EPREUVE NON CORRIGEE

Produits de contraste en imagerie par résonance magnétique

S. Boutry, T. Gevart, R.-N. Muller, S. Laurent

Résumé : *Les agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire sont utilisés depuis une trentaine d'années. La plupart des produits approuvés pour les applications cliniques sont des agents extracellulaires, sans spécificité tissulaire, et sont excrétés rapidement par voie rénale. Citons le gadopentétate diméglumine (Gd-DTPA), le gadotérate méglumine (Gd-DOTA), le gadodiamide (Gd-DTPA-BMA) ou le gadotéridol (Gd-HP-DO3A). Des agents intracellulaires ont ensuite été développés (gadoxétate disodium [Gd-EOB-DTPA], gadobénate diméglumine [Gd-BOPTA], etc.) principalement pour leur capture par les hépatocytes, ainsi que des agents vasculaires qui ont un temps de rémanence intravasculaire plus grand et permettent des temps d'analyses plus longs. Ces complexes de gadolinium sont des agents T1 et augmentent le contraste de la région où ils se concentrent. Une autre catégorie d'agents de contraste est constituée par les nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer (appelées* ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide *[USPIO] ou* superparamagnetic particles of iron oxide *[SPIO]). Ces produits ont une efficacité élevée et sont essentiellement des agents T2 qui assombrissent la zone où ils s'accumulent. Il s'agit de particules de diamètre inférieur à 150 nm qui ont des temps de rémanence élevés et peuvent servir comme produits de contraste pour le foie, le système lymphatique ou les vaisseaux sanguins. Les différents types de processus de relaxation sont brièvement décrits dans cet article. Actuellement, les recherches se tournent vers l'imagerie moléculaire, pour cibler des récepteurs qui sont surexprimés lors de processus pathologiques. Ceci implique le développement d'agents de contraste spécifiques très performants.*

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

Note de l'éditeur : Elsevier adopte une position neutre en ce qui concerne les conflits territoriaux ou les revendications juridictionnelles dans les contenus qu'il publie, y compris dans les cartes et les affiliations institutionnelles.

Mots-clés : Imagerie par résonance magnétique (IRM) ; Agents de contraste ; Complexes de gadolinium ; Gd-DTPA ; Gd-DOTA ; USPIO ; Nanoparticules d'oxyde de fer ; Effets T1 et T2

Plan

- **Introduction** 1
- **Types de magnétisme** 2
  - Substances diamagnétiques 2
  - Substances paramagnétiques 2
  - Substances ferromagnétiques 2
  - Substances superparamagnétiques 3
- **Mécanisme d'action** 3
  - Contribution de sphère interne 3
  - Contribution de sphère externe 4
- **Propriétés** 4
  - Classifications 5
  - Les différents agents de contraste 7
- **Effets sur le signal** 9
- **Classification selon leur biodistribution** 9
  - Agents non spécifiques (complexes de gadolinium à diffusion interstitielle) 9
  - Agents hépatiques 11
  - Agents de contraste vasculaires 15
- **Conclusion** 17

Introduction

En 2003, le prix Nobel de médecine et physiologie a été décerné à P.-C. Lauterbur pour la découverte et la mise au point de la technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cette méthode a révolutionné le monde médical en s'imposant comme un outil de diagnostic extrêmement puissant, non invasif et permettant de visualiser les tissus sans risque pour le patient puisqu'elle n'utilise pas de rayonnements ionisants comme les rayons X ou d'éléments radioactifs comme le ^{99m}Tc.

Le lecteur qui souhaite avoir plus d'informations sur la technique IRM peut en trouver une description détaillée dans la littérature [1, 2]. Son principe est fondé sur l'application

Volume 0 > n°0 > xxx 2024
http://dx.doi.org/10.1016/S1879-8497(24)48004-7

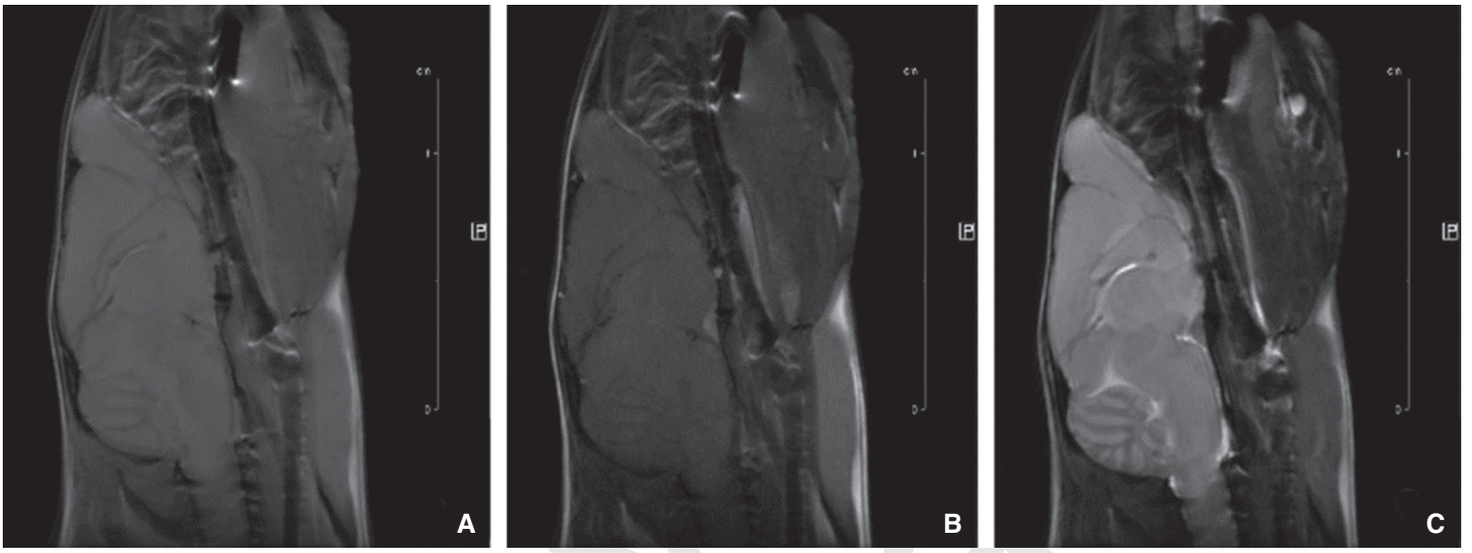

Figure 1. Coupes sagittales de 2 mm d'épaisseur de tête d'une souris obtenues au moyen de séquences en écho de spin avec une résolution de 98 × 78 μm, avec *gating* respiratoire.
A. Image pondérée en densité de protons, TR/TE (temps de relaxation/temps d'écho) 2 000/12 ms, 2 averages.
B. Image en pondération T1, TR/TE 300/12 ms, 10 averages.
C. Image en pondération T2, TR/TE 2 000/48 ms, 2 averages.

d'impulsions de radiofréquences sur un organisme ou échantillon dont le noyau de certains atomes (principalement le proton de l'hydrogène) a réagi à la présence d'un puissant champ magnétique par alignement de moment magnétique. Un signal, provenant des ^{1}H de l'eau et des graisses, résulte de l'effet des impulsions sur ces moments magnétiques protoniques et présente un certain comportement dans le temps (relaxation). Les signaux seront encodés spatialement grâce à des gradients de champ magnétique appliqués dans les trois directions de l'espace. L'image ainsi obtenue est constituée d'éléments « pixels », dont les niveaux de gris représentent l'intensité du signal émis par l'élément de volume correspondant (voxel). L'intensité du signal d'un voxel et donc le contraste dépendent d'une série de paramètres intrinsèques (propres au tissu considéré) incluant la quantité locale d'eau (« densité protonique »), les temps de relaxation T1 et T2 des protons du tissu et la susceptibilité magnétique du milieu. Le contraste naturel peut être modifié et amélioré par l'exploitation d'autres paramètres, dits « extrinsèques », comme la force du champ magnétique, le type de séquences et les paramètres d'acquisition (le temps de répétition [TR], le temps d'écho [TE]). La Figure 1 montre une même coupe au niveau de la tête d'une souris imagée avec différents TR et TE. Cependant, la différence entre deux zones de l'échantillon est souvent insuffisante pour créer un bon contraste. Des agents de contraste évidemment exogènes facilitant la distinction entre les tissus sains et pathologiques sont alors utilisés [3–12]. Ceux-ci sont généralement injectés par voie intraveineuse.

Ces substances doivent être non toxiques, biocompatibles et efficaces à faible dose (typiquement, 100 μmol/kg de poids corporel). Leur rôle est de « catalyser » la relaxation nucléaire. Schématiquement, le contraste peut être rehaussé par l'accélération des deux processus gouvernant la relaxation des protons : celui de la relaxation longitudinale qui augmente l'intensité du signal (effet T1, agent de contraste positif) et celui de la relaxation transverse qui la diminue (effet T2, agent de contraste négatif). Les séquences d'IRM utilisées après injection de produit de contraste sont donc pondérées soit en T1, soit en T2 selon l'effet prépondérant de l'agent de contraste sélectionné.

■ Types de magnétisme

Les propriétés magnétiques du matériau sont caractérisées par la susceptibilité magnétique (χ_m, grandeur sans dimension) qui décrit la capacité d'un matériau ou d'une substance à devenir aimanté(e) par un champ magnétique externe. Le magnétisme de la matière provient soit des électrons, soit des noyaux atomiques. On parle de magnétisme électronique dans le premier cas et de magnétisme nucléaire dans le second.

Cependant, l'aimantation créée par l'électron étant 657 fois plus élevée que celle créée par le proton, le magnétisme « électronique » masque celui d'origine nucléaire [13]. Selon le comportement manifesté en présence de ce champ, on peut distinguer plusieurs classes de substances.

Substances diamagnétiques

La plupart des atomes constituant les tissus de l'organisme sont diamagnétiques car ils ne possèdent pas d'électron non apparié, c'est-à-dire d'électron seul sur une orbitale atomique. Le moment magnétique électronique global de chaque atome est donc nul. Cependant, un champ magnétique externe peut légèrement modifier les trajectoires orbitales des électrons en mouvement et une faible aimantation peut alors être détectée dans une direction opposée à celle du champ extérieur.

Les agents diamagnétiques ne sont pas utilisés comme agents de contraste car leurs effets sur les temps de relaxation T1 et T2 sont trop faibles. La conséquence du diamagnétisme est une susceptibilité très faible et négative.

Substances paramagnétiques

Lorsqu'un ion ou une molécule possède des électrons non appariés, ceux-ci s'orientent selon la direction du champ magnétique. Ces ions ou molécules sont dits paramagnétiques. Plus le nombre d'électrons non appariés est élevé, plus le moment magnétique électronique est grand et plus les propriétés paramagnétiques sont importantes. Tous les métaux de transition (Cr^{2+}, Cr^{3+}, Mn^{2+}, Mn^{3+}, Fe^{2+}, Fe^{3+}) et les lanthanides (Gd^{3+}, Dy^{3+}) ont un nombre élevé d'électrons non appariés. L'ion gadolinium, avec sept électrons libres, possède un moment magnétique important, c'est pourquoi il est régulièrement utilisé comme agent de contraste.

Substances ferromagnétiques

Alors que le paramagnétisme est une propriété provenant de l'ion isolé, le ferromagnétisme est une propriété relative à la coopération de milliers d'atomes paramagnétiques en une structure cristalline [14]. Les composés ferromagnétiques possèdent des régions ou domaines dans lesquels existe une aimantation globale

PROPRIÉTÉ EXCLUSIVE

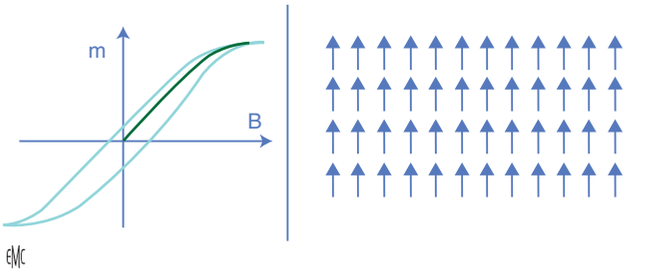

Figure 2. Courbe d'aimantation et ordre ferromagnétique.

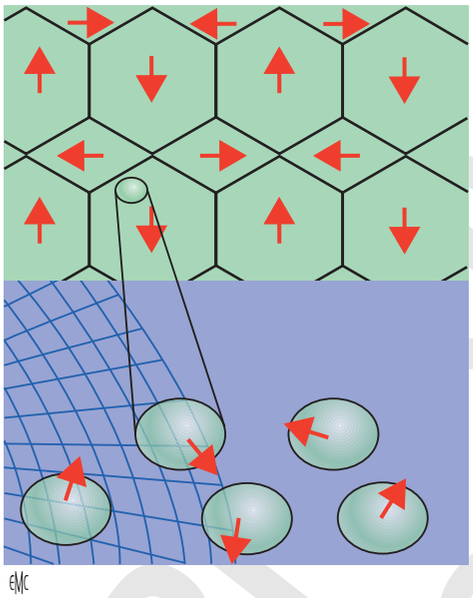

Figure 3. Cristal ferromagnétique en domaine et cristaux superparamagnétiques avec une structure contenant un seul monodomaine.

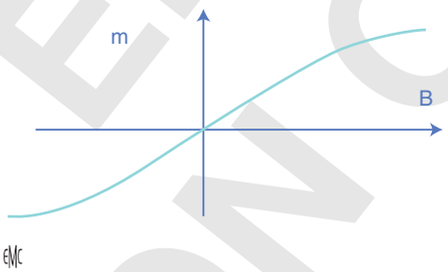

Figure 4. Courbe d'aimantation d'une substance superparamagnétique.

d'origine naturelle ou acquise (histoire magnétique du composé). Avant d'être soumise à un champ extérieur, l'aimantation globale d'un composé ferromagnétique est nulle car les différents domaines magnétiques qui le composent s'orientent spontanément de manière aléatoire. À l'application d'un champ externe, les domaines magnétiques s'orientent selon l'axe du champ et présentent une aimantation apparente décrivant une courbe d'hystérésis, c'est-à-dire dont l'évolution n'est pas identique lorsque le champ magnétique augmente ou diminue comme montré sur la Figure 2.

Substances superparamagnétiques

La notion de superparamagnétisme est très proche de celle du ferromagnétisme, la différence étant la force de cohérence des domaines magnétiques. À l'arrêt du champ magnétique externe, les différents domaines magnétiques retrouvent une orientation aléatoire. Leur résultante est donc nulle (Fig. 3, 4). Pour simplifier, on pourrait dire que le superparamagnétisme apparaît quand la taille du cristal devient suffisamment petite. On passe alors de l'échelle de l'aimant (ferromagnétisme) à celle d'un microaimant (superparamagnétisme). Le comportement de ce type de substance dépend des dimensions relatives du cristal et du domaine magnétique.

Les suspensions de nanoparticules d'oxyde de fer sont formées de colloïdes constitués de cristaux superparamagnétiques de diamètre compris entre 1 et 50 nm. Le Tableau 1 résume les principales caractéristiques des différents magnétismes.

■ Mécanisme d'action

Dans le contexte de molécule d'eau en présence d'un agent de contraste, la relaxation paramagnétique des protons de l'eau provient des interactions dipolaires entre les spins nucléaires et le champ magnétique local causé par les électrons non appariés de l'ion paramagnétique. Ce champ magnétique autour de l'ion métallique diminuant selon le carré inverse de la distance (loi de Biot et Savart), seules les molécules d'eau se trouvant dans un voisinage immédiat peuvent subir son effet. Deux mécanismes peuvent être distingués :

- le mécanisme de sphère interne, appelé mécanisme *innersphere*, qui concerne la ou les molécule(s) d'eau liée(s) dans la première sphère de coordination de l'ion métallique. Ces molécules d'eau s'échangent avec les molécules du solvant, assurant ainsi la propagation de l'influence paramagnétique de l'ion métallique (Fig. 5A) ;
- le mécanisme de sphère externe, dénommé mécanisme *outersphere*, qui concerne les molécules d'eau diffusant dans le voisinage immédiat du centre paramagnétique (Fig. 5B).

La vitesse de relaxation paramagnétique totale due à la présence d'un ion métallique est donc la somme de ces deux contributions [3, 4].

Contribution de sphère interne

Selon les théories développées par Solomon-Bloembergen-Morgan [3, 4], la relaxivité paramagnétique des protons de l'eau due à la contribution de sphère interne dépend de plusieurs paramètres dont les principaux sont cités ici.

Nombre de molécules d'eau coordonnées (q)

La vitesse de relaxation est proportionnelle au nombre q de molécules d'eau dans la première sphère de coordination de l'ion métallique. Une valeur de q élevée conduit à une relaxivité élevée mais s'accompagne souvent d'une stabilité thermodynamique plus faible. Les principaux agents de contraste employés en clinique possèdent une seule molécule d'eau coordonnée. Des développements plus récents ont permis à un composé accueillant deux molécules d'eau coordonnées (gadopiclénol) de voir le jour et de franchir plusieurs étapes d'approbations officielles (*Food and Drug Agency* [FDA], Agence européenne du médicament) à partir de 2022. Ce nombre supérieur de molécules d'eau coordonnées permet d'administrer une moindre quantité de gadolinium pour un même pouvoir contrastant. Par exemple, Loevner et al. ont montré en 2023 un effet similaire après injection de 0,1 mmol/kg de gadobutrol (q = 1) et 0,05 mmol/kg de gadopiclénol (q = 2) [15]. Avec cette quantité de gadopiclénol, la même conclusion quant à la prise en charge des patients a été prise qu'après injection de gadobutrol, tout en diminuant le risque de toxicité. Le Comité européen des médicaments à usage humain (CHMP) a émis en 2023 une opinion en faveur de l'autorisation de gadopiclénol (Elucirem®, Guerbet) en tant qu'agent de contraste pour IRM chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans [16]. Guerbet a annoncé en décembre 2023 avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe pour son Elucirem® [17]. Le Vueway® (Bracco) est quant à lui approuvé par la FDA depuis septembre 2022 pour la même indication [18].

EPREUVE NON CORRIGÉE

Tableau 1.
Caractéristiques des différents magnétismes.

Type	Diamagnétisme	Paramagnétisme	Ferromagnétisme	Ferrimagnétisme	Superparamagnétisme
Alignement	Antiparallèle	Parallèle	Parallèle	Antiparallèle	Parallèle
Saturable	Non	Non	Oui	Oui	Oui
Aimantation résiduelle	Non	Non	Oui	Oui	Non
Dépendance de la température	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Structure	Tous les composés	Ions, atomes, molécules	Grands cristaux	Grands cristaux	Petits cristaux

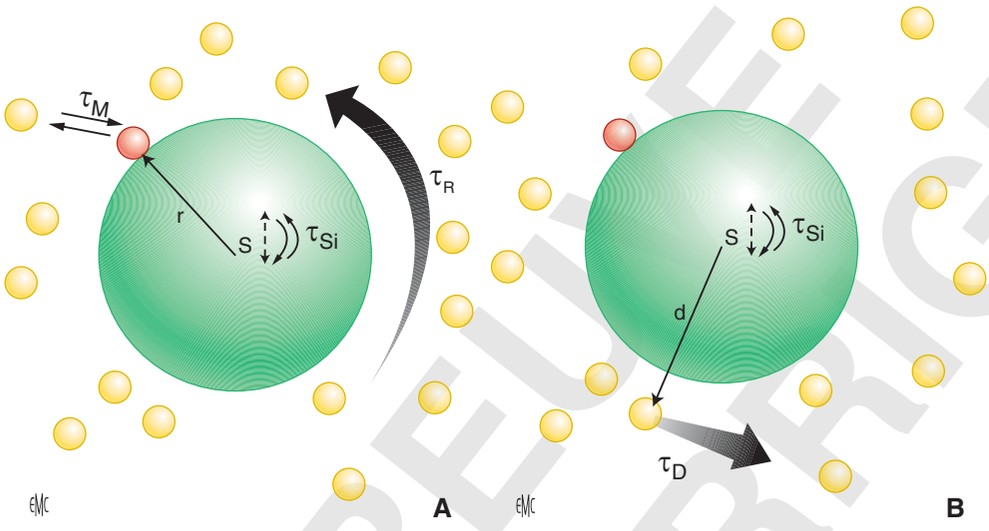

Figure 5. Mécanismes de la « sphère interne » (A) et de la « sphère externe » (B). d : distance de plus petite approche ; r : distance entre les protons de l'eau coordonnée et les spins des électrons non appariés ; S : spin de l'électron ; τ_D : temps de corrélation de translation ; τ_M : temps de résidence de la molécule d'eau coordonnée ; τ_R : temps de corrélation rotationnel ; τ_{Si} : temps de relaxation électronique.

Temps de résidence de la molécule d'eau coordonnée (τ_M)

Ce paramètre joue un rôle important sur la relaxivité protonique car il module l'efficacité de l'échange de la molécule d'eau coordonnée de la première sphère de coordination vers le solvant. Ce facteur peut être extrêmement limitant pour la relaxivité observée. Un échange rapide de la molécule d'eau coordonnée est donc nécessaire pour avoir une relaxivité élevée.

Temps de corrélation rotationnel (τ_R)

Ce paramètre influence fortement la relaxivité observée aux champs magnétiques compris entre 0,5 et 3 T, ce qui correspond aux champs magnétiques utilisés en IRM clinique. Une augmentation de la valeur de τ_R provoque une nette amélioration de la vitesse de relaxation à ces valeurs de champs magnétiques. De nombreux travaux se sont concentrés sur l'optimisation de τ_R et ont conduit à l'obtention d'agents de contraste de masse moléculaire plus élevée, comme les complexes de gadolinium.

Temps de relaxation électronique (τ_{Si})

Le choix de l'ion Gd^{3+} s'explique par un grand nombre d'électrons non appariés (sept) mais aussi par son temps de relaxation électronique élevé, ce qui permet une interaction favorable avec les protons de la molécule d'eau coordonnée.

Contribution de sphère externe

Ce mécanisme provient des molécules d'eau diffusant librement au voisinage du centre paramagnétique et pouvant donc interagir avec le spin électronique. Ce phénomène est régi par le mouvement relatif des deux molécules, par leur distance de plus petite approche d, et par la relaxation des électrons. Le temps de corrélation modulant cette interaction magnétique est appelé temps de corrélation de translation τ_D.

> *Point fort*
>
> **Principes des agents de contraste : deux mécanismes de relaxation**
> - Sphère interne : dépend de nombreux paramètres (nombre de molécules d'eau coordonnées, temps de résidence de la molécule d'eau coordonnée, temps de corrélation rotationnel, temps de relaxation électronique, etc.).
> - Sphère externe : dépend du mouvement des molécules d'eau, de leur distance et du temps de relaxation électronique.

Propriétés

Les temps de relaxation nucléaire T1 et T2 sont exprimés en secondes. Les vitesses de relaxation (R_1 et R_2) sont les inverses des temps de relaxation (1/T1 et 1/T2) et s'expriment en s^{-1}. L'effet d'un agent de contraste sur les vitesses de relaxation est linéairement proportionnel à sa concentration. La propriété essentielle des substances de contraste est leur « relaxivité » (r_1 et r_2) qui est définie comme la contribution qu'elles apportent, à la concentration de 1 mM, à la vitesse de relaxation des protons de l'eau (mM^{-1} s^{-1}). La relaxivité définit donc l'efficacité avec laquelle l'agent de contraste augmente la vitesse de relaxation des protons environnants. Le rapport r_2/r_1 est parfois utilisé pour indiquer l'importance de l'effet T2 par rapport à l'effet T1.

Les vitesses de relaxation observées (R_i^{obs}) résultent de l'addition des contributions induites par l'agent de contraste aux vitesses de relaxation intrinsèques (R_1^{dia} et R_2^{dia}) :

$$R_i^{obs} = R_i^{dia} + r_i C$$

PREUVE NON CORRIGÉE

Tableau 2.
Propriétés physicochimiques (osmolarité, viscosité, constantes de stabilité cinétique et thermodynamique) des principaux agents de contraste commercialisés à ce jour.

Complexe	Gd-DTPA Gadopentétate diméglumine	Gd-DTPA-BMA Gadodiamide	Gd-DTPA-BMEA Gadoversétamide	Gd-DOTA Gadotérate méglumine	Gd-HP-DO3A Gadotéridol	Gd-BT-DO3A Gadobutrol	Gd-EOB-DTPA Gadoxétate disodium	Gd-BOPTA Gadobénate diméglumine
Nom commercial	Magnevist®	Omniscan®	Optimark®	Dotarem®	ProHance®	Gadovist®	Primovist®	MultiHance®
Charge	Di-ionique	Non ionique	Non ionique	Ionique	Non ionique	Non ionique	Di-ionique	Di-ionique
Concentration (M)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,25	0,5
Osmolarité (mOsm/kg H_2O)	1 960	789	1 110	1 350	630	1 603	688	1 970
Viscosité (mPa.s) à 37°C	2,9	1,4	2,0	2	1,3	4,96	1,19	5,3
Log K therm	22,1	16,9	16,6	25,8	23,8	21,8	23,5	22,6
Log K'	17,7	14,9	15,0	18,8	17,1	N/A	N/A	16,9

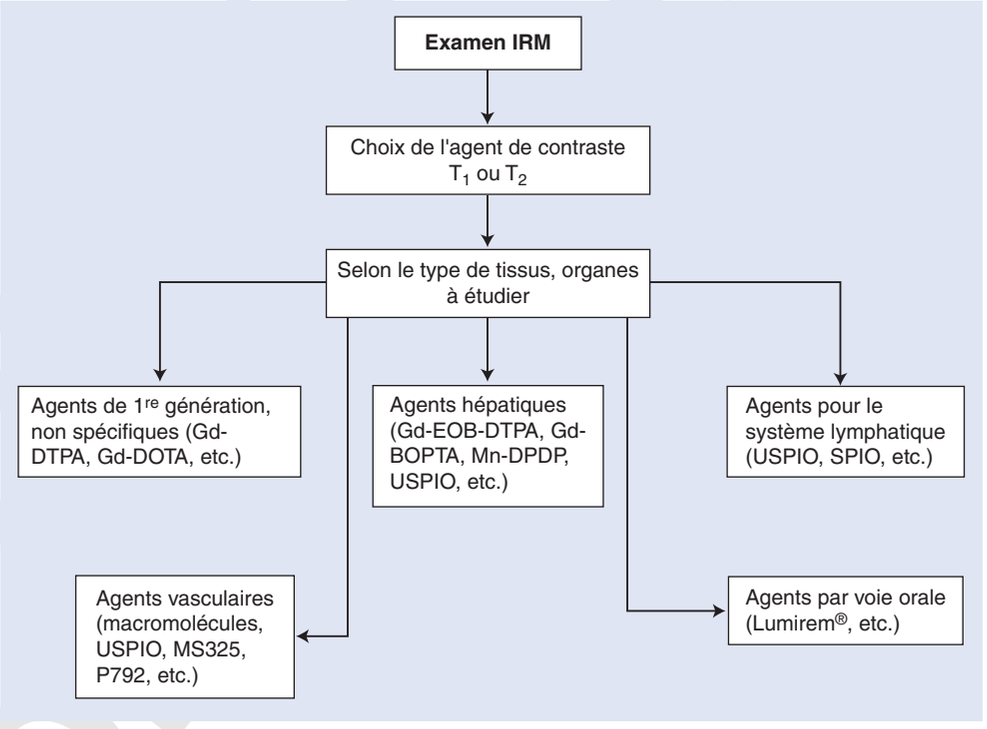

Figure 6. Arbre décisionnel. Choix de l'agent de contraste pour l'examen d'IRM. Gd-BOPTA : gadobénate diméglumine ; Gd-DOTA : gadotérate méglumine ; Gd-DTPA : gadopentétate diméglumine ; Gd-EOB-DTPA : gadoxétate disodium ; Mn-DPDP : manganèse-dipyridoxaldiphosphate ; SPIO : *superparamagnetic particles of iron oxide* ; USPIO : *ultrasmall superparamagnetic particle of iron oxide*.

R_i^{dia} est la vitesse de relaxation (1/T1 ou 1/T2) du milieu sans agent de contraste (milieu diamagnétique), C est la concentration en agent de contraste (mM) et r_i est la relaxivité de l'agent de contraste (i = 1 ou 2).

Point fort

Efficacité d'un agent de contraste
Elle est définie en termes de relaxivité (mM^{-1} s^{-1}) qui correspond à sa contribution à la concentration de 1 mmol/l à la vitesse de relaxation des protons de l'eau.

Classifications

De multiples classifications sont possibles [19]. Le Tableau 2 reprend les caractéristiques physicochimiques (osmolarité, viscosité, constantes de stabilité cinétique et thermodynamique) des principaux agents de contraste commerciaux. Les agents de contraste peuvent aussi être classés selon leur voie d'administration, leurs propriétés magnétiques et donc leur action sur le contraste, leur taille ou encore leur distribution dans l'organisme (Fig. 6).

Comme signalé supra, le mode d'action des agents de contraste IRM se fonde sur la réduction des temps de relaxation T1 et T2 des protons de l'eau. Deux catégories se distinguent :

- les agents T1 dont l'effet principal est une diminution du temps de relaxation longitudinale des protons. Ce temps de relaxation

dépend de la vitesse à laquelle le proton excité rend son énergie au milieu environnant. Plus ce temps est court, plus le signal recueilli est important (Fig. 7) ;

- les agents T2 dont l'effet principal est une diminution du temps de relaxation transverse des protons. T2 dépend de la vitesse à laquelle les protons se sont déphasés entre eux. Plus les protons se déphasent vite, plus le signal diminue vite.

Tous les agents de contraste ont à la fois un effet T1 et T2 mais un de ces effets est prépondérant selon la nature du produit, il est déterminé à l'aide du rapport r_2/r_1.

Agents T1

Les agents paramagnétiques sont principalement des complexes de petite taille composés d'un ion Gd^{3+}. Il possède sept électrons non appariés qui lui confèrent un moment magnétique élevé et a un temps de relaxation électronique relativement long (10^{-8}–10^{-9} s) par rapport aux autres lanthanides, ce qui permet une interaction magnétique efficace avec les molécules d'eau. Ces complexes possèdent des relaxivités r_1 et r_2 de l'ordre de 3 à 10 mM^{-1} s^{-1} à 1,5 T. Cependant, le T1 des tissus étant beaucoup plus élevé que leur T2 (environ dix fois plus), l'effet est beaucoup plus marqué sur T1. Menant à une augmentation du signal (hypersignal), ces produits sont appelés agents de contraste positifs. Plus la pondération en T1 de la séquence est forte, plus le contraste est prononcé. Les images pondérées en T1 sont réalisées avec des TR et des TE respectivement plus courts que les T1 et T2 de la région que l'on souhaite observer en contraste T1.

L'ion gadolinium est cependant extrêmement toxique car son rayon est proche de celui de l'ion calcium et peut donc le remplacer, bloquant les canaux calciques et créant une déplétion en ions calcium [20, 21]. De plus, les ions Gd^{3+} ne sont pas stables à pH physiologique et se transforment en cristaux d'hydroxyde de gadolinium qui peuvent former des dépôts et obstruer certains vaisseaux. Pour pallier ces problèmes, l'ion Gd^{3+} est complexé par un ligand organique polycarboxylate linéaire de type diéthylène triamine penta-acétate (DTPA) ou macrocyclique de type tétra-azacyclododécane tétra-acétate (DOTA) [19] (Fig. 8) (Tableaux 1 à 5). Une étude a cependant montré que les agents de contraste reposant sur les chélates linéaires (Gd-DTPA-acide bisméthylamide [BMA]) injectés en intraveineuse induisent la chute de la pression sanguine chez des rats, ce qui a suggéré qu'une captation du Ca^{2+} par le chélate linéaire (transmétallation) se produit, altérant la contraction cardiaque [22].

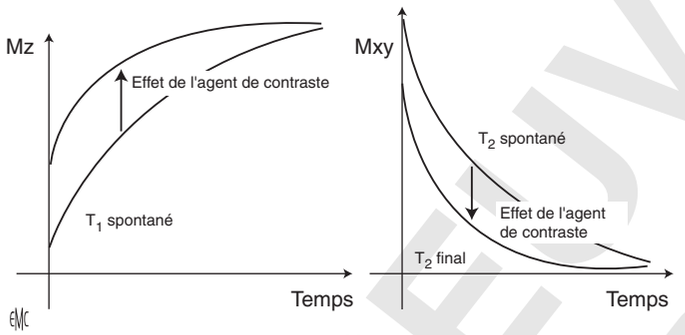

Figure 7. Effets T1 et T2 des agents de contraste. En diminuant le temps de relaxation T1, les agents de contraste permettent une récupération plus rapide de l'aimantation sur l'axe longitudinal (Mz). De même, en diminuant le temps de relaxation T2, ils permettent une disparition plus rapide de l'aimantation dans le plan transversal (Mxy).

Agents T2

Les agents superparamagnétiques sont constitués de nanoparticules d'oxyde de fer dont le diamètre varie entre 5 et 200 nm (Tableaux 6, 7). Ces nanomatériaux sont recouverts d'une couche moléculaire ou ionique assurant la répulsion nécessaire à une suspension stable. Ils présentent un moment magnétique très grand et des valeurs de relaxivité plus élevées que les complexes paramagnétiques. Ce moment magnétique crée localement une grande

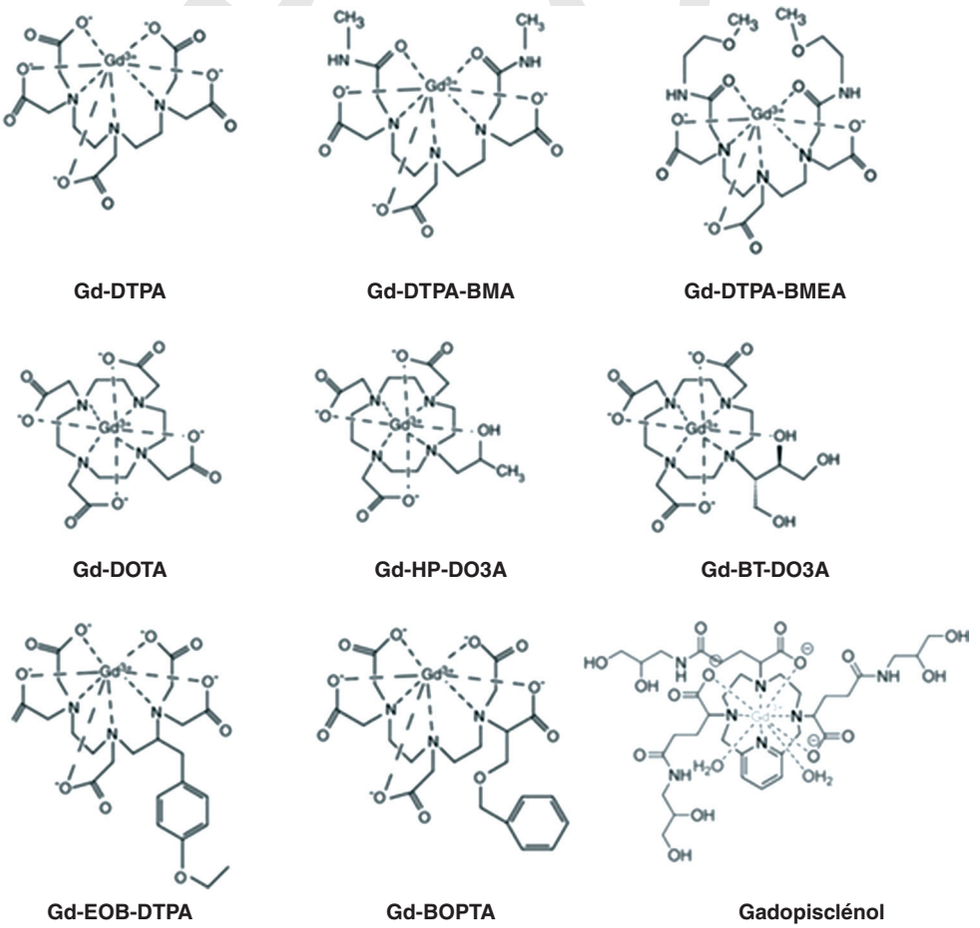

Figure 8. Structures des complexes de gadolinium commerciaux. Gd-BOPTA : gadobénate diméglumine ; Gd-BT-DO3A : gadobutrol ; Gd-DOTA : gadotérate méglumine ; Gd-DTPA : gadopentétate diméglumine ; Gd-DTPA-BMA : gadodiamide ; Gd-DTPA-BMEA : gadoversétamide ; Gd-EOB-DTPA : gadoxétate disodium ; Gd-HP-DO3A : gadotéridol.

PREVIEW ORBEM

hétérogénéité du champ magnétique dans la région où diffusent les molécules d'eau. Ce processus se traduit par une accélération du déphasage des spins nucléaires des protons et par une diminution du temps de relaxation transverse T2. Possédant une relaxivité r_2 supérieure à r_1, ces agents de contraste dits « négatifs » ont un effet T2 prédominant, conduisant à une diminution du signal (hyposignal lors d'une séquence pondérée en T2). Le contraste induit par les agents superparamagnétiques est optimal en utilisant une pondération en T2 (en augmentant le TR et en allongeant le TE). Il est cependant possible d'obtenir un contraste positif au moyen de séquences spécifiques.

Tableau 3.
Agents de contraste extracellulaires utilisés en clinique [3] (qui ont reçu l'autorisation de mise sur le marché).

Agents de contraste	Relaxivité (mM^{-1} s^{-1}) à 1,5 T et 37°C
Gd-DTPA, gadopentétate diméglumine Magnevist®	r1 = 3,3 r2 = 3,9
Gd-DTPA-BMA, gadodiamide Omniscan®	r1 = 3,3 r2 = 3,6
Gd-DTPA-BMEA, gadoversétamide Optimark®	r1 = 3,8 r2 = 4,2
Gd-DOTA, gadotérate méglumine Dotarem®	r1 = 2,9 r2 = 3,2
Gd-HP-DO3A, gadotéridol ProHance®	r1 = 2,9 r2 = 3,2
Gd-BT-DO3A, gadobutrol Gadovist®	r1 = 3,3 r2 = 3,9

Tableau 4.
Agents de contraste pour l'angiographie.

Agents de contraste	Relaxivité (mM^{-1} s^{-1}) à 0,47 T et 37°C
MS-325, gadofosvéset trisodium AngioMARK®, Vasovist®, Ablavar®	r1 = 5,1 en solution aqueuse r1 = 25 dans HSA 4 %
P792, gadomélitol Vistarem®	r1 = 38,5 en solution aqueuse r1 = 40 dans HSA 4 %

Tous ces produits sont retirés du marché ou non commercialisés. HSA : albumine sérique humaine.

> **Point fort**
>
> Il existe deux types d'agents de contraste en IRM :
> • les agents T1 qui, pour la plupart, sont des complexes paramagnétiques de gadolinium : ce sont des agents de contraste positif ;
> • les agents T2, qui sont des nanoparticules d'oxyde de fer : ce sont des agents de contraste négatif.

Les différents agents de contraste

Agents T1

Neuf agents de contraste paramagnétiques ont été approuvés en IRM clinique (Fig. 8). Les six premiers (gadopentétate diméglumine [Gd-DTPA, Magnevist®], gadodiamide [Gd-DTPA-BMA, Omniscan®], gadoversétamide [Gd-DTPA-BMEA, OptiMARK®], gadotérate méglumine [Gd-DOTA, Dotarem®], gadotéridol [Gd-HP-DO3A, ProHance®] et gadobutrol [Gd-BT-DO3A, Gadovist®]), dits « produits de première génération », sont administrés à la dose de 0,1 mmol/kg de poids corporel sous forme d'une solution aqueuse de 0,5 M, se distribuent dans l'espace extracellulaire, ne

Tableau 5.
Agents de contraste hépatobiliaires (qui ont reçu l'autorisation de mise sur le marché).

Agents de contraste	Relaxivité (mM^{-1} s^{-1}) à 0,47 T et 37°C
Gd-EOB-DTPA, gadoxétate disodium Eovist®, Promovist®	r1 = 4,9 en solution aqueuse r1 = 10,7 dans le foie
Gd-BOPTA, gadobénate diméglumine MultiHance®	r1 = 4,2 en solution aqueuse r1 = 30 dans le foie

Tableau 6.
Caractéristiques des principaux produits superparamagnétiques de type *ultrasmall superparamagnetic particle of iron oxide* (USPIO) à 1,5 T et 37 °C.

Composés USPIO (agent stabilisant)	Diamètre hydrodynamique (nm)	Relaxivité (mM^{-1} s^{-1})	Applications
AMI-227, férumoxtran-10 : Sinerem®, Combidex®, Ferrotran® (dextran)	17–30	r1 = 19,5 r2 = 87,6	Imagerie du foie Marquage cellulaire Lymphographie, angiographie Marquage in vivo de l'activité des macrophages dans les zones inflammatoires
Férumoxytol : Feraheme® (carboxyméthyldextran)	30	r1 = 15 r2 = 89	Angiographie Marquage in vivo de l'activité des macrophages dans les zones inflammatoires
SHU-555 C : Supravist® (carboxydextran)	30	r1 = 10,7 r2 = 38	Marquage cellulaire Angiographie Marquage in vivo de l'activité des macrophages dans les zones inflammatoires
Féruglose : Clariscan® (amidon pégylé)	20	r1 = 20 r2 = 35 (0,47 T)	Angiographie
VSOP-C184 (citrate)	7	r1 = 14 r2 = 33,4	Imagerie du foie Angiographie
MION-46L (dextran)	8–20	r1 = 3,95 r2 = 19,6	Marquage cellulaire Angiographie

Tous ces produits sont retirés du marché ou non commercialisés.

EPREUVE NON CORRIGÉE

Tableau 7.
Caractéristiques des principaux produits superparamagnétiques de type *superparamagnetic particles of iron oxide* (SPIO) à 1,5 T et 37 °C.

Composés SPIO (agent stabilisant)	Diamètre hydrodynamique (nm)	Relaxivité (mM^{-1} s^{-1})	Applications
AMI-25, Endorem®, Feridex®, Ferumoxides® (dextran)	80–150	r1 = 9,95 r2 = 158	Imagerie du foie Marquage cellulaire
SHU-555A, férucarbotran, Resovist® [a], Cliavist® (carboxydextran)	60	r1 = 9,7 r2 = 189	Imagerie du foie Marquage cellulaire Angiographie
AMI-121, férumoxil, Lumirem®, Gastromark® (silicone)	300	Nd	Imagerie du système gastro-intestinal Injection par voie orale
Ferristène, Abdoscan® (copolymère sulfoné, styrène-divinylbenzène)	3 500	Nd	Imagerie du système gastro-intestinal
Monocrystalline iron oxide nanoparticle-liposomes (liposomes)	170–360	r1 = 3 r2 = 240	Imagerie du foie

[a] Seul produit commercialisé à ce jour (au Japon).

présentent pas de spécificité tissulaire et sont excrétés très rapidement par voie rénale. Les produits de première génération sont caractérisés par une relaxivité relativement faible à 1,5 T et 37 °C (Tableau 3).

Les trois derniers complexes de gadolinium font partie de la deuxième génération de produits de contraste T1. Le gadoxétate disodium (Gd-EOB-DTPA) [23] et le gadobénate diméglumine (Gd-BOPTA) [24] sont considérés comme des agents hépatobiliaires car ils sont spécifiquement captés par les hépatocytes et permettent de mettre en évidence les lésions au niveau du foie. Le Gd-EOB-DTPA est sur le marché en Europe et en Australie sous le nom de Primovist® et aux États-Unis sous le nom Eovist®. Le Gd-BOPTA est commercialisé sous le nom de MultiHance® apparemment sans restriction de pays. Le MS-325 ou gadofosvéset (Vasovist®, Ablavar®), du fait de son affinité élevée pour l'albumine sérique humaine lui conférant un temps de résidence vasculaire élevé, a été utilisé comme agent angiographique [25].

De ces neuf produits, plusieurs ont été retirés du marché ou subissent aujourd'hui des suspensions ou restrictions d'utilisation recommandées par l'Agence européenne des médicaments, ou ont été contre-indiqués par la FDA dans certains cas. La plupart des produits présentant une structure linéaire (DTPA, DTPA-BMA, DTPA-BMEA, BOPTA), comme détaillé infra, sont en effet concernés [26].

Agents de contraste vasculaires

Ils doivent être caractérisés par un long temps de résidence dans le système vasculaire, ce qui les rendrait propices à une utilisation en angiographie. Les développements dans ce contexte ont concerné deux types de produits : les complexes covalents, obtenus en greffant un agent de contraste de petite taille (< 1 kDa) à une macromolécule (> 10 kDa), et les complexes non covalents dans lesquels l'agent de contraste de petite taille se lie de façon réversible à une macromolécule endogène (telle que l'albumine sérique humaine [HSA]).

Des complexes de poids moléculaires intermédiaires (5–10 kDa) avaient également été développés pour l'angiographie (Tableau 4). C'est le cas du P792 [27] et du P760 [28], qui n'ont cependant pas atteint le stade de la commercialisation.

Complexes covalents. Cette catégorie de produits implique le greffage d'un agent de contraste de type Gd-DTPA ou Gd-DOTA sur un polymère synthétique ou naturel, une protéine, un dendrimère, etc. [29]. Les temps de résidence de certains de ces agents de contraste macromoléculaires dans l'organisme sont longs et leur élimination se trouve parfois incomplète, ce qui augmente le risque de capture cellulaire et de dissociation du complexe. Aucun développement n'a atteint l'application clinique.

Complexes non covalents. De nombreux travaux ont visé l'élaboration de complexes de gadolinium présentant une forte affinité pour la HSA. Plusieurs études ont mis en évidence la nécessité de la présence de résidus hydrophobes et de charges négatives pour avoir une affinité élevée. Parmi ces molécules, figurent le Gd-EOB-DTPA [23], Gd-BOPTA [24] et le MS-325 [25]. Ce dernier, aussi appelé gadofosvéset et autorisé pour utilisation en clinique (Vasovist®, Ablavar®), a finalement été retiré du marché en 2017 [30]. Les deux premiers permettent d'autres applications (hépatiques) qui sont détaillées infra. Ces complexes non covalents, où l'agent de contraste est en équilibre entre une forme libre et une forme liée à la macromolécule, assurent une élimination rapide par voie rénale et une faible toxicité.

Agents de contraste « intelligents »

Ce sont des agents de contraste dont l'efficacité dépend de certains paramètres biochimiques environnants tels que le pH [31], la température [32], la pression en oxygène [33], la présence d'une enzyme [34] ou d'un ion métallique (Ca^{2+}, Zn^{2+}, etc.) [35]. Leur structure en solution est modifiée ; il en résulte un changement de leur sphère d'hydratation ou de leur mouvement de rotation, et donc de leur efficacité. L'exemple le plus connu est un complexe de gadolinium macrocyclique substitué par un galactose empêchant la coordination de la molécule d'eau avec l'ion métallique. Le clivage enzymatique avec la β-galactosidase permet l'accès pour une molécule d'eau, ce qui augmente l'efficacité de complexe et, par conséquent, la relaxivité qui est directement corrélée à la présence de l'enzyme [36]. Aucun développement n'a cependant atteint l'application clinique.

Agents spécifiques d'un organe ou d'un récepteur moléculaire

Les principaux agents de contraste organospécifiques ciblent le système rénal et le foie. Par exemple, le Gd-EOB-DTPA (Primovist® ou Eovist®) et le Gd-BOPTA (MultiHance®) sont captés spécifiquement par les hépatocytes (Tableau 5).

Point fort

Types d'agents de contraste T1

- Agents non spécifiques de première génération (Gd-DTPA, Gd-DOTA, etc.)
- Agents spécifiques (du foie par exemple) : Gd-EOB-DTPA, Gd-BOPTA
- Agents vasculaires avec un long temps de rémanence : nanoparticules ou macromolécules
- Agents dits « intelligents » : sensibles au pH, à la température, à la pression partielle en oxygène (PO_2), aux enzymes, etc.

NON CORRIGÉE

Agents T2

Deux types de contrastophores superparamagnétiques ont été développés [37, 38] pour l'IRM : les nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques (SPIO) et les *ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide* (USPIO).

Les USPIO et les *monocrystalline iron oxide nanocompounds* (MION), de diamètre hydrodynamique compris entre 20 et 30 nm, sont des systèmes monocristallins (un seul cristal par particule). Parmi les USPIO, l'AMI-227 (férumoxtran-10, Sinerem® en Europe) est composé de particules d'un diamètre de 5 nm issues d'une séparation sur colonne des AMI-25 (Tableau 6). Ces particules sont recouvertes de molécules de dextran augmentant ainsi le diamètre hydrodynamique à environ 30 nm. Originellement prévu pour détecter les ganglions lymphatiques métastatiques du fait de leur longue demi-vie dans le sang, l'efficacité du Sinerem® n'ayant pas été statistiquement démontrée, il a été retiré du marché en 2007 par le CHMP (Comité des médicaments à usages humain) pour cet usage. Les particules de féruglose (Clariscan®) sont destinées à l'imagerie du tissu sanguin. Il s'agit de cristaux de 4 à 7 nm recouverts de polyéthylène glycol (PEG) de petite taille ; le diamètre hydrodynamique du féruglose est de 12 nm.

Les SPIO, de diamètre hydrodynamique compris entre 80 et 150 nm, sont des composés constitués de plusieurs grains magnétiques par particule. Parmi eux, l'AMI-25 (férumoxide), connu en Europe sous le nom d'Endorem®, est le premier approuvé pour l'usage clinique. Ses particules sont composées d'un noyau polycristallin d'oxyde de fer de 5 nm piégé dans une couronne de (carboxy)dextran aboutissant à un diamètre hydrodynamique de l'ordre de 120–180 nm. Les particules AMI-25 sont rapidement accumulées dans le système phagocytaire mononucléé, et phagocytées par les cellules de Kupfer. Le contraste au niveau du foie et des reins apparaît rapidement et persiste pendant plusieurs heures. Cette accumulation permet la visualisation de lésions ou de tumeurs hépatiques due à l'absence de cellules de Kupfer dans ces tissus pathologiques. Après avoir reçu une AMM, Endorem® a finalement été retiré de la commercialisation par manque d'utilisation par les radiologues. Le férucarbotran (connu sous le nom de Resovist®), est un autre type de SPIO permettant la détection de petites lésions hépatiques. Sa toxicité inférieure à celle du férumoxide permet l'injection intraveineuse d'un bolus (au lieu d'une perfusion de 30 min pour le férumoxide). Le férumoxsil (Lumirem® en Europe) est un type de SPIO destiné à l'observation du système gastro-intestinal administré par voie orale. Il s'agit de particules de 10 nm recouvertes d'une couche de silice (diamètre hydrodynamique = 300 nm). Il possède une susceptibilité paramagnétique très élevée sans effet rémanent qui est à l'origine de la suppression du signal. Le produit ne franchit pas la barrière gastro-intestinale. Après administration par voie orale, les anses digestives apparaissent en hyposignal quelle que soit la séquence, permettant ainsi de diminuer les artefacts de mouvements de péristaltisme et de mieux délimiter les masses pelviennes et le pancréas. La commercialisation du Lumirem® a cependant été arrêtée en 2012.

Seuls Endorem®, Resovist® (Cliavist®) et Lumirem® (Gastromark®) ont reçu l'AMM (Tableau 7). Mis à part Resovist® encore vendu au Japon, ces produits sont en majorité aujourd'hui retirés du marché clinique par manque d'utilisation [39, 40].

Il est à noter que certains SPIO et USPIO enrobés de carboxydextran se retrouvent dans des catalogues précliniques (six tailles de FeraSpin™ [Viscover] existant de XS à XXL, comprenant une variété « R » [distribution de 10–90 nm]) [41].

En vue de développer des agents de contraste spécifiques pour l'imagerie moléculaire, des biovecteurs peuvent être greffés aux agents contrastants afin de cibler des récepteurs surexprimés dans certaines pathologies. Ces biovecteurs peuvent être de différentes natures : peptides, anticorps ou encore *nanobodies*, et leur spécificité est très variable. Ces vecteurs sont généralement reliés à la couronne de dextran, dont l'interaction avec le cœur magnétique est faible. La stabilisation peut être améliorée en « réticulant » les molécules de dextran pour renforcer leurs interactions avec le cœur cristallin (CLIO) [42]. Il est également possible de lier de manière covalente les molécules de dextran à la surface des nanoparticules à l'aide de liens silanols. On parle alors d'USPIO « versatiles » ou VUSPIO [43].

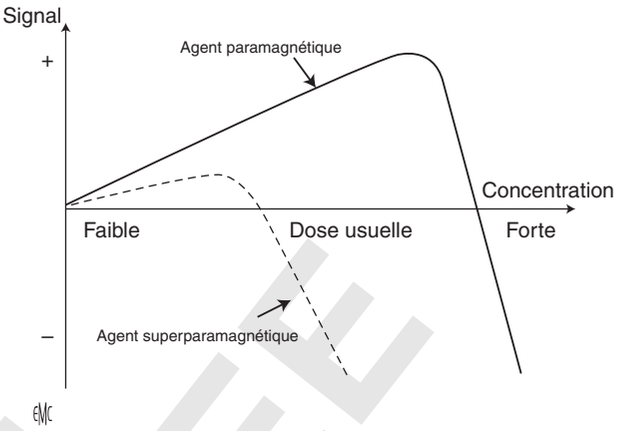

Figure 9. Effet sur le signal selon la catégorie de l'agent de contraste et sa concentration.

Point fort

Types d'agents de contraste T2
- USPIO
- SPIO

Effets sur le signal

La relation dose-effet linéaire s'applique aux vitesses de relaxation, mais pas au signal d'une image. Des calculs ont montré, à faible concentration, un effet positif et, à forte concentration, un effet négatif sur le signal [44]. Aussi doit-on pondérer la notion que les produits de contraste paramagnétiques sont des agents de contraste positifs et les produits de susceptibilité magnétique des agents de contraste négatifs, par la concentration utilisée (Fig. 9). Le signal obtenu en IRM est en effet décrit par une équation dans laquelle interviennent les paramètres de l'échantillon comme les temps T1 et T2 mais aussi la densité de protons et les paramètres de la séquence utilisée comme le TR et le TE. Ainsi, les chélates de gadolinium, agents de contraste positifs, entraînent un affaissement du signal dans les cavités excrétrices et la vessie, où ils se concentrent. On peut, de ce fait, observer, au niveau de la vessie, sur une image pondérée en T1 sur laquelle l'urine apparaît normalement en noir, un aspect en trois couches :
- inférieure, produit concentré et noir (effet T2) ;
- intermédiaire, avec un rehaussement très marqué du signal, d'aspect blanc (effet T1 maximal) ;
- supérieure, contenant une plus faible concentration de gadolinium (effet T1 intermédiaire).

Classification selon leur biodistribution

La classification en type de rehaussement est ambiguë car chaque agent de contraste peut avoir un effet T1 ou un effet T2, en fonction de la dose et de la séquence utilisée. La classification des agents de contraste en fonction de leur répartition dans l'organisme, c'est-à-dire par secteur de diffusion ou par organe cible, peut aussi être envisagée [4].

Agents non spécifiques (complexes de gadolinium à diffusion interstitielle)

Toxicité des ions gadolinium libres et complexes de gadolinium de première génération

Le gadolinium injecté sous forme ionique (chlorure de gadolinium) a une toxicité extrêmement importante. La précipitation

NON DESTINÉ À LA VENTE

du chlorure de gadolinium à pH physiologique entraîne un blocage du système réticuloendothélial (toxicité hépatique). D'autre part, les ions Gd^{3+} entrent en compétition avec le calcium au niveau de la contractilité myocardique, la coagulation, les enzymes Ca^{2+}-dépendantes, la respiration mitochondriale et la neurotransmission [45].

Pour que le gadolinium puisse être injecté, sa toxicité doit être fortement diminuée par complexation de l'ion Gd^{3+} à un ligand organique. Les chélates (ou ligands) choisis affectent peu les propriétés paramagnétiques du gadolinium car ils laissent libre un site de coordination pour les molécules d'eau.

La fixation de l'ion gadolinium à la matrice organique (chélate) n'impliquant pas de liaisons covalentes, il existe donc des possibilités de relargage in vivo de cet ion qui est toxique. Six chélates à diffusion interstitielle qui sont linéaires ou macrocycliques, ioniques ou non ioniques (Tableau 3), possèdent des relaxivités r_1 et r_2 du même ordre de grandeur. La libération de l'ion gadolinium libre dépend théoriquement de l'affinité du chélate pour le métal, celle-ci étant mieux mesurée par la constante de sélectivité que par la constante thermodynamique. La constante de sélectivité tient compte du pH, de la constante thermodynamique et de la sélectivité du ligand pour le métal.

La cinétique de décomplexation est beaucoup plus lente pour les complexes macrocycliques (Gd-DOTA, Gd-HP-DO3A, Gd-BT-DO3A) que pour les linéaires (Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMA, Gd-DTPA-BMEA). Si le temps de résidence dans l'organisme est très inférieur à la demi-vie de décomplexation, le composé est totalement éliminé avant même d'avoir pu relarguer du gadolinium libre et la constante d'affinité devient moins importante. En fait, les constantes d'affinité et de cinétique de décomplexation sont liées car les chélates macrocycliques présentent à la fois une constante d'affinité élevée et une cinétique de décomplexation très longue.

En théorie, si une dissociation du chélate se produisait in vivo, le gadolinium libre pourrait exprimer sa toxicité et le chélate libre pourrait fixer d'autres ions qui ont une constante d'affinité supérieure à celle du gadolinium. En particulier, on pourrait observer une toxicité chronique par chélation du zinc (pouvant provoquer : diarrhées, vomissements, affaiblissement du système immunitaire et lésions nerveuses [46]) ou une toxicité aiguë par chélation du calcium (pouvant provoquer la formation de caillots rénaux ou une néphrocalcinose [47]).

La constante d'affinité du calcium pour les différents chélates est basse vis-à-vis de celle du gadolinium, le risque de transmétallation est donc faible. Avec le zinc, le risque est plus probable [48]. Un test de transmétallation in vitro a d'ailleurs été mis au point par notre équipe [19].

> **“ Point fort**
>
> **Importance de la stabilité des agents de contraste**
> Les ions Gd^{3+} libres étant toxiques, les complexes de gadolinium doivent être très stables.

La dose préconisée est de 0,1 mmol de gadolinium par kg de masse corporelle. Après injection intraveineuse, le Gd-DTPA et le Gd-DOTA diffusent rapidement dans l'espace extracellulaire, puis sont excrétés exclusivement par les reins après filtration glomérulaire. Ils ne se lient pas à l'albumine et ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique saine. Leur demi-vie plasmatique est d'environ 90 minutes. Leur pharmacocinétique est très proche de celle des produits de contraste iodés utilisés en radiologie. Ils entraînent une augmentation de signal (effet T1). L'effet T2 de diminution de signal n'est observable que dans les cavités excrétrices rénales ou la vessie où le composé est très concentré. Le rehaussement est comparable à celui des produits iodés :

- au niveau du système nerveux central où existe une barrière hématoencéphalique, seul le secteur vasculaire est rehaussé. En cas de rupture de la barrière par un quelconque processus pathologique, on observe une diffusion progressive du chélate de gadolinium au sein de la lésion. L'acquisition de l'image n'est pas obligatoirement faite rapidement après l'injection de l'agent de contraste ;
- dans les autres organes, la diffusion extravasculaire de l'agent de contraste est rapide, même dans les organes normaux ; les images doivent donc être acquises rapidement après l'injection.

La Figure 10 montre un autre exemple d'images IRM obtenues après injection de Gd-HP-DO3A. Une coupe au niveau du cœur montre la circulation du produit de contraste dans les vaisseaux sanguins et une coupe au niveau des reins montre sa voie d'élimination. La tolérance clinique de ces agents est excellente, avec moins de 1 % d'effets mineurs et des réactions anaphylactoïdes exceptionnelles qui ne justifient pas la prémédication systématique des patients allergiques [49–52].

Maladie de fibrose systémique néphrogénique [53–58]

De nombreux cas de fibrose systémique néphrogénique (FSN) (*nephrogenic systemic fibrosis* [NSF], ou *nephrogenic fibrosing dermopathy* [NFD]) ont été observés chez les patients insuffisants rénaux ayant été soumis à un examen IRM avec injection intraveineuse de certains chélates de gadolinium. La FSN se traduit par une fibrose de certains tissus comme la peau, les muscles striés, la plèvre, le péricarde et le myocarde. Cette fibrose est particulièrement importante au niveau de la peau où elle peut limiter les mouvements et rendre invalide.

L'insuffisance rénale est aujourd'hui considérée par beaucoup comme une contre-indication à l'injection des complexes de gadolinium. Plusieurs cas ont été signalés en association avec trois agents de contraste : Omniscan® [59], Magnevist® [60] et OptiMARK® [61] dont la majorité à la suite d'une exposition à Omniscan®. En 2017, l'Agence européenne du médicament a recommandé la suspension d'OptiMARK® et d'Omniscan®, ainsi que la restriction de l'usage de Magnevist® à des injections intra-articulaires (nécessitant en effet des doses faibles). La FDA n'a pas fait de telles recommandations concernant ces produits mais a émis des contre-indications selon l'état de la fonction rénale des patients [62]. Seuls de très rares cas ont été signalés après une injection de complexes macrocycliques de gadolinium [62].

La physiopathologie de cette maladie est encore peu élucidée, néanmoins on pense que le Gd est libéré du chélate par compétition avec des métaux endogènes (notamment le Zn qui serait en haute concentration circulante en situation d'insuffisance rénale). Le Gd se combine notamment avec des ions phosphates ($Gd[PO_4]_3$) et forme un précipité dans les tissus. Ce dépôt insoluble provoque alors une réponse cellulaire menant à la fibrose, impliquant notamment le recrutement de fibroblastes par des macrophages [62]. Le lien de cause à effet paraît d'autant plus envisageable que des chercheurs ont mis en évidence la présence de gadolinium dans des biopsies cutanées de patients présentant cette maladie [63]. La pathologie est ainsi nommée *gadolinium-associated systemic fibrosis* [64]. Les différences de stabilité rapportées entre les chélates de gadolinium pourraient expliquer la maladie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez lesquels la rémanence du produit de contraste est la plus longue. La stabilité des chélates de gadolinium est liée à leur structure [65] : parmi les plus stables, le Gd-DOTA a une structure macrocyclique empêchant la libération de gadolinium toxique à l'état libre, ce dernier restant complexé dans la structure macrocyclique.

Dans des cas d'insuffisance rénale chronique (et de maladie artérielle périphérique), des précautions sont prises de façon à sélectionner les patients pouvant subir un examen d'imagerie nécessitant l'injection d'un agent de contraste à base de gadolinium en mesurant leur débit de filtration glomérulaire (DFG). L'emploi des agents de contraste OptiMARK®, Omniscan® et Magnevist® est considéré par la FDA comme contre-indiqué si le DFG est inférieur à 30 ml/min [62]. Une technique d'imagerie alternative comme l'IRM sans injection d'agent de contraste, l'échographie ou encore la tomodensitométrie peut alors être employée. Lorsqu'un agent de contraste est injecté, des stratégies sont également mises en place avant l'examen pour préparer le

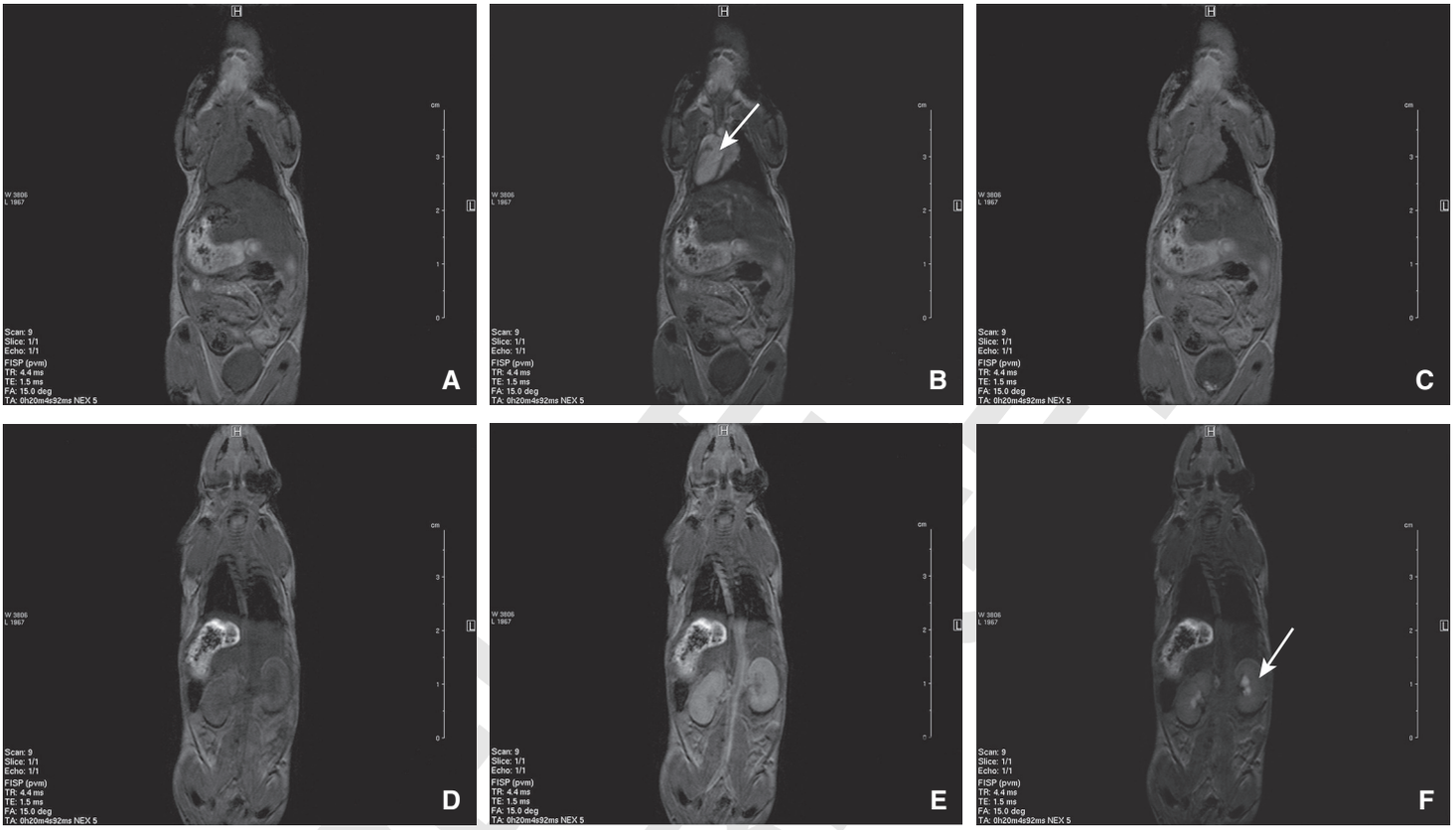

Figure 10. IRM d'une souris avant (A, D), dans la 1re minute (B, E), et la 5e minute (C, F) après injection intraveineuse de gadotéridol Gd-HP-DO3A (ProHance®) à la dose de 45 µmol/kg. Une coupe au niveau du cœur (A à C) (flèche) montre la circulation du produit de contraste dans les vaisseaux sanguins, et une coupe au niveau des reins (D à F) (flèche) montre sa voie d'élimination. Ces images ont été obtenues au moyen d'une séquence *fast imaging with steady-state precession* (FISP) 3D, TR/TE (temps de relaxation/temps d'écho) 4,4/1,5 ms, résolution 146 × 156 µm, 1 mm sur la troisième dimension (épaisseur), 5 *averages*.

patient (comme l'hydratation, l'arrêt des diurétiques, la diminution de la quantité d'agent de contraste injectée), ainsi qu'après l'examen (comme continuer l'hydratation) [66].

Agents hépatiques

L'intérêt des agents de contraste hépatiques est d'augmenter la détectabilité des lésions et la caractérisation tissulaire du foie. On peut définir plusieurs types d'agents de contraste hépatiques [67, 68].

Complexes de gadolinium à excrétion biliaire : Gd-EOB-DTPA et Gd-BOPTA

En ajoutant un groupement contenant un cycle benzénique sur le complexe Gd-DTPA, on obtient un composé plus lipophile (le Gd-BOPTA et le Gd-EOB-DTPA), qui permet une capture spécifique par le foie [69, 70]. Ces deux agents de contraste de faible poids moléculaire présentent, en plus d'une diffusion extracellulaire non spécifique, une capture spécifique par les hépatocytes grâce au transporteur des anions organiques, un système de transport de type facilité, peu sélectif, non énergie-dépendant [71, 72]. Après un passage à travers les hépatocytes, ces agents sont excrétés inchangés dans la bile. Cette excrétion à la face canaliculaire de l'hépatocyte est un facteur limitant qui explique probablement le plus fort taux d'excrétion biliaire obtenu avec le Gd-EOB-DTPA qu'avec le Gd-BOPTA. À une dose de 0,2 mmol/kg, 2 à 4 % du Gd-BOPTA sont excrétés dans la bile chez l'homme. Le taux d'excrétion biliaire du Gd-EOB-DTPA est beaucoup plus élevé que pour le Gd-BOPTA, de l'ordre de 50 %, pour une même concentration de 0,2 mmol/kg.

Ces agents paramagnétiques induisent un rehaussement important et prolongé du foie en accroissant son signal de plus de 200 %. De ce fait, on obtient une augmentation du contraste entre une tumeur et le foie sain, la tumeur restant en hyposignal par rapport au reste du tissu hépatique sain (Fig. 11) [73, 74]. Une meilleure caractérisation des lésions hépatocytaires comme l'adénome hépatocellulaire ou l'hyperplasie nodulaire et focale est également permise [75, 76].

Des lésions rehaussées lors de la phase artérielle du Gd-EOB-DTPA sont identifiables durant sa phase hépatospécifique comme le montre l'IRM pondérée en T1 de la Figure 12 [77]. Les mouvements lors de la phase artérielle haussent le risque d'artefacts à l'image ; de plus, c'est durant la phase hépatospécifique que le contraste est le plus élevé entre le tissu sain et la lésion hépatique.

Avec le Gd-BOPTA, le rehaussement hépatique est plus prolongé et un peu plus faible. Une fois le composé éliminé dans la bile, on obtient un rehaussement très intense de l'arbre biliaire, ce qui permet d'envisager une application de ces agents de contraste en cholangiographie IRM. La cholestase, avec des taux élevés de bilirubine, inhibe la capture spécifique par le foie et diminue donc le rehaussement hépatique.

Le Gd-BOPTA et le Gd-EOB-DTPA sont approuvés pour l'utilisation clinique. La tolérance clinique est en général bonne avec de très rares sensations de chaud ou froid au point d'injection, des céphalées, des vomissements et de la tachycardie :

- avec une dose de 0,1 mmol/kg de Gd-BOPTA, le foie et les tumeurs sont rehaussés immédiatement après injection par le phénomène de diffusion interstitielle. Du fait de la capture hépatique, le signal du foie reste rehaussé pendant environ 2 heures, alors que celui des tumeurs diminue avec le temps, par élimination passive de l'agent de contraste. Ainsi, on obtient une augmentation optimale du contraste tumeur-foie entre 30 et 45 minutes après l'injection de Gd-BOPTA. Sur les images tardives, la vésicule biliaire et le cholédoque sont clairement opacifiés [78] ;
- les essais cliniques du Gd-EOB-DTPA montrent un rehaussement intense et précoce du foie qui reste au-dessus de 150 % pendant environ 2 heures à une dose de 25 µmol de Gd/kg de masse corporelle. Cette dose très faible est adéquate pour rehausser le parenchyme hépatique tout en évitant la saturation

Figure 11. IRM d'un modèle de métastases colorectales dans le foie de souris avant et 10 minutes après injection intraveineuse de gadoxétate disodium (Gd-EOB-DTPA) (Primovist® ou Eovist®) à 30 μmol/kg (A à D). Deux coupes sont montrées au niveau du foie, obtenues au moyen d'une séquence écho de spin pondérée en T1 (TR/TE [temps de relaxation/temps d'écho] 580/8,5 ms, résolution 125 × 113 μm, 1 mm d'épaisseur de coupe, facteur *rapid acquisition with relaxation enhancement* [RARE] = 2, 8 averages). Seules les parties saines du foie captent ce produit de contraste via les hépatocytes. Métastases (flèches).

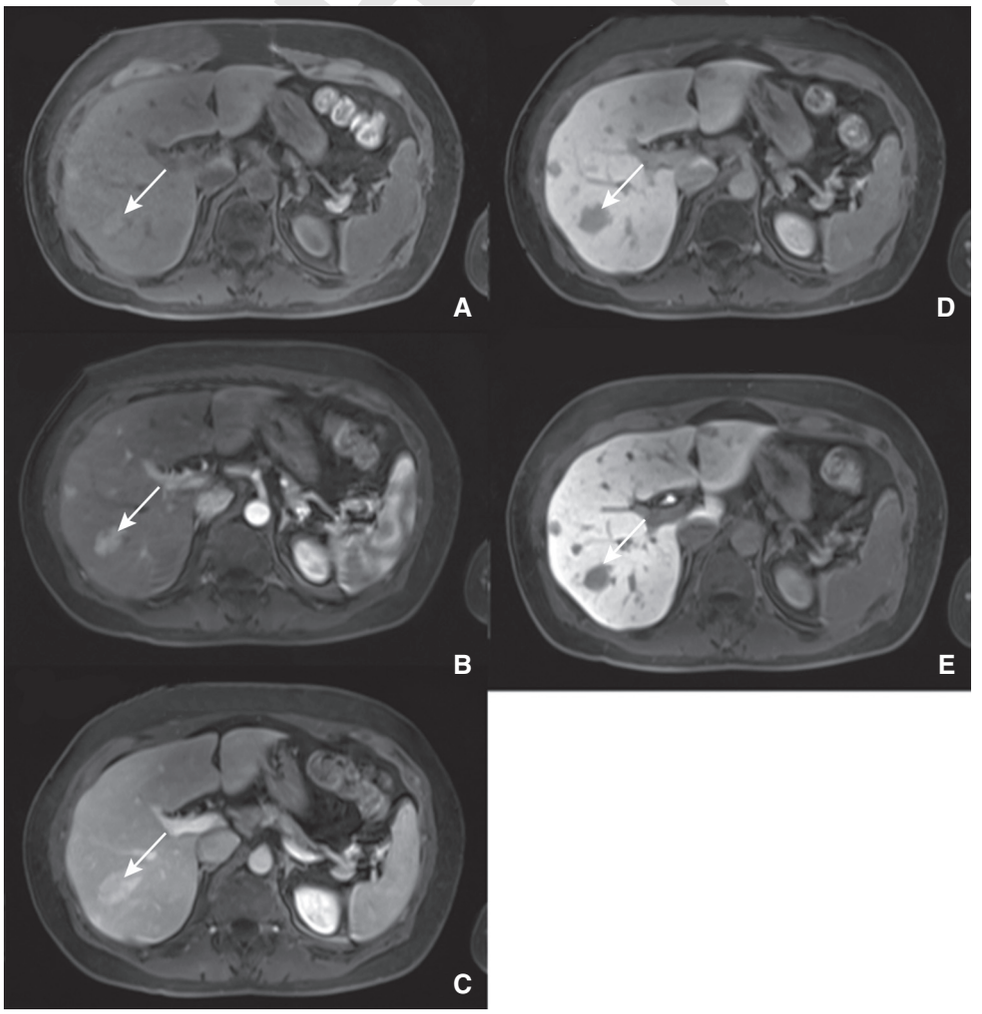

Figure 12. Images IRM pondérées T1 avec suppression de la graisse (séquence VIBE : *volumetric interpolated breath-hold examination*) d'une coupe au niveau du foie d'un patient atteint d'une lésion focale hépatique (flèche) après injection de Gd-EOB-DTPA (gadoxétate disodium). Les acquisitions sont faites à différentes phases de la distribution : d'abord sans contraste (A), puis viennent les phases artérielle (B), veineuse (C), transitionnelle (D) et enfin hépatospécifique (E) [77].

des systèmes de capture. Dans l'imagerie des voies biliaires, une dose de 10 µmol/kg est suffisante. Au-delà, apparaît un effet T2, induit par la très forte concentration du produit de contraste.

Le Gd-BOPTA et le Gd-EOB-DTPA permettent la détection des tumeurs hépatiques primitives ou secondaires [79, 80]. Grâce au rehaussement hépatique prolongé sur 2 heures, il est possible de réaliser plusieurs séquences après l'injection sans tenir compte de la dynamique vasculaire (large « fenêtre temporelle d'imagerie »). De plus, ces deux complexes se lient à l'albumine, ce qui provoque une augmentation de leur relaxivité et les fait apparaître comme agents de contraste potentiels pour l'angiographie [81, 82].

La cirrhose est une maladie entraînant une dysfonction rénale. Dans le contexte des possibles complications liées à l'injection de chélates de gadolinium (NSF), une étude menée chez des patients en attente de transplantation hépatique (352 cas) a montré que le Gd-BOPTA injecté à faible dose (0,05 mmol/kg) était bien toléré au niveau rénal (par rapport aux agents de contraste iodés utilisés en tomodensitométrie) et n'avait pas conduit à des cas de NSF [83].

À partir de 2014 est apparue l'évidence d'un hypersignal visible à l'IRM dans certaines régions du cerveau, attribuables à des dépôts de Gd chez des patients jusqu'à plusieurs années après avoir subi des injections répétées d'agents de contraste, très majoritairement de type chélate linéaire [84]. Les restrictions (ou non) et recommandations concernent donc les mêmes produits que ceux impliqués dans les phénomènes de NSF. Il est à noter que le Gd-BOPTA (MultiHance®) est un produit linéaire aussi concerné par une restriction de son utilisation seulement aux applications d'imagerie hépatique, selon une recommandation faite par l'Agence européenne du médicament. La FDA n'a pas recommandé de restriction d'utilisation dans ce contexte de dépôts cérébraux de Gd, du fait qu'aucun effet neurologique nocif n'a encore été mis en évidence. Cependant, d'après une revue américaine, OptiMARK® et Magnevist® ont été retirés du marché en 2018 et 2019, respectivement [85].

Il apparaît que les agents macrocycliques comme les linéaires peuvent se retrouver dans le cerveau dans les 3 jours suivant l'injection. Les macrocycles étant plus stables, ils restent inchangés et peuvent être éliminés. Les linéaires sont retenus en quantité dix fois supérieure par le cerveau et, moins stables que les macrocycles, libèrent le Gd qui se retrouve à l'état insoluble (phosphate de Gd), à l'état soluble (associé à des macromolécules de type ferritine, transferrine), et en minorité inchangé, donc chélaté et éliminable par la suite. Le Gd déposé à l'état associé à des macromolécules est responsable des hypersignaux observés surtout dans le noyau denté, le globus pallidus et le thalamus (mais d'autres régions s'avèrent contenir du Gd) [86].

Des hypothèses sont formulées concernant les mécanismes par lesquels les agents de contraste, supposés initialement ne pas franchir la barrière hématoencéphalique, pourraient se retrouver dans le cerveau et subir une décomplexation de leur ion Gd en venant du compartiment sanguin [87]. Le passage pourrait se faire par le plexus choroïde vers les ventricules, où le liquide cérébrospinal (LCS) constituerait une étape intermédiaire avant l'atteinte du parenchyme cérébral, soit par traversée de la paroi des ventricules (cellules épendymaires), soit au niveau de l'espace sous-arachnoïdien où le LCS longe une membrane basale de la pie-mère entourant les artères pénétrantes. Cette membrane basale se trouvant donc entre la pie-mère et des cellules de la glie, le LCS peut, à cet endroit, passer entre ces cellules de glie vers le milieu interstitiel cérébral. Enfin, un passage de la barrière hématoencéphalique n'est pas à exclure étant donné du Gd a aussi été retrouvé dans la membrane basale des capillaires cérébraux. Pour qu'une libération de Gd ait lieu, un mécanisme de décomplexation par transmétallation reste envisagé (avec Fe, Mg, Cu, Zn et Ca). Le Gd a été retrouvé dans des régions du cerveau déjà naturellement riches en métaux, soutenant l'hypothèse que la transmétallation pourrait alors s'y produire plus abondamment, ou bien que des mécanismes de transport de métaux pourraient aussi faire passer le Gd (préalablement décomplexé) du sang vers ces régions. Une décomplexation induite par le phosphore et une transmétallation avec l'ion calcium sont aussi envisagées. Une distribution vers le milieu interstitiel cérébral via le LCS faisant intervenir une communication avec le système lymphatique et plus précisément le système (pseudo)lymphatique propre au système nerveux central (système glymphatique) n'est pas à exclure. Néanmoins cette hypothèse est plus controversée, mais ce système glymphatique pourrait intervenir pour le drainage et l'élimination de la portion de produit de contraste resté intact [87].

Dans le domaine des agents de contraste à base de Gd chélaté, un développement plus récent a connu une issue favorable ; le gadopiclénol. Sa structure macrocyclique et sa capacité à coordonner deux molécules d'eau (q = 2, permettant à leurs protons de venir interagir avec le Gd par mécanisme *innersphere* et ainsi regagner l'état de basse énergie après excitation) lui confèrent des propriétés relaxométriques supérieures à celles des produits encore disponibles. Cet agent de contraste, approuvé par la FDA en 2022 (Vueway®, Bracco) qui a reçu une AMM pour l'Europe en décembre 2023 (Elucirem®, Guerbet), constitue un outil très prometteur utilisable à dose deux fois plus faible (0,05 mmol/kg) que les chélates de gadolinium standards, pour des applications d'IRM cérébrale notamment [15, 30, 88, 89]. La Figure 13 montre l'intérêt de l'Elucirem® (gadopiclénol) pour augmenter le contraste de glioblastome même à faible concentration (de 0,025 à 0,1 mmol/kg), 10 minutes après son injection.

Complexe du manganèse à excrétion biliaire

Dans le cas du mangafodipir dipyridoxyl monophosphate (Mn-DPDP), l'ion manganèse (Mn^{2+}) paramagnétique est complexé par deux groupements pyridoxyl-5-phosphates (DPDP) qui représentent la forme active de la vitamine B_6. Après injection intraveineuse, le produit de contraste est capté par les hépatocytes et éliminé en partie dans la bile, ainsi que par filtration glomérulaire [90]. Le récepteur (ou transporteur) est différent de celui du Gd-BOPTA et du Gd-EOB-DTPA. Une étude de biodistribution a montré qu'il existait une importante dissociation du complexe in vivo, avec une capture du manganèse libre par les hépatocytes et une élimination du ligand DPDP par filtration glomérulaire [91, 92]. Le complexe est donc instable in vivo. Cependant, la quantité de manganèse injectée (38 mg pour un adulte de 70 kg à une dose de 10 mmol/kg) correspond à peu près à celle de métal présente dans le sang, ce qui indique un risque faible de surcharge en manganèse à long terme [93]. Néanmoins, la libération des ions manganèses pourrait être responsable des effets indésirables observés lors des essais cliniques (céphalées, nausées, flushs).

Bien que la relaxivité r_1 du Mn-DPDP soit plus faible que celle des chélates de gadolinium, un fort rehaussement du signal hépatique est obtenu après injection [94, 95]. Lors d'essais cliniques réalisés avec une formulation à osmolarité plus faible et une dose de 5 à 10 mmol/kg, les effets indésirables observés étaient bénins chez 50 % des patients, de type flush facial et sensation de chaleur après une injection en bolus. Hamm et al., dans une autre étude, ont observé une incidence quasi nulle d'effets indésirables [96]. À une dose de 10 mmol/kg, le Mn-DPDP permet de détecter plus de lésions hépatiques que les acquisitions sans injection d'agent de contraste, et la visibilité des lésions est améliorée [95]. Cette augmentation du contraste est due au fait que les lésions non hépatocytaires ne captent pas le Mn-DPDP. Seul le foie qui capte le Mn-DPDP est rehaussé. Tardivement après injection, on observe une prise de contraste en « anneau » autour des métastases, traduisant un piégeage du manganèse par compression des canaux biliaires par la tumeur [97].

Pour les lésions hépatocytaires (hépatocarcinome, adénome, hyperplasie nodulaire focale, nodules de régénération, stéatose), en revanche, le rehaussement est différent : les lésions captent aussi le Mn-DPDP de manière active, et sont ainsi rehaussées, de la même façon et parfois plus que le foie normal [98]. Cette propriété du Mn-DPDP est utile dans la caractérisation tissulaire d'une lésion connue, pour déterminer son origine hépatocytaire ou non. Il a été montré une capture active et un rehaussement important du pancréas et des glandes surrénales après injection de Mn-DPDP [99]. Il est à noter que le Mn-DPDP, après avoir été approuvé par la FDA par le passé et mis sur le marché sous le nom Teslascan®, n'est plus commercialisé aux États-Unis (2003) ni en Europe (2012) pour raison de trop faibles ventes [100–102]. Le Gd-EOB-DTPA et le Gd-BOPTA permettent cependant la distinction de lésions hépatiques comme le Mn-DPDP [103]. La Figure 14 [104] représente une IRM pondérée en T1 en coupe axiale chez un

NE PAS DIFFUSER

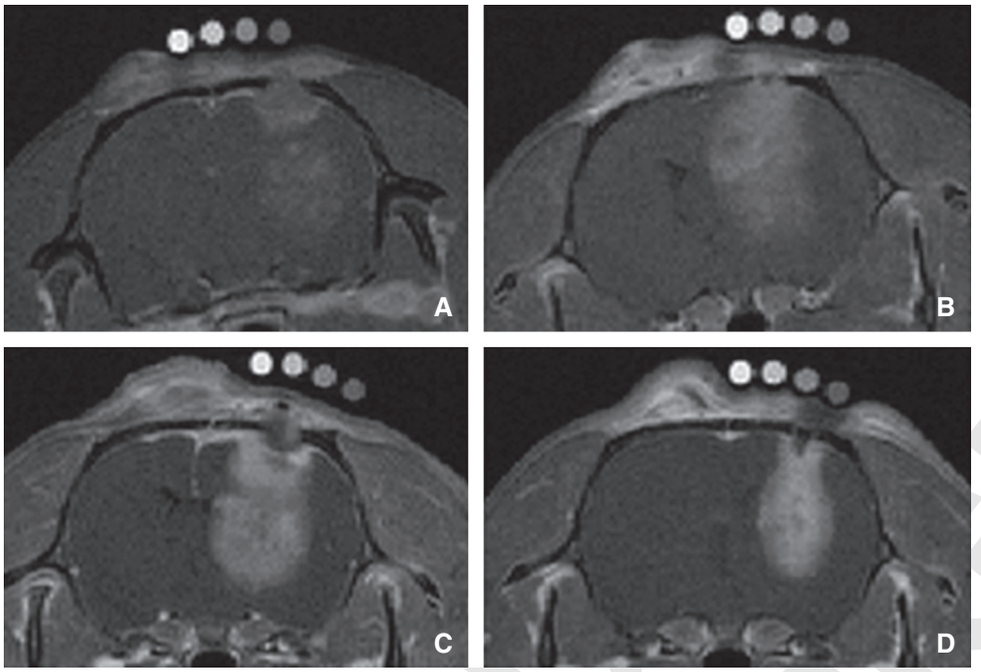

Figure 13. IRM en pondération T1 en spin écho de modèle de glioblastome chez le rat à 2,35 T (In-house Bruker scanner). Temps de relaxation/temps d'écho de 10/500 ms. Images acquises 10 minutes après injection d'Elucirem® (gadopiclénol) concentré à 0,025 (A), 0,05 (B), 0,075 (C) et 0,1 (D) mmol/kg. Avec l'aimable autorisation de la société Guerbet.

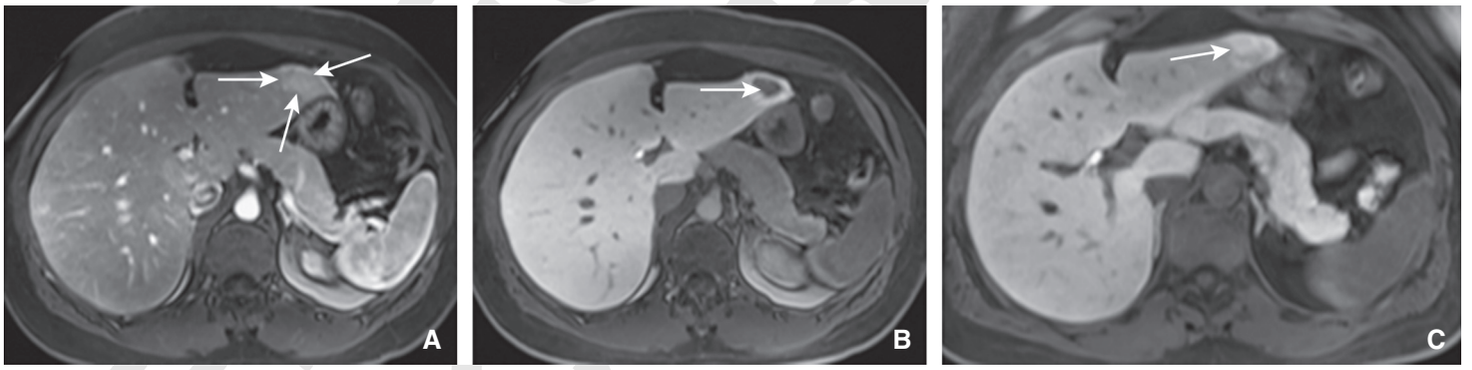

Figure 14. Coupe axiale IRM pondérée en T1 au niveau du foie chez un patient atteint d'un adénome (flèche) après injection de Gd-EOB-DTPA (gadoxétate disodium) (A), 20 minutes après cette injection (B) et 30 minutes après injection de mangafodipir (Mn-DPDP) (C) [104].

patient dont la partie gauche du foie est atteinte d'un adénome après injection de Gd-EOB-DTPA, 20 minutes après, et 30 minutes après injection de mangafodipir (Mn-DPDP). L'adénome ici ne retient pas le Gd-EOB-DTPA et apparaît comme une lésion hypointense 20 minutes après l'injection de l'agent de contraste. Après injection de mangafodipir, l'adénome apparaît hyperintense et inhomogène en raison d'un mécanisme de capture actif.

Agents spécifiques des cellules de Kupffer : nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer

À la différence des composés de faible poids moléculaire précédemment décrits, les SPIO et les USPIO sont des particules dont le diamètre moyen varie entre 10 et 200 nm. Les principaux agents connus sont l'AMI-25 (Endorem® ou Feridex®) [105], le SHU555A (Resovist® ou Cliavist®) [106] et l'AMI-227 (Sinerem®) [107]. Ces particules sont composées d'un noyau cristallin d'oxyde de fer enrobé de (carboxy)dextran. La taille globale de la particule est donc déterminée par l'épaisseur de la couche de dextran. Après injection intraveineuse, les particules sont captées par les cellules du système réticuloendothélial (cellules de Kupffer au niveau du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse, des macrophages pulmonaires) [92, 108, 109].

Les SPIO ont une demi-vie plasmatique relativement courte (10 à 15 minutes chez le rat, 20 à 40 minutes chez l'homme) avec une capture hépatique extrêmement rapide. L'agent une fois capté par les cellules de Kupffer y persiste pendant environ 7 jours, ce qui laisse un temps considérable pour la réalisation de l'imagerie après l'administration. Progressivement, le produit est dégradé dans les lysosomes des cellules de Kupffer et se trouve intégré au pool de fer de l'organisme. Les USPIO sont des particules de plus petite taille qui ont une demi-vie sanguine plus longue (24 heures chez l'homme), ce qui leur permet d'avoir en plus des propriétés liées à leur rémanence vasculaire (étude des vaisseaux). L'AMI-25 et l'AMI-227 présentent des relaxivités r_1 et r_2 élevées (Tableaux 6, 7), qui leur permettent d'avoir deux effets de rehaussement possibles : un effet d'augmentation de signal (effet T1) et un effet de diminution de signal (effet T2). L'effet T2 est prépondérant avec les nanoparticules et l'application clinique directe est la détection des tumeurs hépatiques [110, 111]. En raison d'un manque de succès commercial, les SPIO approuvées pour utilisation clinique ne sont cependant plus vendues [101].

Les particules agissent sur la relaxation T2 par une interaction spin-spin (effet T2 dû à la forte relaxivité r_2). D'autre part, le regroupement des particules au sein des cellules de Kupffer entraîne la création d'hétérogénéités locales de champ magnétique très intenses induisant un déphasage des protons et une perte du signal. Ce mode d'action est celui d'un phénomène de susceptibilité magnétique (effet T2*).

Dans les zones de foie sain où existent des cellules de Kupffer, on observe après injection une diminution de signal, alors qu'une tumeur dépourvue d'activité phagocytaire ne capte pas le produit de contraste, et garde son signal inchangé. La tumeur apparaît donc après injection en blanc au sein d'un foie noir (effet de contraste négatif). Plus la séquence d'imagerie est pondérée en T2,

plus l'effet de noircissement est important. Néanmoins en écho de spin, un noircissement significatif du foie est obtenu même en pondération T1 avec des doses de l'ordre de 1 mg de Fe/kg. Les séquences en écho de gradient sont très sensibles aux hétérogénéités locales de champ magnétique, donc à la présence de produit de contraste qui induit un noircissement intense du foie.

Du fait de leur relaxivité r_1, les SPIO et les USPIO sont aussi capables de rehausser le signal IRM, en particulier à faible concentration et avec des séquences très pondérées en T1. Cet effet est très facilement observable sur des dilutions aqueuses des particules mais plus difficilement in vivo [112]. Dans le foie, il existe en effet une accumulation progressive et un regroupement des particules dans les macrophages. De petites particules regroupées entre elles agissent sur le signal comme une grosse particule, c'est-à-dire avec un fort effet T2 et un très faible effet T1. De ce fait, des particules captées et regroupées entraînent uniquement un effet T2 de diminution de signal. L'effet T1 dans le foie n'est donc visible par le biais des particules circulantes que pendant un temps court après l'injection, tant que la capture n'est pas significative. Après injection d'Endorem®, le signal du foie diminue. Sur une séquence en pondération T1, le signal du foie devient proche de celui de la tumeur (la plupart des tumeurs sont en hyposignal en T1). Le contraste est donc diminué. Sur les séquences en densité de proton et en T2, en revanche, le contraste est très augmenté car la lésion apparaît en blanc au sein d'un foie noir. Le contraste de l'image est ainsi amélioré et les lésions sont plus facilement discernables. La meilleure séquence après injection semble la séquence pondérée en densité de protons qui est sensible à la présence des particules et qui a un TE suffisamment court pour obtenir un bon rapport signal sur bruit [113].

En ce qui concerne le nombre de lésions détectées, il semble que, globalement, il soit plus important après injection. L'injection d'Endorem® permet d'avoir une sensibilité dans la détection des petites lésions de moins de 1 cm [114]. Il apparaît que les résultats dépendent du type d'appareil IRM sur lequel les études ont été réalisées. Les séquences rapides en écho de gradient permettent d'étudier le foie sans espacement entre les coupes en une dizaine de minutes, et sont extrêmement sensibles à la présence des composés superparamagnétiques.

La différenciation entre lésion bénigne ou maligne ou la distinction entre différentes lésions bénignes (adénome, hyperplasie nodulaire focale) est bien établie. Quelques exemples de capture par des lésions bénignes et des hépatocarcinomes très différenciés ont été rapportés. Il semble donc que les SPIO ont un intérêt beaucoup plus marqué dans la détection que dans la caractérisation des lésions.

Il est à noter que les USPIO n'ont pas pu atteindre le marché clinique en tant que produit de contraste pour l'IRM (cf. infra). Plusieurs types de SPIO (Resovist® et Endorem®) (appelé Feridex® aux États-Unis) ont été admis sur le marché clinique. À l'exception du Resovist® au Japon, ces agents de contraste en ont été retirés en raison de trop faibles ventes [101, 102].

Agents de contraste du système lymphatique

Bien que les nanoparticules d'oxyde de Fe de type SPIO n'aient donc plus d'utilisation clinique pour l'imagerie hépatique, des développements récents au niveau des nanoparticules ont concerné des (U)SPIO destinées surtout à l'imagerie des ganglions lymphatiques [40]. L'intérêt clinique est important : des curages ganglionnaires (oto-rhino-laryngologiques, thoraciques, abdominaux, pelviens) sont réalisés de manière systématique pour distinguer un ganglion inflammatoire d'un ganglion métastatique.

Les nanoparticules superparamagnétiques sont captées par les différentes cellules du système phagocytaire macrophagique, en particulier les ganglions lymphatiques. Le pourcentage de capture par les ganglions est assez faible après injection intraveineuse, et varie en fonction du type de particules. Pour les particules de petite taille (AMI-227, Sinerem®), la capture est plus importante que pour l'AMI-25 (Endorem®), à l'origine d'une capture hépatique prédominante.

Plusieurs expérimentations chez l'animal ont montré que les particules se concentrent dans les macrophages des sinusoïdes lymphatiques, au niveau du sinus, aussi bien dans les ganglions normaux que dans les ganglions inflammatoires. Dans les ganglions métastatiques, la tumeur dépourvue de capacité de phagocytose ne capte pas les particules.

Les essais cliniques chez l'homme sain (ganglions cervicaux) ont aussi été réalisés avec succès mais le produit n'a pas été approuvé initialement. Le férumoxytol (Feraheme®) a quant à lui été accepté au niveau clinique (approuvé par la FDA depuis 2009), mais comme médicament contre l'anémie, puis retiré en 2023 pour raisons commerciales. Des essais ont cependant lieu avec ce produit en tant qu'agent de contraste IRM chez des patients [115].

Le développement d'une telle technique nécessite d'une part une particule présentant un fort pourcentage de capture ganglionnaire, et d'autre part une technique d'imagerie offrant une grande résolution spatiale pour analyser les petits ganglions [116–118]. La Figure 15 montre des images IRM après injection de Resovist®, seulement commercialisé au Japon à ce jour.

La différenciation des ganglions métastatiques des ganglions inflammatoires a été possible dans un modèle animal, par IRM de diffusion et par IRM après injection interstitielle de SPIO, avec certaines limitations des deux approches pour détecter des métastases ganglionnaires microscopiques, donc à un stade précoce. Après induction de l'inflammation ou de métastases ganglionnaires, l'IRM de diffusion a permis de différencier les ganglions métastatiques par un coefficient de diffusion apparent (ADC) plus élevé et réparti de façon plus hétérogène par rapport aux ganglions inflammatoires (à j28 post-induction). Au même stade, cette distinction a également été possible grâce aux SPIO sur la base d'une capture seulement partielle et d'une réduction moins importante du signal T2 au niveau des ganglions métastatiques [119]. Dans cette optique de remplacer la biopsie chez les patients par une méthode d'imagerie non invasive comme l'IRM, de façon à exclure la présence de métastase ganglionnaire principalement dans le cancer mammaire, une revue a sélectionné 16 études sur 1 372 publications parues jusqu'en juillet 2014 et a conclu que des protocoles d'IRM pondérée en T1 et T2 sans agent de contraste ainsi que T2* au moyen d'USPIO étaient les plus prometteurs, en utilisant une antenne dédiée à l'imagerie axillaire, l'IRM de diffusion pouvant amener une plus grande valeur diagnostique avec une telle antenne [120].

Depuis, différents développements sont apparus et ont été commercialisés, notamment Magtrace® et Sienna®, qui sont des SPIO de 60 nm destinés à être injectés en sous-cutané pour la détection de ganglions sentinelles par un magnétomètre spécialement prévu (SentiMag®, Endomagnetics Ltd). NanoTherm® (MagForce) est une préparation de nanoparticules d'oxyde de fer (cœur magnétique de 15 nm de diamètre avec un revêtement d'aminosilane) destinée à être injectée directement dans les tumeurs pour l'application d'une thermothérapie anticancer. La Figure 16 montre l'amélioration du contraste de ganglions sentinelles après injection de SPIO de type MagTrace® chez des patients atteints de mélanomes à différents avancements de la maladie [121].

Enfin, Ferrotran®, USPIO correspondant à l'AMI-227 (ou férumoxtran-10, anciennement nommé Sinerem® ou Combidex®), dont l'utilisation en tant qu'agent de contraste pour l'IRM des ganglions sentinelles après injection intraveineuse chez les patients atteints de cancer de la prostate a été réétudiée à partir de 2013 aux Pays Bas, en Suisse et Allemagne, est à présent proche d'une mise sur le marché [39, 40, 122, 123].

Agents de contraste vasculaires

Ils ont un temps de rémanence intravasculaire prolongé, ce qui permet : l'imagerie de la perfusion des organes sur les premières images après injection (ascension initiale du signal), l'imagerie vasculaire réalisée sur la phase de plateau après l'ascension initiale (application en angio-IRM), l'imagerie de la perméabilité capillaire des tissus reposant sur la recherche d'une accumulation de l'agent de contraste dans l'interstitium.

Nanoparticules superparamagnétiques

Les USPIO ont une demi-vie plasmatique longue (2 heures chez le rat, 24 heures chez l'homme) et une relaxivité élevée. Elles

Tous droits réservés

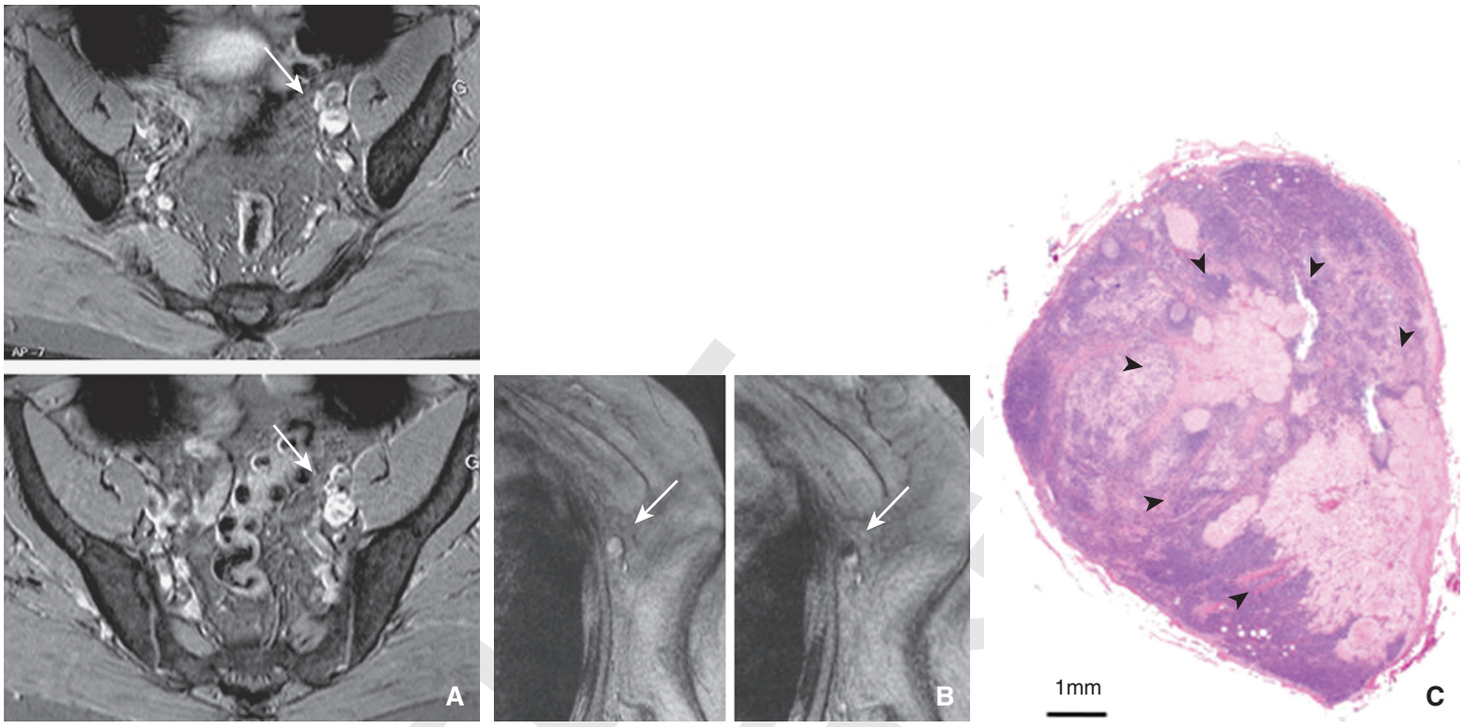

Figure 15. Ganglion lymphatique présentant une intensité de signal élevée sur une portion de plus de 50 %, après injection de *superparamagnetic particles of iron oxide* (SPIO). IRM pondérée en T2* à un champ magnétique de 1,5 T, séquence en écho de gradient : temps de relaxation = 613, temps d'écho = 30 ms, 4 mm d'épaisseur de coupe, angle de bascule de 30°, résolution de 1 × 0,65 mm.
A. Le ganglion (flèche) a une intensité de signal élevée avant injection des SPIO.
B. Dix-huit à 24 heures près injection intradermique de SPIO (Resovist®), le ganglion (flèche) est assombri mais présente une zone en hypersignal, diagnostiquée comme maligne.
C. L'histologie montre la présence de macrométastases dans le ganglion (têtes de flèches).

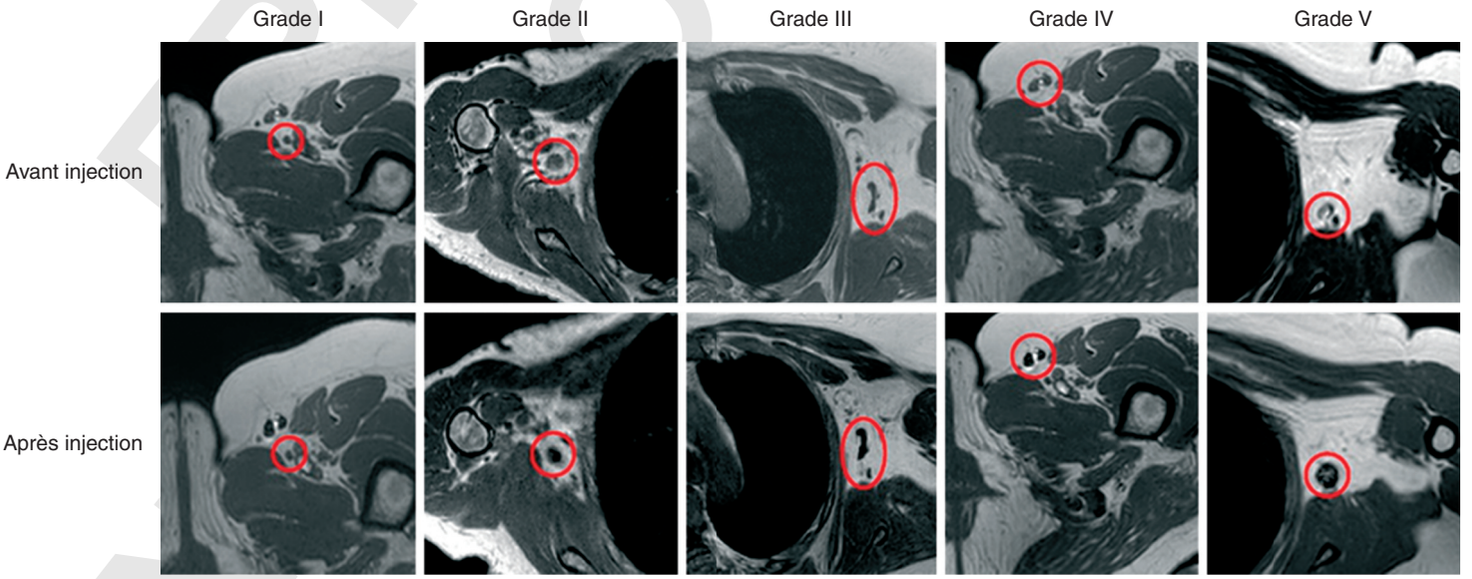

Figure 16. Imagerie IRM pondérée T1 de ganglions lymphatiques sentinelles de grades I à V (entourés de rouge) avant et après injection de *superparamagnetic particles of iron oxide* (SPIO) (MagTrace®) [121]. Une diminution de l'intensité du signal est observable à partir du grade II dans le ganglion, et autour du ganglion à partir du grade IV.

présentent donc toutes les conditions nécessaires pour être des agents de contraste du secteur vasculaire [117, 124–126]. En utilisant soit leur effet T1 soit leur effet T2, plusieurs études expérimentales ont montré leur application dans l'imagerie de l'ischémie myocardique [127], de la vascularisation rénale et de la perméabilité capillaire des tumeurs.

Agents de contraste macromoléculaires

Ils sont constitués d'une macromolécule vectrice (albumine, dextran, polylysine, dendrimères, etc.) sur laquelle sont fixées de manière covalente plusieurs dizaines de chélates de gadolinium (dérivés du Gd-DTPA ou du Gd-DOTA) [128, 129].

Applications

L'angiogenèse tumorale induit la prolifération de vaisseaux hyperperméables. En effet, les tumeurs sont caractérisées par le développement de néovaisseaux immatures à partir de la vascularisation existante. Ce processus d'angiogenèse est essentiel pour la croissance tumorale. Ces caractéristiques peuvent être mises en évidence par la mesure des paramètres de perfusion en IRM.

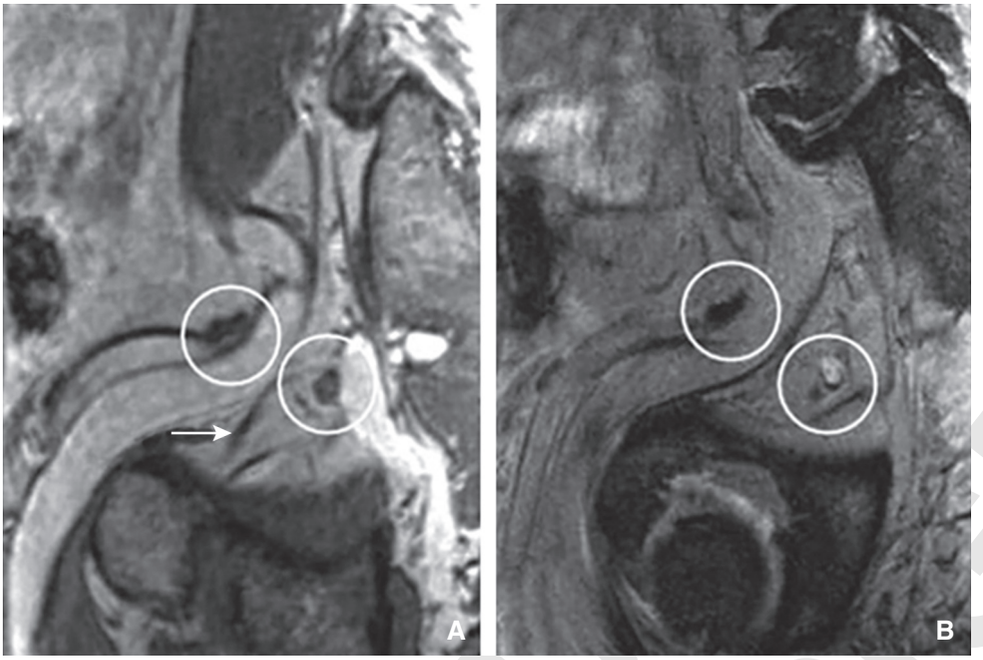

Figure 17. Image IRM pondérée T1 (A) et T2* (B) de ganglions lymphatiques 24–36 heures après injection intraveineuse d'*ultrasmall superparamagnetic particle of iron oxide* (USPIO) (Combidex®) chez un patient présentant un cancer de la prostate métastatique. Les cercles indiquent des ganglions lymphatiques à proximité du nerf obturateur montré par la flèche (A) [122].

“ *Point fort*

Différentes applications des agents de contraste
- Agents hépatiques
- Agents du système lymphatique
- Agents vasculaires

L'IRM de perfusion est habituellement réalisée par une imagerie dynamique pondérée en T1 après injection en bolus d'un agent de contraste.

La taille de ces complexes influence leur volume de distribution :
- les agents macromoléculaires ne passent pas la barrière capillaire, ont une demi-vie sanguine prolongée, et peuvent être employés comme agents de contraste vasculaires ;
- les agents de contraste de poids moléculaire moyen (1–60 kDa) et de poids moléculaire plus élevé (> 60 kDa) sont appelés agents du compartiment sanguin en raison de leur rétention intravasculaire prolongée et sont privilégiés pour évaluer quantitativement l'élévation de la perméabilité des vaisseaux tumoraux. L'albumine-$(Gd\text{-}DTPA)_{35}$ est le prototype des agents de contraste du compartiment sanguin (poids moléculaire de 92 kDa). Son utilisation chez l'homme est cependant limitée par son caractère immunogène. Le MS-325 ou gadofosvéset (Vasovist®, Ablavar®) est un chélate de gadolinium se liant de manière réversible à l'albumine endogène, qui a été commercialisé jusqu'en 2017 en raison du caractère variable de sa liaison à l'albumine limitant la quantification précise de la perfusion. Les agents de contraste particulaires constituent une autre classe d'agents du compartiment sanguin. Parmi eux, les USPIO qui ont un diamètre de 10 à 50 nm et un poids moléculaire supérieur à 100 kDa ont été particulièrement étudiées. Les agents de contraste de haut poids moléculaire présentent cependant comme inconvénient majeur une cinétique de rehaussement particulièrement lente due à de très bas taux d'extravasation de contraste. Le férumoxytol, USPIO accepté cliniquement pour infusion intraveineuse, n'est utilisé qu'expérimentalement (*off-label*) dans des applications d'angiographie [39, 130]. Cette utilisation est représentée Figure 17, après administration de Combidex®, les ganglions lymphatiques sains apparaissent foncés en imagerie pondérée T2* du fait de la présence des nanoparticules d'oxyde de fer capturées par les macrophages, puis accumulées dans ces ganglions. À l'inverse, un ganglion lymphatique métastatique ne reçoit pas de nanoparticules des macrophages, il apparaît ainsi plus clair à l'image [122] ;
- les agents de contraste de poids moléculaire intermédiaire permettent d'obtenir des images de bon rapport signal sur bruit dans un temps relativement court (5–7 minutes). Ces agents, dont le gadomer 17 d'un poids moléculaire de 17 kDa et le P792 (Vistarem®) d'un poids moléculaire de 6,47 kDa, représentent un bon compromis entre les agents de faible et de haut poids moléculaires [131, 132]. Ayant été abandonnés avant une utilisation clinique, on ne trouve plus trace aujourd'hui de ce type de produit que dans un catalogue préclinique (gamme « GadoSpin », notamment GadoSpin D® de Viscover [41]).

■ Conclusion

L'IRM nucléaire, du fait de sa nature non invasive, non ionisante, sa haute résolution anatomique et fonctionnelle, sa polyvalence et sa grande puissance pour visualiser les tissus mous, a permis de grands progrès dans le monde médical et l'établissement de diagnostics. Cependant, le contraste entre régions saines et pathologiques n'est pas toujours suffisant à lui seul pour permettre de prendre une décision. C'est pourquoi des agents de contraste peuvent être utilisés afin de rehausser ou diminuer localement le signal des zones physiologiques ou pathologiques. Depuis les années 1990, certains complexes de gadolinium, toxique à l'état libre, permettant d'augmenter le signal lors d'acquisitions pondérées en T1, ont été autorisés en clinique. Ces agents, non spécifiques, sont généralement utilisés pour des applications hépatiques ou vasculaires. Récemment, une certaine toxicité (fibrose systémique néphrogénique par exemple) [133, 134] ainsi qu'une accumulation de gadolinium dans le cerveau [135] ont été mises en avant. En parallèle, des agents de contraste pour acquisition pondérée en T2 ont été développés. Certaines nanoparticules d'oxydes de fer, non spécifiques également, ont ainsi reçu l'autorisation de l'Agence européenne des médicaments au vu de leur biocompatibilité et de leur fort pouvoir contrastant (négatif). Cependant, en raison de leur faible utilisation, la majorité de ces particules a été retirée du marché (Endorem®, Resovist® en Europe ou encore Lumirem®). Le fait qu'il s'agisse d'agents de contraste négatifs (assombrissement à l'image) peut être une des causes de ce désintérêt en clinique ; c'est pourquoi un autre type de particule est en développement : les *very small iron oxide nanoparticles* (VSION) dont le diamètre est

PROTÉGÉE COPYRIGHT

inférieur à 5 nm permettent un contraste positif dans certaines conditions de concentration et dispersion, lors d'acquisition pondérée en T1 tout en gardant les propriétés de biocompatibilité, biodégradabilité et de polyvalence des nanoparticules d'oxyde de fer [136]. Ce type de particule n'a pas encore été utilisé en clinique mais semble prometteur en préclinique.

Actuellement, les recherches de produits de contraste se focalisent sur le développement de l'imagerie moléculaire, pour cibler un récepteur moléculaire surexprimé ou présent uniquement dans des conditions pathologiques afin de diagnostiquer une maladie à un stade très précoce. Le principal problème est le seuil de détection des agents de contraste qui se situe dans la gamme des concentrations millimolaires en gadolinium, qui sont très supérieures aux concentrations intracellulaires en protéine ou en acide nucléique. Il est donc nécessaire de développer des agents de contraste ayant un seuil de détectabilité plus faible. Une seconde difficulté est d'avoir des agents qui ont une bonne affinité et une bonne spécificité pour la cible. Des mimétiques de séquences peptidiques (Arg-Gly-Asp [RGD]) ou de polysaccharides (Sialyl Lewis X) ont été développés et greffés sur des complexes de gadolinium ou des nanoparticules d'oxyde de fer. L'identification de séquences présentant une forte affinité pour des protéines d'intérêt diagnostique peut s'effectuer par la méthode *systemic evolution of ligands by exponential enrichment* (SELEX) [137, 138]. Cette méthode, introduite en 1990, a montré de bons résultats in vitro, parfois in vivo [139], mais n'a permis aucun avancement pour les agents de contraste en IRM.

De nombreux laboratoires ont choisi la technologie du *phage display* pour sélectionner les bons vecteurs. Cette méthode utilise une librairie de phages porteurs de toutes les combinaisons de peptides d'une longueur donnée (< 15 acides aminés) en les exposant à une cible déterminée afin de trier les candidats par affinité. Cette technique a permis d'isoler des peptides spécifiques de l'angiogenèse, de l'apoptose, des plaques d'athérome, des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, etc. Ces peptides sont ensuite greffés sur des agents de contraste de type paramagnétique (tels que les complexes de gadolinium) ou superparamagnétiques (tels que les nanoparticules d'oxyde de fer) pour former des produits de contraste dits « moléculaires ». Les résultats se sont avérés très prometteurs [140–144].

Dans un but d'IRM plus conventionnelle (contraste tissulaire), les inconvénients identifiés ces dernières années avec les chélates de gadolinium linéaires injectés chez les patients (instabilité, dépôts cérébraux) ont conduit les chercheurs à s'intéresser à des alternatives, comme des chélates macrocycliques nécessitant l'utilisation d'une moindre dose de gadolinium (Elucirem®), ou encore à se réintéresser à des agents de contraste disparus des applications cliniques, comme ceux à base de manganèse ou d'oxydes de fer. Ces produits sont développés sous forme de chélate (Mn) [134, 145] ou de particule (oxyde de Fe, Gd), en gardant l'idée d'une possible application moléculaire future, une nature particulaire leur permettant d'amener une quantité plus sensiblement détectable d'agent de contraste au niveau d'une cible (leur donnant aussi des propriétés de distribution plus restreinte au compartiment vasculaire pour des applications d'angiographie par exemple). Une certaine flexibilité chimique de ces composés permet également leur liaison à de petites molécules fluorescentes dans un but d'imagerie bimodale [146, 147]. Le sujet de la multimodalité est en grand essor actuellement, que ce soit pour la thérapie et le diagnostic (*theranostic*, médecine personnalisée) ou plusieurs modalités de diagnostic (anatomique et fonctionnelle par exemple) ; à ce jour, aucun agent de contraste de ce type n'a atteint la phase clinique.

Remerciements : les auteurs remercient le Centre de microscopie et d'imagerie moléculaire (CMMI, supporté par les fonds européens du Développement régional et de la Wallonie). Ce travail a également bénéficié du support des programmes FEDER, ARC, COST, IUAP, FNRS et ENCITE.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Kastler B, Vetter D. *Comprendre l'IRM, manuel d'auto-apprentissage*. Paris: Elsevier Masson; 2018.

[2] Arrivé L, Azizi L, Le Hir P, Pradel C. *IRM pratique*. Paris: Elsevier Masson; 2012.

[3] Laurent S, Henoumont C, Vander Elst L, Muller RN. Current developments in contrast agents: synthesis and physico-chemical characterization of paramagnetic contrast agents for MRI. *Eur J Inorg Chem* 2012;**12**:1889–915.

[4] Geraldes CF, Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media Mol Imaging* 2009;**4**:1–23.

[5] Laurent S, Bridot JL, Vander Elst L, Muller RN. Magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Fut Med Chem* 2010;**2**:427–49.

[6] Modo M, Kolosnjaj-Tabi J, Nicholls F, Ling W, Wilhelm C, Debarge O, et al. Considerations for the clinical use of contrast agents for cellular MRI in regenerative medicine. *Contrast Media Mol Imaging* 2013;**8**:439–55.

[7] Laurent S, Saei AA, Behzadi S, Panahifar A, Mahmoudi M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for delivery of therapeutic agents: opportunities and challenges. *Expert Opin Drug Deliv* 2014;**11**:1449–70.

[8] Chandra S, Nigam S, Bahadur D. Combining unique properties of dendrimers and magnetic nanoparticles towards cancer theranostics. *J Biomed Nanotechnol* 2014;**10**:32–49.

[9] Longmire MR, Ogawa M, Choyke PL, Kobayashi H. Dendrimers as high relaxivity MR contrast agents. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2014;**6**:155–62.

[10] Shokrollahi H. Contrast agents for MRI. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2013;**33**:4485–97.

[11] Langereis S, Geelen T, Grüll H, Strijkers GJ, Nicolay K. Paramagnetic liposomes for molecular MRI and MRI-guided drug delivery. *NMR Biomed* 2013;**26**:728–44.

[12] Huang CH, Tsourkas A. Gd-based macromolecules and nanoparticles as magnetic resonance contrast agents for molecular imaging. *Curr Top Med Chem* 2013;**13**:411–21.

[13] Weishaupt D, Kochli VD, Marincek B, Kim EE. *How does MRI work? An introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging*. Berlin: Springer-Verlag; 2006.

[14] Saini S, Frankel RB, Stark DD, Ferrucci JT. Magnetism: a primer and review. *AJR Am J Roentgenol* 1988;**150**:735–43.

[15] Loevner LA, Kolumban B, Hutóczki G, Dziadziuszko K, Bereczki D, Bago A, et al. Efficacy and safety of gadopiclenol for contrast-enhanced MRI of the central nervous system: the PICTURE randomized clinical trial. *Invest Radiol* 2023;**58**:307–13.

[16] Guerbet. The CHMP issues an opinion in favour of granting an EU marketing authorisation for Elucirem™ (Gadopiclenol) with the indication of use for magnetic resonance imaging with contrast enhancement in adults and children aged 2 years and over. Accès: www.guerbet.com/news/the-chmp-issues-an-opinion-in-favour-of-granting-an-eu-marketing-authorisation-for-elucirem-gadopiclenol-with-the-indication-of-use-for-magnetic-resonance-imaging-with-contrast-enhancement-in-adults-and-children-aged-2-years-and-over.

[17] Guerbet annonce l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'Elucirem™ (Gadopiclénol) dans l'Union Européenne. Accès : www.guerbet.com/fr-fr/actualites/guerbet-annonce-l-obtention-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marché-d-elucirem-gadopiclénol-dans-l-union-européenne.

[18] Al Musaimi O, Al Shaer D, Albericio F, de la Torre BG. 2022 FDA TIDES (peptides and oligonucleotides) harvest. *Pharmaceuticals* 2023;**16**:336.

[19] Laurent S, Vander Elst L, Muller RN. Comparative study of the physicochemical properties of six clinical low molecular weight gadolinium contrast agents. *Contrast Media Mol Imaging* 2006;**1**:128–37.

[20] Roland CR, Naziruddin B, Mohanakumar T, Flye MW. Gadolinium blocks rat Kupffer cell calcium channels: relevance to calcium-dependent prostaglandin E2 synthesis and septic mortality. *Hepatology* 1999;**29**:756–65.

[21] Hambly BD, dos Remedios CG. Responses of skeletal muscle fibres to lanthanide ions. *Experientia* 1977;**33**:1042–4.

[22] Idée JM, Berthommier C, Goulas V, Corot C, Santus R, Hermine C, et al. Haemodynamic effects of macrocyclic and linear gadolinium chelates in rats: role of calcium and transmetallation. *Biometals* 1998;**11**:113–23.

EN COURS DE RELECTURE

[23] Thian YL, Riddell AM, Koh DM. Liver-specific agents for contrast-enhanced MRI: role in oncological imaging. *Cancer Imaging* 2013;**13**:567–79.

[24] Frydrychowicz A, Lubner MG, Brown JJ, Merkle EM, Nagle SK, Rofsky NM, et al. Hepatobiliary MR imaging with gadolinium-based contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 2012;**35**:492–511.

[25] Lin K, Lloyd-Jones DM, Spottiswoode B, Bi X, Liu Y, Lu B, et al. T1 contrast in the myocardium and blood pool: a quantitative assessment of gadopentetate dimeglumine and gadofosveset trisodium at 1.5 and 3 T. *Invest Radiol* 2014;**49**:243–8.

[26] EMA. Gadolinium-containing contrast agents–Referral. 2017. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents.

[27] Fruytier AC, Magat J, Neveu MA, Karroum O, Bouzin C, Feron O, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in mouse tumors at 11.7 T: comparison of three contrast agents with different molecular weights to assess the early effects of combretastatin A4. *NMR Biomed* 2014;**27**:1403–12.

[28] Perles-Barbacaru AT, Lahrech H. A new Magnetic resonance imaging method for mapping the cerebral blood volume fraction: the rapid steady-state T1 method. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;**27**:618–31.

[29] Ye M, Qian Y, Tang J, Hu H, Sui M, Shen Y. Targeted biodegradable dendritic MRI contrast agent for enhanced tumor imaging. *J Control Release* 2013;**169**:239–45.

[30] Minton LE, Pandit R, Willoughby WR, Porter KK. The future of magnetic resonance imaging contrast agents. *Appl Radiol* 2022;**51**:7–11.

[31] Verma KD, Forgács A, Uh H, Beyerlein M, Maier ME, Petoud S, et al. New calcium-selective smart contrast agents for magnetic resonance imaging. *Chemistry* 2013;**19**:18011–26.

[32] Peller M, Schwerdt A, Hossann M, Reinl HM, Wang T, Sourbron S, et al. MR characterization of mild hyperthermia-induced gadodiamide release from thermosensitive liposomes in solid tumors. *Invest Radiol* 2008;**43**:877–92.

[33] Iwaki S, Hanaoka K, Piao W, Komatsu T, Ueno T, Terai T, et al. Development of hypoxia-sensitive Gd3+-based MRI contrast agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2012;**22**:2798–802.

[34] Bonnet CS, Tóth E. Smart MR imaging agents relevant to potential neurologic applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;**31**:401–9.

[35] Angelovski G, Gottschalk S, Milosevic M, Engelmann J, Hagberg GE, Kadjane P, et al. Investigation of a calcium-responsive contrast agent in cellular model systems: feasibility for use as a smart molecular probe in functional MRI. *ACS Chem Neurosci* 2014;**5**:360–9.

[36] Louie A, Huber HM, Ahrens ET, Rothbacher U, Moats RA, Jacobs E, et al. In vivo visualization of gene expression using magnetic resonance imaging. *Nat Biotechnol* 2000;**18**:321–5.

[37] Jin R, Lin B, Li D, Ai H. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MR imaging and therapy: design considerations and clinical applications. *Curr Opin Pharmacol* 2014;**18C**:18–27.

[38] Laurent S, Forge D, Port M, Roch A, Robic C, Vander Elst L, et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physico-chemical characterizations and biological applications. *Chem Rev* 2008;**108**:2064–110.

[39] Wáng YX, Idée JM. A comprehensive literatures update of clinical researches of superparamagnetic resonance iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg* 2017;**7**:88–122. Erratum in: *Quant Imaging Med Surg* 2017;**7**:383.

[40] Bulte JWM, Shakeri-Zadeh A. In vivo MRI tracking of tumor vaccination and antigen presentation by dendritic cells. *Mol Imaging Biol* 2022;**24**:198–207.

[41] Viscover. Preclinical MRI agent portfolio. www.viscover-online.de/mri-portfolio/.

[42] Yu M, Jeong Y, Park J, Park S, Kim J, Min J, et al. Drug-loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for combined cancer imaging and therapy in vivo. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008;**47**:5362–5.

[43] Duguet E, Mornet S, Portier J. Aqueous dispersions of magnetic iron oxide particles, surface modified by covalently grafting amino groups, useful as MRI contrast agents stable against agglomeration at neutral pH. *Chem Abstr* 2005;**141**:405023.

[44] Laurent S, Vander Elst L, Muller RN. Produits de contraste en IRM. *EMC Radiodiagnostic – Principes et techniques d'imagerie* 2009:1–17 [Article 35-236-A-10].

[45] Wray D, Porter C. Calcium channel types at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 1993;**681**:356–67.

[46] Johnson LE. *Intoxication par le zinc*. Juillet 2023. www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/intoxication-par-le-zinc.

[47] Anses. *Le calcium: pourquoi et comment en consommer?* Octobre 2022. www.anses.fr/fr/content/le-calcium-pourquoi-et-comment-en-consommer.

[48] Cacheris WP, Quay SC, Rocklage SM. The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes. *Magn Reson Imaging* 1990;**8**:467–81.

[49] Goldstein HA, Kashanian FK, Blumetti RF, Holyoak WL, Hugo FP, Blumenfield DM. Safety assessment of gadopentetate dimeglumine in US clinical trials. *Radiology* 1990;**174**:17–23.

[50] Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing IV contrast media in children and adults. *AJR Am J Roentgenol* 2007;**189**:1533–8.

[51] Prince MR, Zhang H, Zou Z, Staron RB, Brill PW. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol* 2011;**196**:138–43.

[52] Jung JW, Kang HR, Kim MH, Lee W, Min KU, Han MH, et al. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology* 2012;**264**:414–22.

[53] Idée JM, Fretellier N, Robic C, Corot C. The role of gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: a critical update. *Crit Rev Toxicol* 2014;**44**:895–913.

[54] Do C, Barnes JL, Tan C, Wagner B. Type of MRI contrast, tissue gadolinium, and fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;**307**:F844–55.

[55] Canga A, Kislikova M, Martínez-Gálvez M, Arias M, Fraga-Rivas P, Poyatos C, et al. Renal function, nephrogenic systemic fibrosis and other adverse reactions associated with gadolinium-based contrast media. *Nefrologia* 2014;**34**:428–38.

[56] Thomson LK, Thomson PC, Kingsmore DB, Blessing K, Daly CD, Cowper SE, et al. Diagnosing nephrogenic systemic fibrosis in the post-FDA restriction era. *J Magn Reson Imaging* 2015;**41**:1268–71.

[57] Smorodinsky E, Ansdell DS, FosterZW, Mazhar SM, Cruite I, Wolfson T, et al. Risk of nephrogenic systemic fibrosis is low in patients with chronic liver disease exposed to gadolinium-based contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 2015;**41**:1259–67.

[58] Heverhagen JT, Krombach GA, Gizewski E. Application of extracellular gadolinium-based MRI contrast agents and the risk of nephrogenic systemic fibrosis. *Rofo* 2014;**186**:661–9.

[59] Mendichovszky IA, Marks SD, Simcock CM, Olsen OE. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: time to tighten practice. *Pediatr Radiol* 2008;**38**:489–96.

[60] Steger-Hartmann T, Hofmeister R, Ernst R, Pietsch H, Sieber MA, Walter J. A review of preclinical safety data for Magnevist® (gadopentetate dimeglumine) in the context of nephrogenic systemic fibrosis. *Invest Radiol* 2010;**45**:520–8.

[61] Kadiyala D, Roer DA, Perazella MA. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadoversetamide exposure: treatment with sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2009;**53**:133–7.

[62] Mathur M, Jones JR, Weinreb JC. Gadolinium deposition and nephrogenic systemic fibrosis: a radiologist's primer. *Radiographics* 2020;**40**:153–62.

[63] Fretellier N, Bouzian N, Parmentier N, Bruneval P, Jestin G, Factor C, et al. Nephrogenic systemic fibrosis-like effects of magnetic resonance imaging contrast agents in rats with adenine-induced renal failure. *Toxicol Sci* 2013;**131**:259–70.

[64] Wagner B, Drel V, Gorin Y. Pathophysiology of gadolinium-associated systemic fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;**311**:F1–11.

[65] Fretellier N, Salhi M, Schroeder J, Siegmund H, Chevalier T, Bruneval P, et al. Distribution profile of gadolinium in gadolinium chelate-treated renally-impaired rats: role of pharmaceutical formulation. *Eur J Pharm Sci* 2015;**72**:46–56.

[66] Andersen PE. Patient selection and preparation strategies for the use of contrast material in patients with chronic kidney disease. *World J Radiol* 2012;**4**:253–7.

[67] Roth CG, Mitchell DG. Hepatocellular carcinoma and other hepatic malignancies: MR imaging. *Radiol Clin North Am* 2014;**52**:683–707.

[68] Keup CP, Ratnaraj F, Chopra PR, Lawrence CA, Lowe LH. Magnetic resonance imaging of the pediatric liver: benign and malignant masses. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013;**21**:645–67.

[69] Dahlqvist LO, Dahlström N, Kihlberg J, Sandström P, Brismar TB, Smedby O, et al. Quantifying differences in hepatic uptake of the liver specific contrast agents Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA: a pilot study. *Eur Radiol* 2012;**22**:642–53.

[70] Gupta RT, Iseman CM, Leyendecker JR, Shyknevsky I, Merkle EM, Taouli B. Original research. Diagnosis of focal nodular hyperplasia with MRI: multicenter retrospective study comparing gadobenate dimeglumine to gadoxetate disodium. *AJR Am J Roentgenol* 2012;**199**:35–43.

NON CORRIGÉ

[71] Pastor CM, Müllhaupt B, Stieger B. The role of organic anion transporters in diagnosing liver diseases by magnetic resonance imaging. *Drug Metab Dispos* 2014;**42**:675–84.

[72] Bae KE, Kim SY, Lee SS, Kim KW, Won HJ, Shin YM, et al. Assessment of hepatic function with Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatic MRI. *Dig Dis* 2012;**30**:617–22.

[73] Meyers AB, Towbin AJ, Geller JI, Podberesky DJ. Hepatoblastoma imaging with gadoxetate disodium-enhanced MRI–typical, atypical, pre- and post-treatment evaluation. *Pediatr Radiol* 2012;**42**:859–66.

[74] Ha S, Lee CH, Kim BH, Park YS, Lee J, Choi JW, et al. Paradoxical uptake of Gd-EOB-DTPA on the hepatobiliary phase in the evaluation of hepatic metastasis from breast cancer: is the "target sign" a common finding? *Magn Reson Imaging* 2012;**30**:1083–90.

[75] Suh CH, Kim KW, Kim GY, Shin YM, Kim PN, Park SH. The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic reviewand meta-analysis. *Eur Radiol* 2015;**25**:950–60.

[76] Ba-Salamah A, Uffmann M, Saini S, Bastati N, Herold C, Schima W. Clinical value of MRI liver-specific contrast agents: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2009;**19**:342–57.

[77] Poetter-Lang S, Dovjak GO, Messner A, Ambros R, Polanec SH, Baltzer PAT, et al. Influence of dilution on arterial-phase artifacts and signal intensity on gadoxetic acid-enhanced liver MRI. *Eur Radiol* 2023;**33**:523–34.

[78] Kim MJ, Rhee HJ, Jeong HT. Hyperintense lesions on gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2012;**199**:W575–86.

[79] Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 2008;**43**:504–11.

[80] Choi SH, Lee JM, Yu NC, Suh KS, Jang JJ, Kim SH, et al. Hepatocellular carcinoma in liver transplantation candidates: detection with gadobenate dimeglumine-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2008;**191**:529–36.

[81] Faletti R, Rapellino A, Barisone F, Anselmino M, Ferraris F, Fonio P, et al. Use of oral gadobenate dimeglumine to visualise the oesophagus during magnetic resonance angiography in patients with atrial fibrillation prior to catheter ablation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;**16**:41.

[82] Raman FS, Nacif MS, Cater G, Gai N, Jones J, Li D, et al. 3.0-T whole-heart coronary magnetic resonance angiography: comparison of gadobenate dimeglumine and gadofosveset trisodium. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;**29**:1085–94.

[83] Shaffer KM, Parikh MR, Runge TM, Perez SD, Sakaria SS, Subramanian RM. Renal safety of intravenous gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;**21**:1340–6.

[84] Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014;**270**:834–41.

[85] Enterline D, Karis J, Malinzak M, Porter KK, Sancrant J, Soto JA. Why gadolinium matters today. *A review of MR contrast agents*. 2021. https://cdn.agilitycms.com/applied-radiology/PDFs/Issues/Bracco_01-21_gadolinium_CE.pdf.

[86] Choi JW, Moon WJ. Gadolinium deposition in the brain: current updates. *Korean J Radiol* 2019;**20**:134–47.

[87] Rasschaert M, Weller RO, Schroeder JA, Brochhausen C, Idée JM. Retention of gadolinium in brain parenchyma: pathways for speciation, access, and distribution. A critical review. *J Magn Reson Imaging* 2020;**52**:1293–305.

[88] Violas X, Rasschaert M, Santus R, Factor C, Corot C, Catoen S, et al. Small brain lesion enhancement and gadolinium deposition in the rat brain: comparison between gadopiclenol and gadobenate dimeglumine. *Invest Radiol* 2022;**57**:130–9.

[89] Robert P, Vives V, Grindel AL, Kremer S, Bierry G, Louin G, et al. Contrast-to-dose relationship of gadopiclenol, an MRI macrocyclic gadolinium-based contrast agent, compared with gadoterate, gadobenate, and gadobutrol in a rat brain tumor model. *Radiology* 2020;**294**:117–26.

[90] Elizondo G, Fretz CJ, Stark DD, Rocklage SM, Quay SC, Worah D, et al. Preclinical evaluation of MnDPDP: new paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging. *Radiology* 1991;**178**:73–8.

[91] Toft KG, Hustvedt SO, Grant D, Friisk GA, Skotland T. Metabolism of mangafodipir trisodium (MnDPDP), a new contrast medium for magnetic resonance imaging, in beagle dogs. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1997;**22**:65–72.

[92] Toft KG, Hustvedt SO, Grant D, Martinsen I, Gordon PB, Friisk GA, et al. Metabolism and pharmacokinetics of MnDPDP in man. *Acta Radiol* 1997;**38**:677–89.

[93] Anzai Y, McLachlan S, Morris M, Saxton R, Lufkin R. Dextran-coated superparamagnetic iron oxide, an MR contrast agent for assessing lymph node in the head and neck. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;**15**:87–94.

[94] Chung JJ, Kim MJ, Kim KW. Mangafodipir trisodium-enhanced MRI for the detection and characterization of focal hepatic lesions: is delayed imaging useful? *J Magn Reson Imaging* 2006;**23**:706–11.

[95] Choi JY, Kim MJ, Kim JH, Kim SH, Ko HK, Lim JS, et al. Detection of hepatic metastasis: manganese- and ferucarbotran-enhanced MR imaging. *Eur J Radiol* 2006;**60**:84–90.

[96] Hamm B, Vogl TJ, Branding G, Schnell B, Taupitz M, Wolf KJ, et al. Focal liver lesions: MR imaging with Mn-DPDP initial clinical results in 40 patients. *Radiology* 1992;**182**:167–74.

[97] Ni Y, Marchal G, Yu J, Rummeny E, Zhang X, Lodemann KP, et al. Experimental liver cancers: Mn-DPDP enhanced rims in MR microangiographic-histologic correlation study. *Radiology* 1993;**188**:45–51.

[98] RofskyNM, Weinreb JC, BernardinoME, YoungSW, Lee JK, Noz ME. Hepatocellular tumors: characterization with Mn-DPDP enhanced MR imaging. *Radiology* 1993;**188**:53–9.

[99] De Filippo M, Bocchi C, Quartieri L, Corradi D, Zompatori M. Mangafodipir-DPDP enhanced MRI visualization of a pancreatic adenocarcinoma previously undetected by extracellular contrast enhanced CT and MRI. *Acta Biomed* 2007;**78**:225–8.

[100] Haas MJH. PledPharma: Catalytic cytoprotection. *BioCentury* 2010.

[101] Bulte JW. In vivo MRI cell tracking: clinical studies. *AJR Am J Roentgenol* 2009;**193**:314–25.

[102] Kiessling F, Mertens ME, Grimm J, Lammers T. Nanoparticles for imaging: top or flop? *Radiology* 2014;**273**:10–28.

[103] Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics* 2009;**29**:1725–48.

[104] Ba-Ssalamah A, Baroud S, Bastati N, Qayyum A. MR imaging of benign focal liver lesions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2010;**18**:403–19.

[105] Chao Y, Makale M, Karmali PP, Sharikov Y, Tsigelny I, Merkulov S, et al. Recognition of dextran-superparamagnetic iron oxide nanoparticle conjugates (Feridex) via macrophage scavenger receptor charged domains. *Bioconjug Chem* 2012;**23**:1003–9.

[106] Wang YX. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: current status of clinical application. *Quant Imaging Med Surg* 2011;**1**:35–40.

[107] Alam SR, Shah AS, Richards J, Lang NN, Barnes G, Joshi N, et al. Ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in patients with acute myocardial infarction: early clinical experience. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;**5**:559–65.

[108] Bangard C, Stippel DL, Berg F, Kasper HU, Hellmich M, Fischer JH, et al. Conspicuity of zones of ablation after radiofrequency ablation in porcine livers: comparison of an extracellular and an SPIO contrast agent. *J Magn Reson Imaging* 2008;**28**:263–70.

[109] Ma HL, Xu YF, Qi XR, Maitani Y, Nagai T. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles stabilized by alginate: pharmacokinetics, tissue distribution, and applications in detecting liver cancers. *Int J Pharm* 2008;**354**:217–26.

[110] Tanimoto A, Kuribayashi S. Hepatocyte-targeted MR contrast agents: contrast enhanced detection of liver cancer in diffusely damaged liver. *Magn Reson Med* 2005;**4**:53–60.

[111] Yoshikawa T, Mitchell DG, Hirota S, Ohno Y, Oda K, Maeda T, et al. Gradient- and spin-echo T2-weighted imaging for SPIO-enhanced detection and characterization of focal liver lesions. *J Magn Reson Imaging* 2006;**23**:712–9.

[112] Zhou Z, Wang L, Chi X, Bao J, Yang L, Zhao W, et al. Engineered ironoxide-based nanoparticles as enhanced T1 contrast agents for efficient tumor imaging. *ACS Nano* 2013;**7**:3287–96.

[113] Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, Baba Y, Hatanaka Y, Murakami R, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995;**195**:106–12.

[114] Stoupis C, Ros PR, Gauger J, Torres GM. Superparamagnetic iron oxide enhanced MR imaging vs CT arterial portography in detection of liver masses. In: *Proceedings of SMRM 12th annual scientific meeting*. New York: Society of Magnetic Resonance in Medicine; 1993.

[115] Storey P, Lim RP, Chandarana H, Rosenkrantz AB, Kim D, Stoffel DR, et al. MRI assessment of hepatic iron clearance rates after USPIO administration in healthy adults. *Invest Radiol* 2012;**47**:717–24.

NON CORRIGÉE

[116] Baghi M, Mack MG, Wagenblast J, Hambek M, Rieger J, Bisdas S, et al. Iron oxide particle-enhanced magnetic resonance imaging for detection of benign lymph nodes in the head and neck: how reliable are the results? *Anticancer Res* 2007;**27**:3571–5.
[117] Barentsz JO, Fütterer JJ, Takahashi S. Use of ultrasmall superparamagnetic iron oxide in lymph node MR imaging in prostate cancer patients. *Eur J Radiol* 2007;**63**:369–72.
[118] Motomura K, Izumi T, Tateishi S, Sumino H, Noguchi A, Horinouchi T, et al. Correlation between the area of high-signal intensity on SPIO-enhanced MR imaging and the pathologic size of sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *BMC Med Imaging* 2013;**13**:32.
[119] Zhang F, Zhu L, Huang X, Niu G, Chen X. Differentiation of reactive and tumor metastatic lymph nodes with diffusion-weighted and SPIO-enhanced MRI. *Mol Imaging Biol* 2013;**15**:40–7.
[120] Kuijs VJL, Moossdorff M, Schipper RJ, Beets-Tan RG, Heuts EM, Keymeulen KB, et al. The role of MRI in axillary lymph node imaging in breast cancer patients: a systematic review. *Insights Imaging* 2015;**6**:203–15.
[121] Mirzaei N, Katsarelias D, Zaar P, Jalnefjord O, Johansson I, Leonhardt H, et al. Sentinel lymph node localization and staging with a low-dose of superparamagnetic iron oxide (SPIO) enhanced MRI and magnetometer in patients with cutaneous melanoma of the extremity–The MAGMEN feasibility study. *Eur J Surg Oncol* 2022;**48**:326–32.
[122] Fortuin AS, Brüggemann R, van der Linden J, Panfilov I, Israël B, Scheenen TWJ, et al. Ultra-small superparamagnetic iron oxides for metastatic lymph node detection: back on the block. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2018;**10**:e1471.
[123] Scheenen TWJ, Zamecnik P. The Role of magnetic resonance imaging in (future) cancer staging: note the nodes. *Invest Radiol* 2021;**56**:42–9.
[124] Gambarota G, Leenders W. Characterization of tumor vasculature in mouse brain by USPIO contrast-enhanced MRI. *Methods Mol Biol* 2011;**771**:477–87.
[125] Tang TY, Muller KH, Graves MJ, Li ZY, Walsh SR, Young V, et al. Iron oxide particles for atheroma imaging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;**29**:1001–8.
[126] Persigehl T, Matuszewski L, Kessler T, Wall A, Meier N, Ebert W, et al. Prediction of antiangiogenic treatment efficacy by iron oxide enhanced parametric magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2007;**42**:791–6.
[127] Persigehl T, Bieker R, Matuszewski L, Wall A, Kessler T, Kooijman H, et al. Antiangiogenic tumor treatment: early noninvasive monitoring with USPIO-enhanced MR imaging in mice. *Radiology* 2007;**244**:449–56.
[128] Lim J, Turkbey B, Bernardo M, Bryant Jr LH, Garzoni M, Pavan GM, et al. Gadolinium MRI contrast agents based on triazine dendrimers: relaxivity and in vivo pharmacokinetics. *Bioconjug Chem* 2012;**23**:2291–9.
[129] Nwe K, Milenic DE, Ray GL, Kim YS, Brechbiel MW. Preparation of cystamine core dendrimer and antibody-dendrimer conjugates for MRI angiography. *Mol Pharm* 2012;**9**:374–81.
[130] Nguyen KL, Yoshida T, Kathuria-Prakash N, Zaki IH, Varallyay CG, Semple SI, et al. Multicenter safety and practice for off-label diagnostic use of ferumoxytol in MRI. *Radiology* 2019;**293**:554–64.
[131] Hompland T, Ellingsen C, Rofstad EK. Preclinical evaluation of Gd-DTPA and gadomelitol as contrast agents in DCE-MRI of cervical carcinoma interstitial fluid pressure. *BMC Cancer* 2012;**12**:544.
[132] Marty B, Djemaï B, Robic C, Port M, Robert P, Valette J, et al. Hindered diffusion of MRI contrast agents in rat brain extracellular micro-environment assessed by acquisition of dynamic T1 and T2 maps. *Contrast Media Mol Imaging* 2013;**8**:12–9.
[133] Davies J, Siebenhandl-Wolff P, Tranquart F, Jones P, Evans P. Gadolinium: pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration. *Arch Toxicol* 2022;**96**:403–29.
[134] Devreux M, Henoumont C, Dioury F, Boutry S, Vacher O, Elst LV, et al. Mn2+ Complexes with pyclen-based derivatives as contrast agents for magnetic resonance imaging: synthesis and relaxometry characterization. *Inorg Chem* 2021;**60**:3604–19.
[135] Pasquini L, Napolitano A, Visconti E, Longo D, Romano A, Tomà P, et al. Gadolinium-based contrast agent-related toxicities. *CNS Drugs* 2018;**32**:229–40.
[136] Vangijzegem T, Stanicki D, Boutry S, Paternoster Q, Vander Elst L, Muller RN, et al. VSION as high field MRI T1 contrast agent: evidence of their potential as positive contrast agent for magnetic resonance angiography. *Nanotechnology* 2018;**29**:265103.
[137] Cho B. RNA-RNA selex. *Methods Mol Biol* 2015;**1240**:39–47.
[138] Wang AZ, Farokhzad OC. Current progress of aptamer-based molecular imaging. *J Nucl Med* 2014;**55**:353–6.
[139] Kohlberger M, Gadermaier G. SELEX: critical factors and optimization strategies for successful aptamer selection. *Biotechnol Appl Biochem* 2022;**69**:1771–92.
[140] Burtea C, Laurent S, Lancelot E, Ballet S, Murariu O, Rousseaux O, et al. Identification of peptide ligands that target apoptotic cells by means of specific interactions with phosphatidylserine. Applications to molecular imaging by MRI. *Mol Pharm* 2009;**6**:1903–19.
[141] Burtea C, Laurent S, Port M, Lancelot E, Ballet S, Rousseaux O, et al. Molecular MRI of VCAM-1 expression in inflammatory lesions by using a peptide-vectorized paramagnetic imaging probe. *J Med Chem* 2009;**52**:4725–42.
[142] Burtea C, Ballet S, Laurent S, Rousseaux O, Dencausse A, Gonzalez W, et al. Development of a magnetic resonance imaging protocol for the characterization of atherosclerotic plaque by using vascular cell adhesion molecule-1 and apoptosis-targeted ultrasmall superparamagnetic iron oxide derivatives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;**32**:e36–48.
[143] Ansciaux E, Burtea C, Laurent S, Nonclercq D, Vander Elst L, Muller RN. In vitro and in vivo characterization of several functionalized ultrasmall particles of iron oxide, vectorized against amyloid plaques and potentially able to cross the blood-brain barrier: toward earlier diagnosis of Alzheimer's disease by molecular imaging. *Contrast Media Mol Imaging* 2015;**10**:211–24.
[144] Larbanoix L, Burtea C, Laurent S, Van Leuven F, Toubeau G, Vander Elst L, et al. Potential amyloid plaque-specific peptides for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2010;**31**:1679–89.
[145] Henoumont C, Devreux M, Laurent S. Mn-based MRI contrast agents: an overview. *Molecules* 2023;**28**:7275.
[146] Garifo S, Stanicki D, Boutry S, Larbanoix L, Ternad I, Muller RN, et al. Functionalized silica nanoplatform as a bimodal contrast agent for MRI and optical imaging. *Nanoscale* 2021;**13**:16509–24.
[147] Vangijzegem T, Stanicki D, Laurent S. Magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery: applications and characteristics. *Expert Opin Drug Deliv* 2019;**16**:69–78.

Pour en savoir plus

Center for Microscopy and Molecular Imaging: www.cmmi.be.
European Forum for Magnetic Research and Application: www.emrf.org.
European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology: www.esmrmb.com.
European Society for Molecular Imaging: www.e-smi.eu.
IMAIOS. Cours interactif sur l'imagerie par résonance magnétique: www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI.
International Society for Magnetic Resonance in Medicine: www.ismrm.com.
Society for Molecular Imaging: www.molecularimaging.com.

S. Boutry.
Centre de microscopie et d'imagerie moléculaire (CMMI), 8, avenue Adrienne-Bolland, 6041 Gosselies, Belgique.

T. Gevart.
Chimie générale, organique et biomédicale, Laboratoire de résonance magnétique nucléaire et d'imagerie moléculaire, Université de Mons, 19, avenue Maistriau, 7000 Mons, Belgique.

PREPRINT

R.-N. Muller.
S. Laurent (sophie.laurent@umons.ac.be).
Centre de microscopie et d'imagerie moléculaire (CMMI), 8, avenue Adrienne-Bolland, 6041 Gosselies, Belgique.
Chimie générale, organique et biomédicale, Laboratoire de résonance magnétique nucléaire et d'imagerie moléculaire, Université de Mons, 19, avenue Maistriau, 7000 Mons, Belgique.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Boutry S, Gevart T, Muller R-N, Laurent S. Produits de contraste en imagerie par résonance magnétique. EMC - Radiologie et imagerie médicale - principes et technique - radioprotection 2024;0(0):1-22 [Article 35-236-A-10].

EPREUVE NON CORRIGEE