'existe à bas champ.

La figure 7 montre les valeurs de $1/T_2$ normalisé par rapport à la concentration en fer du tissu à 14 T. Elles sont similaires pour tous les échantillons de foie et de rate du 2^{ème} donneur, élevées pour la substance blanche et un échantillon de foie du 1^{er} donneur « cirrhotique » et ont une valeur particulièrement importante pour le Red Nucleus.

Conclusions

Pour tous les tissus, on observe que $1/T_2$ augmente avec le champ magnétique. Les ajustements de ces résultats requièrent différents modèles théoriques suivant les tissus. Le taux d'agglomération de la ferritine pourrait, au moins en partie, expliquer les différences entre les caractéristiques de la relaxation transverse des tissus.

Par contre, en considérant tous les types de tissus, on observe une corrélation entre le taux de relaxation transverse et le contenu en fer à haut champ. La **concentration en fer des tissus** pourrait donc être **évaluée par une mesure de $1/T_2$ à haut champ**. Il serait alors possible de détecter de **façon non invasive** la surcharge en fer qui accompagnent certaines maladies.

Références

- Gossuin Y, Roch A, Muller RN, Gillis P, Lo Bue F. Anomalous nuclear magnetic relaxation of aqueous solutions of ferritin : an unprecedented first-order mechanism. Magn Reson Med 2002; 48 : 959-964
- Dubiel SM, Zabolotna-Rypien B, Mackey JB, Williams JM. Magnetic properties of human liver and brain ferritin. Eur Biophys J 1999; 28 : 263-267
- Gossuin Y, Gillis P, Muller RN, Hocq A. Relaxation by clustered ferritin : a model for ferritin-induced relaxation in vivo. NMR Biomed 2007; 20 : 749-756
- Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haem iron in the human brain. J Neurochem 1958; 3 : 41-51
- Glugre NR, Coates TD, Nelson MD, Wood JC. Mechanisms of tissue-iron relaxivity : nuclear magnetic resonance studies of human liver biopsy specimens. Magn Reson Med 2005; 54 : 1185-1193
- House MJ, St Pierre TG, McLean C. 1.4T study of proton magnetic relaxation rates, iron concentrations, and plaque burden in Alzheimer's disease and control postmortem brain tissue. Magn Reson Med 2008; 60 : 41-52

Remerciement

Ce travail a été réalisé avec le soutien financier du programme ARC de la Communauté Française de Belgique.