

# Imagerie médicale et produits de contraste (2/2)

## DES Imagerie



*Emilie Weistroffer - Pharmacien  
CHU Dijon*

*[emilie.weistroffer@chu-dijon.fr](mailto:emilie.weistroffer@chu-dijon.fr)*

# Les produits de contraste barytés

# Le sulfate de baryum $\text{BaSO}_4$


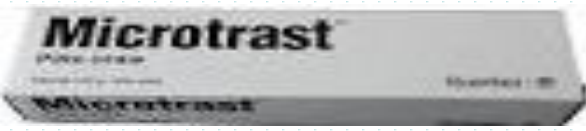
- Produit **radio-opaque**
- Numéro atomique du baryum  $\text{Ba}=54$
- Pratiquement insoluble dans l'eau et les solvants organiques, non absorbé au niveau du tractus digestif.
- Administration par voie **orale** ou **rectale**
- Indications
  - Imagerie du tube digestif depuis le pharynx jusqu'à l'anus.
- Contre-indications
  - Perforations ou brèches dans la paroi digestive.
  - Les examens précédant ou suivant immédiatement une intervention sur le tube digestif.
  - Les syndromes occlusifs.
    - **Tout ce qui va atteindre l'intégrité de la muqueuse digestive**

# Caractéristiques physico-chimiques

---

- Concentration : radio-opacité
- Granulométrie : vitesse de sédimentation, viscosité
- Fluidité : imprégnation en baryte des reliefs de la muqueuse digestive
- Stabilité : qualité de l'image, évite artéfacts de sédimentation

# Les spécialités

- Suspension buvable ou rectale (flacons) : MICROPAQUE<sup>®</sup> SUSPENSION 
- Suspension buvable : MICROPAQUE SCANNER<sup>®</sup>
- Pâte orale : MICROTRAST<sup>®</sup> 
- ~~• Poudre rectale, poches lavement : MICROPAQUE COLON~~
- ~~• Poudre pour suspension buvable : MICROPAQUE HD ORAL~~

NE SE FAIT PLUS

## Mode d'administration MICROPAQUE<sup>®</sup> SUSPENSION

- Agiter le flacon avant emploi puis laisser reposer jusqu'à disparition des bulles d'air.
- L'examen sera réalisé :
  - à jeun en cas d'exploration digestive haute,
  - après lavement évacuateur administré la veille et régime sans résidu 3 jours avant l'examen en cas d'exploration digestive basse.
- Dilution en fonction de l'organe à visualisé

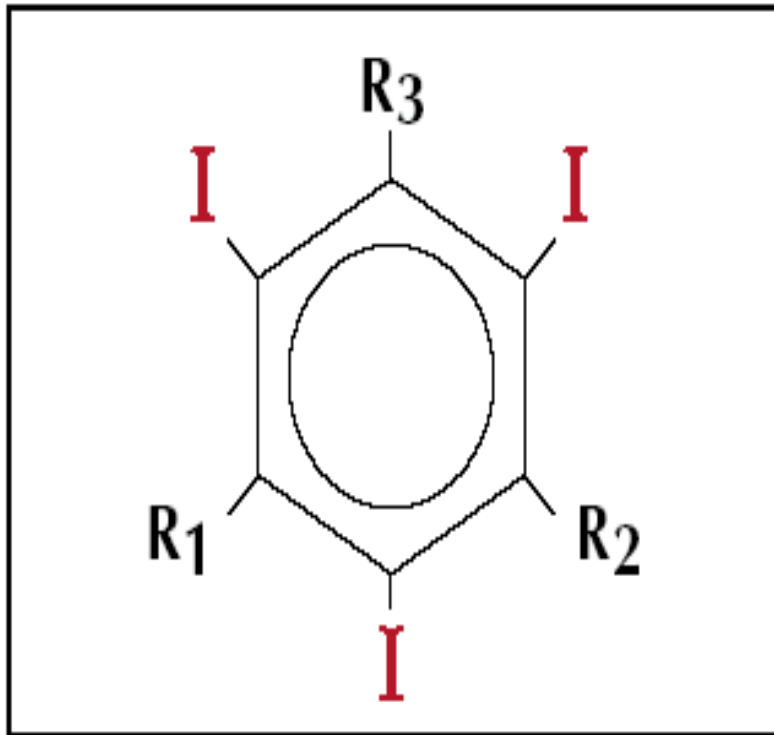
# Produits de contraste iodés hydrosolubles PCI

# Principe de l'imagerie par rayons X avec produit de contraste

- Numéro atomique  
de l'iode élevé : 53
- L'iode arrête les rayons X  
(= atténuation)
- L'iode apporte un contraste positif  
(= rehaussement) d'autant plus important que la  
concentration en iode est élevée
- Se traduit par un "Blanchiment" de l'image



# Structure de base d'un produit de contraste tri-iodé



- Tri-iodobenzène (=1 cycle benzène + 3 atomes d'iode en 2, 4 et 6)
- R<sub>3</sub> = COOH (ioniques)
- R<sub>3</sub> = CONHR (non ioniques)
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> = chaines hydrocarbonnées
- Monomères : tri-iodés
- Dimères : hexa-iodés

# Historique des produits de contraste iodés (1)

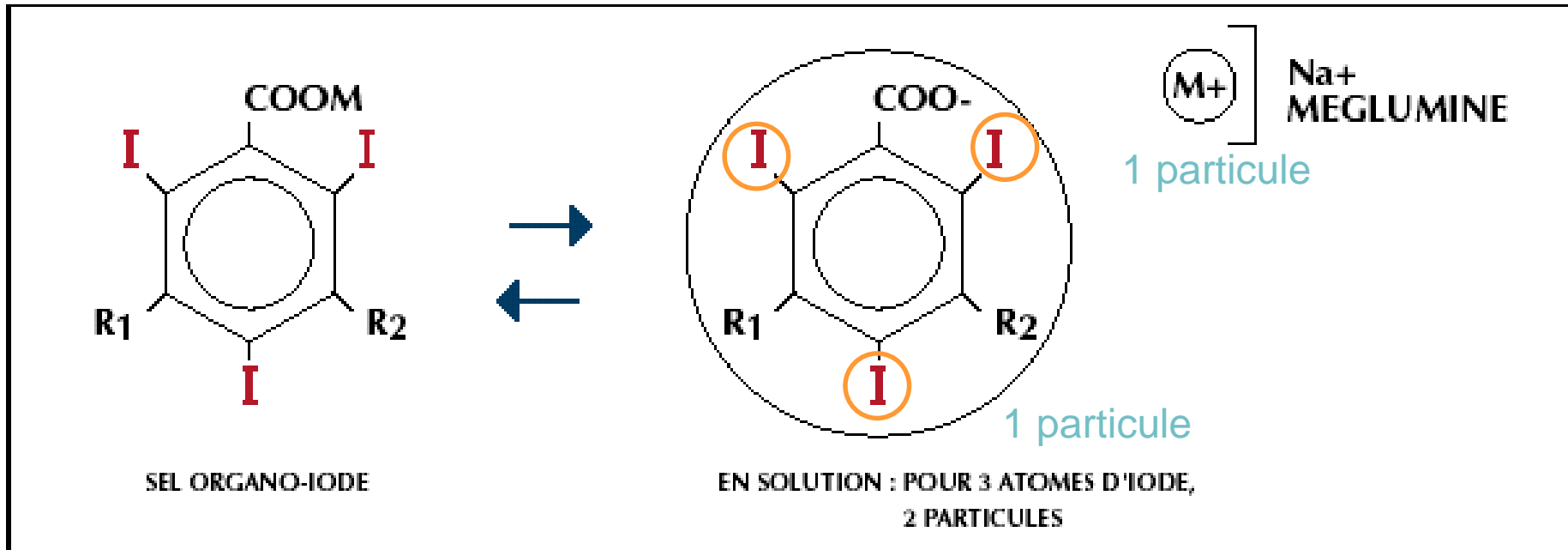
**monomères mono-iodés**  
 efficacité modeste



**monomères di-iodés**  
 toxique pour le rein



**monomères tri-iodés de haute osmolalité**



rapport

nombre de particules

2

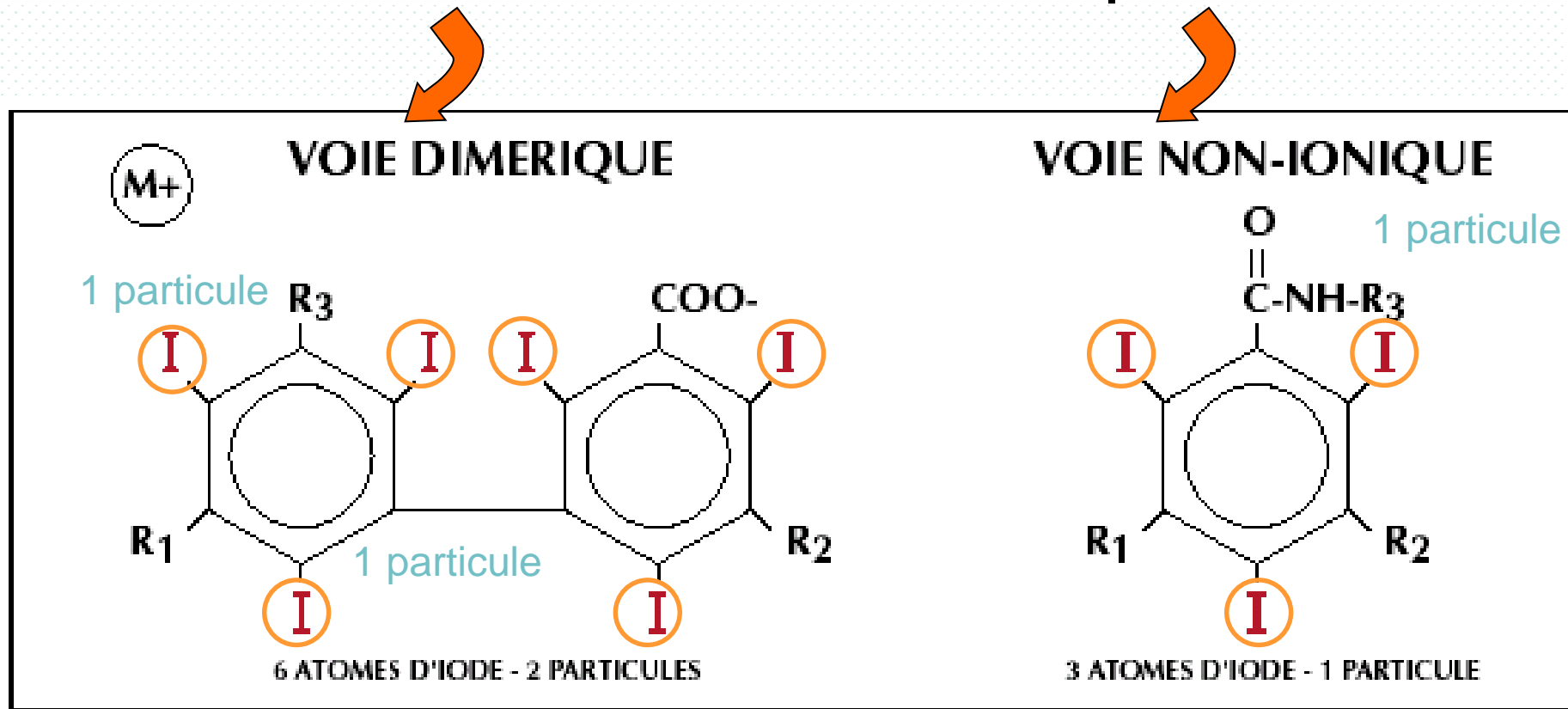
nombre d'atomes d'iode

3

Diminuer le rapport (et donc l'osmolalité pour  
 augmenter la tolérance et l'efficacité en :  
 ↘ le nombre de particule  
 ↗ le nombre d'atome

# Historique des produits de contraste iodés (2)

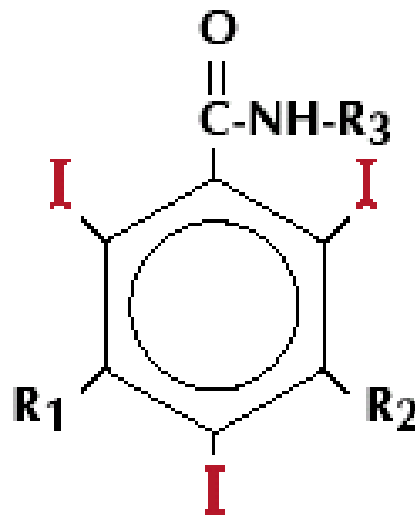
abaissement de l'osmolalité : 2 voies possibles



rapport  $\frac{\text{nombre de particules}}{\text{nombre d'atomes d'iode}} = \frac{2}{6} \text{ ou } \frac{1}{3} \Rightarrow \text{Osmolalité divisé par 2}$

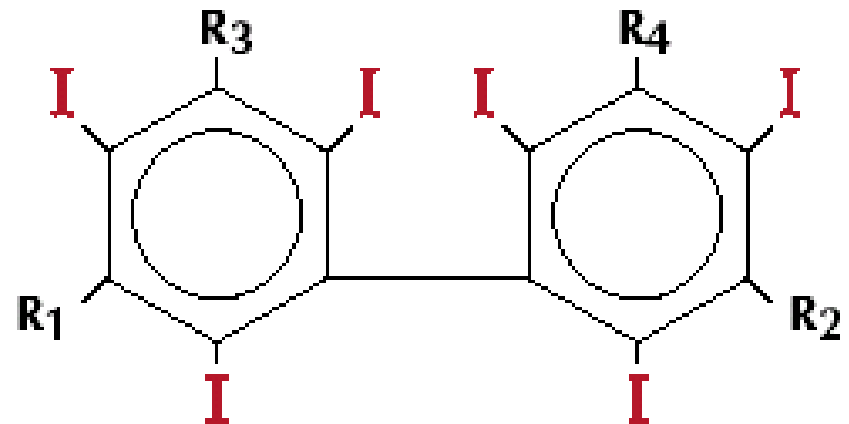
# Historique des produits de contraste iodés (3)

## MONOMERE NON-IONIQUE



3 ATOMES D'IODE - 1 PARTICULE

## DIMERE NON-IONIQUE



6 ATOMES D'IODE - 1 PARTICULE

$$\text{rapport} \quad \frac{\text{nombre de particules}}{\text{nombre d'atomes d'iode}} = \frac{1}{6}$$

⇒ Osmolalité divisé par 2, produit iso voir hypo osmolaire

⇒ Meilleure tolérance

1	Concentration en iode
---	-----------------------

2	Osmolalité
---	------------

3	Viscosité
---	-----------

4	Hydrophilie
---	-------------

5	Caractère ionique ou non ionique
---	----------------------------------

=> permet de différencier et de classer les produits de contraste, pour pouvoir choisir le produit le mieux adapté au patient, à l'examen et à l'appareillage dont on dispose

# 1 - La concentration en iode (1)

---

- C'est le **pouvoir contrastant** du produit de contraste, **donc son efficacité**
- Elle s'exprime en g/100 ml ou en mg/ml
- Éventail de 120 mg/ml à 400 mg/ml
- Le choix de la concentration en iode dépend :
  - de l'examen
  - du patient
  - de l'appareillage

# 1 - La concentration en iode (2)

- C'est directement l'efficacité du produit de contraste : **plus un produit de contraste est concentré, plus il est radio-opaque.**
- La concentration en iode s'exprime
  - pour les produits les plus anciens (Telebrix), en g/100 ml de solution ;  
Exemple : Telebrix 35 = 35 g d'iode /100 ml de solution.
  - pour les produits les plus récents (Hexabrix, monomères non ioniques, Visipaque), en mg/ml de solution ; la concentration en iode est indiquée par le nombre à 3 chiffres qui suit le nom commercial.  
Exemple : Hexabrix 320 = 320 mg d'iode/ml de solution ou 32 g d'iode pour 100 ml.

# 1 - La concentration en iode (3)

---

- L'éventail des concentrations disponibles sur le marché français va de 400 mg d'iode/ml (Ioméron 400, produit le plus concentré) à 120 mg d'iode/ml (Telebrix 12 sodium, produit le moins concentré).
- Ce large choix permet d'utiliser la concentration adaptée au patient et à l'examen, sans diluer le produit de contraste (pour préserver l'asepsie).



# 1 - La concentration en iode (4)

Le choix de la concentration dépend :

- **du type d'examen** ; il est impératif d'utiliser un produit fortement concentré en iode lorsque la zone à imager est un milieu fortement aqueux (Ex. : UIV) ou lorsqu'il n'existe pas de contraste naturel (Ex. : scanner abdominal ou pelvien par opposition au scanner thoracique où l'air fournit déjà un contraste négatif)
- **du patient**, en particulier de son poids ou de son diamètre abdominal
- **de l'appareillage**, en particulier de la performance de l'informatique

PS : il faut noter que l'efficacité dépend aussi du volume injecté donc pour augmenter le pouvoir contrastant on peut jouer sur la concentration et le volume

## 2 - L'osmolalité (1)

- Elle dépend du **nombre de particules** en solution
  - Elle conditionne en partie la **sortie** du produit de contraste **hors du vaisseau** et sa **diffusion dans le parenchyme**.
- ⇒ Plus le produit de contraste est **osmolaire**, plus il sort rapidement du vaisseau et plus il diffuse rapidement dans le parenchyme.

## 2 - L'osmolalité (2)

- Elle conditionne **l'importance de la diurèse osmotique**  
⇒ plus il est osmolaire, plus il est **éliminé rapidement** (du moins théoriquement ) et avec beaucoup d'eau (**diurèse osmotique**)...
- Ce qui explique d'une part l'efficacité des produits de haute osmolalité dans l'imagerie des voies urinaires et d'autre part le risque supérieur d'insuffisance rénale lié à ces produits

## 2 - L'osmolalité (3)

- Elle dépend de la concentration en iode
- Elle s'exprime en **mOsm/kg H<sub>2</sub>O**
- Éventail de 290 à 2100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O
- On parle de PBO (Produit à Basse Osmolalité) et PHO (Produit à Haute Osmolalité) avec une **frontière à 1000 mosm/kg d'eau**

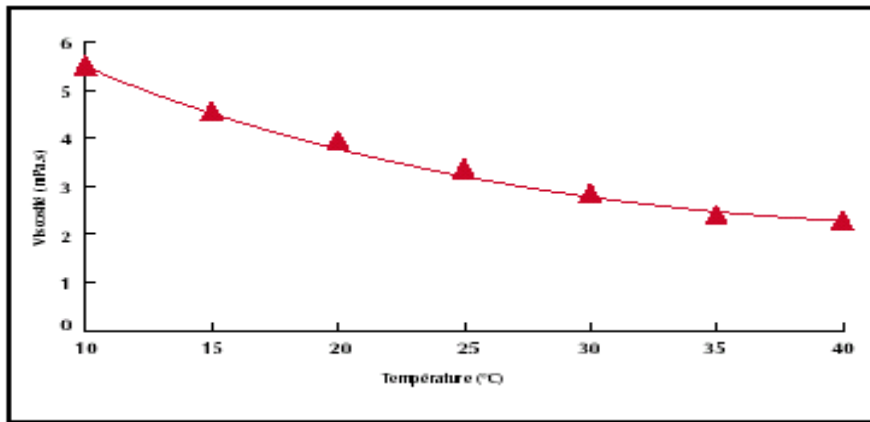
## 3 - La viscosité (1)

- C'est la résistante à l'écoulement
- Elle dépend :
  - de la nature de la molécule
    - pour les produits ioniques, les sels de sodium sont plus fluides que les sels de méglumine
    - les viscosités diffèrent légèrement à l'intérieur du groupe des monomères non ioniques
    - les dimères sont plus visqueux que les monomères (la particule qui comporte le cycle benzénique est plus grosse).
  - de la concentration en iode
  - de la température : plus la température augmente, plus le produit devient fluide

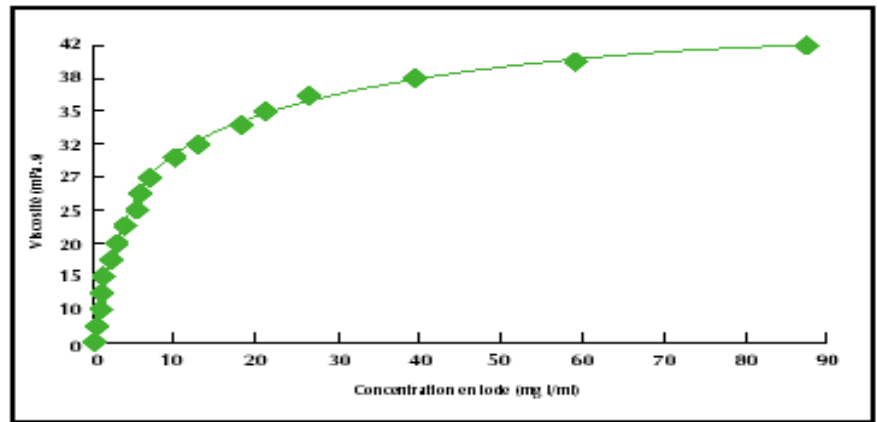
Parfois stocké dans des étuves à 37°C

## 3 - La viscosité (2)

- Elle s'exprime en millipascals.seconde (mPa.s) ou en centipoises (cP)



Viscosité d'Hexabrix 200 en fonction de la température



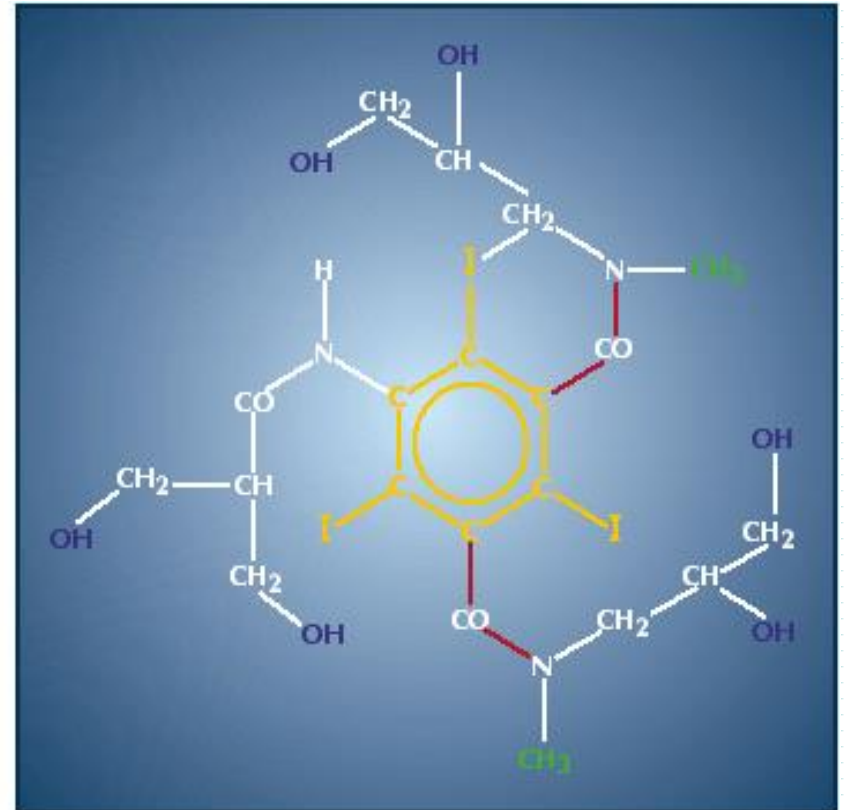
Viscosité de Xenetix à 20 °C en fonction de la teneur en iode



Les plus visqueux = les + froids, + concentrés, dimères

## 4 - L'hydrophilie

- Elle est apportée par les radicaux  $-OH$  placés autour du cycle benzénique
- Ces radicaux  $-OH$  ont pour but d'empêcher les interactions cycle benzénique/environnement ce qui empêche les liaisons protéiques (moins d'effets secondaires).



Molécule de Xenetix® (iobitridol)

## 5 - Le caractère ionique ou non ionique

---

- Sels de sodium ou de méglumine
- Un produit ionique peut contenir du sodium (des études tendent à affirmer qu'il pourrait y avoir un effet sur la contractilité myocardique)
- Les études sur sang humain montrent que les produits ioniques s'opposent davantage à l'activation plaquettaire → moins de risque de thrombose



# Osmolalité et viscosité des produits de haute osmolalité

source : Vidal 2005

	Osmolalité (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	Viscosité à 37° C (cP)
<del>Radioselectan 76%</del>	2100	8,5
Radioselectan urinaire 30%	710	
Telebrix 12 Na (administration intravésicale uniquement)	610	1,1
<del>Telebrix 30 M</del> Supprimé depuis 2018	1500	5,2
<del>Telebrix 35</del> Supprimé depuis 2018	2100	7,5

TELEBRIX : en augmentant la concentration, on augmente l'osmolalité et la viscosité

# Osmolalité et viscosité des **dimères** de **basse** osmolalité

HEXABRIX : arrêt de commercialisation depuis 2018, peu de conso car très couteux

source : Vidal 2005

	Osmolalité (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	Viscosité à 37° C (cP)
<del>Hexabrix 200</del>	370	2,2
Visipaque 270	290	5,8
<del>Hexabrix 320</del>	600	7,5
Visipaque 320	290	11,4

**VISIPAQUE®** seul dimères encore sur le marché

# Osmolalité et viscosité des monomères de basse osmolalité

source : Vidal 2005	Osmolalité (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	Viscosité à 37°C (cP)
Iomeron 300	521	4,5
Iopamiron 300	616	4,7
Ivepaque 300	640	6,5
Omnipaque 300	690	6,1
Optiray/Optiject 300	630	5
Ultravist 300	607	4,6
Xenetix 300	695	6

Osmolalité similaire, viscosité peu différente, difficulté à différencier sur ces seuls critères

Les produits de contraste iodés de basse osmolalité, tous administrés par voie intra vasculaire, ne présentent pas les effets indésirables, en particulier rénaux, des produits de haute osmolalité et gardent toute leur place dans la stratégie diagnostique. Les produits de contraste iodés de haute osmolalité, administrés par toute autre voie que vasculaire gardent aussi toute leur place dans les stratégies diagnostiques.

Par contre, les produits de contraste iodés de haute osmolalité administrés par voie vasculaire RADIOSELECTAN URINAIRE 30 % et RADIOSELECTAN URINAIRE et VASCULAIRE 76%, dans les indications avec injection vasculaire et pour TELEBRIX 35 et TELEBRIX 30 MEGLUMINE, dans toutes leurs indications avec injection vasculaire n'ont plus de place dans la stratégie diagnostique.

Il est rappelé que les spécialités iodées à haute osmolalité administrées par voie orale, rectale, vésicale ou utérine gardent leur place dans cette stratégie.



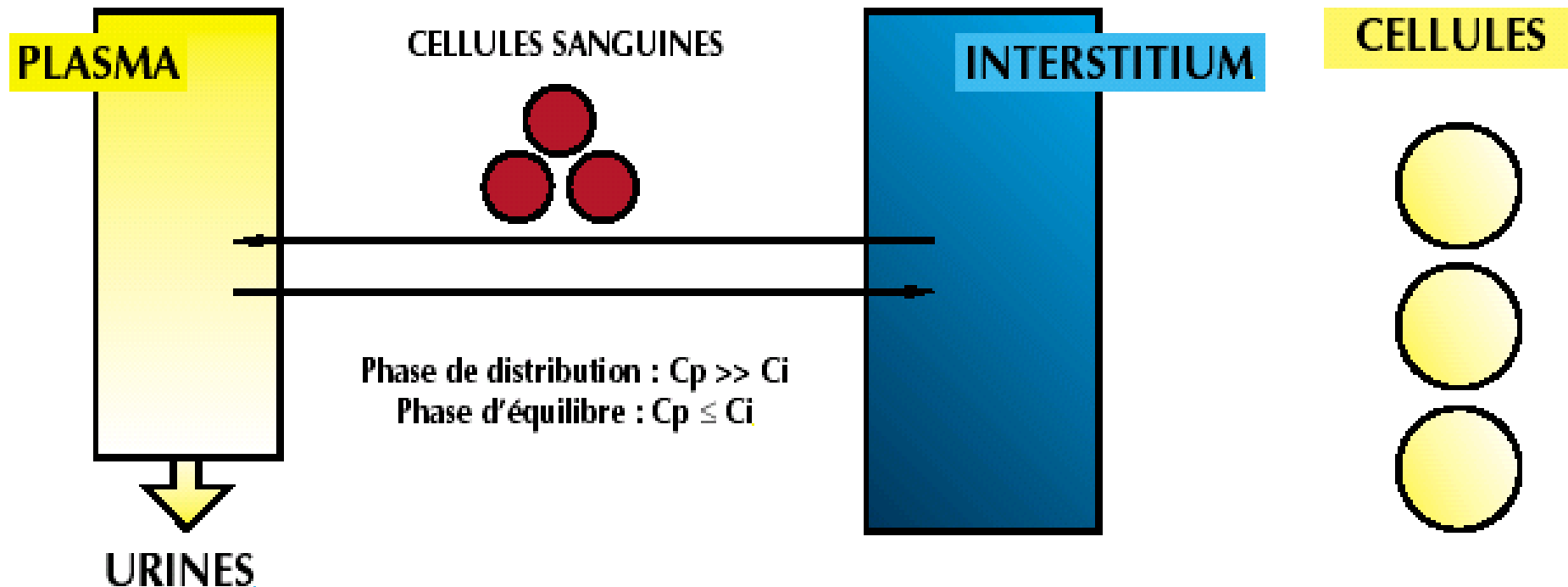
**RADIOSELECTAN URINAIRE 30%** toujours commercialisé.

Indication AMM : explorations radiologiques : urographie intraveineuse, urétrocystographie rétrograde ou cystographie suspubienne.

Voie intravasculaire ou instillation.

# Pharmacocinétique des PCI (1)

## Modèle bicompartimental



# Pharmacocinétique des PCI (3)

## Injection du produit de contraste uro-angiographique



Phase	Délai/injection	Examen
Vasculaire	Très rapide	Angioscanner (IV) Angiographie (IA)
Interstitielle	Rapide	TDM parenchymateuse
Urinaire	« Tardif »	Urographie intraveineuse

Le même PCI permet d'imager les vaisseaux, le parenchyme et les voies urinaires  
Pour chaque examen on tient compte de la cinétique et du délai par rapport à l'injection

# Pharmacocinétique des PCI (2)

- Les produits de contraste iodés ne passent pas la barrière hémato-encéphalique saine → donc si passage BHE lésé
- Ils passent à travers le placenta → Risque d'hypothyroïdie fœtale après 14 semaine
- Si la fonction rénale est normale, leur demi-vie d'élimination est de l'ordre de 1 h 30 et la quasi-totalité de la dose injectée est éliminée en 24 h

# Les différentes voies d'administration

## Voie intraveineuse

angioscanner  
TDM parenchymateuse  
Urographie intraveineuse

## Voie intra-artérielle

coronarographie  
angiographie périphérique  
angiographies sélectives  
(cérébrale, rénale,...)

## Injection dans les cavités

arthrographie/arthroscanner  
sialographie  
dacryo, galacto, ...graphie  
cystographie rétrograde

## Voie sous-arachnoïdienne

myélographie  
sacco-radiculographie  
discographie...

**Les PCI ioniques sont CI pour  
risque de convulsion**

**+ voie orale et rectale**



- Nécessité d'examens reproductibles, donc de protocoles écrits décrivant
  - le volume et la concentration du produit de contraste
  - le débit d'injection
  - le délai de déclenchement de l'acquisition
  - l'épaisseur des coupes
  - les modalités de reconstruction des images

# Les injections par voie veineuse (1)

---

- **L'urographie intraveineuse**
  - petit volume injecté (autour de 60 ml)
  - produit fortement concentré en iode ( $\geq 350$  mg I/ml)
  - injection manuelle toujours possible

# Les injections par voie veineuse (2)

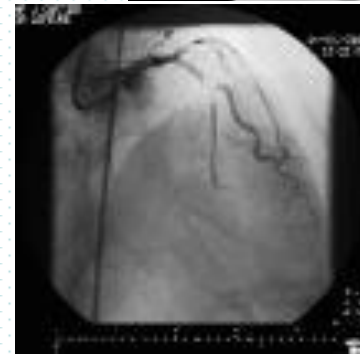
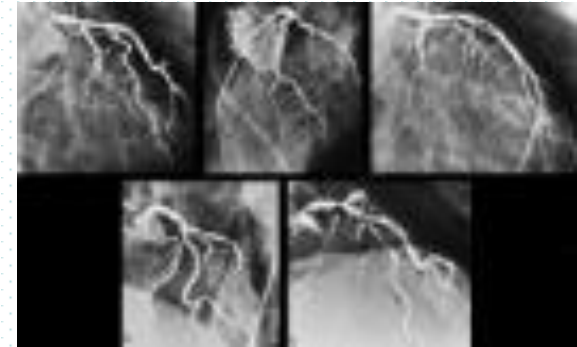
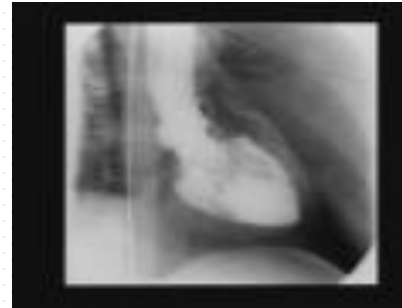
---

- **La tomodensitométrie**
  - volume injecté important (moyenne 100 – 150mL)
  - injection automatique à fort débit
  - concentration variable suivant le territoire et le type d'examen
  - scanner multibarrette : bolus compact (court et concentré)

# Les injections par voie artérielle (1)

## La coronaro-ventriculographie

- Opacification des cavités cardiaques gauches et des troncs coronaires
- Environ 100 à 150 ml de produit de contraste (concentration moyenne ou élevée)
- Patient fragile (athérosclérose, insuffisance cardiaque, coronaire, rénale...)



# Les injections par voie artérielle (2)

## L'angioplastie coronaire

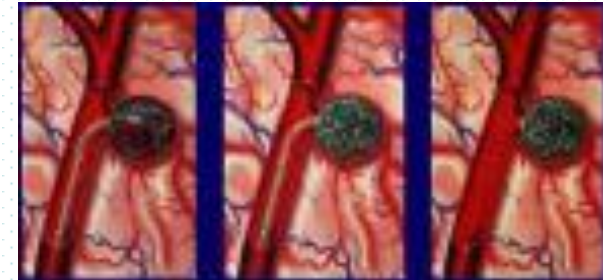
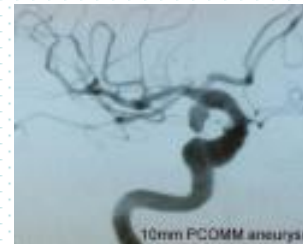
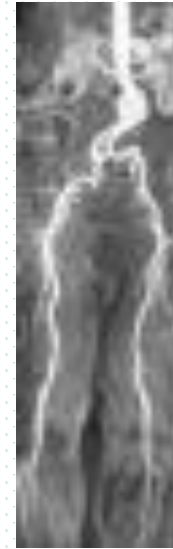
- Dilatation par ballonnet puis mise en place d'une endoprothèse dans la coronaire
- Jusqu'à 300 ml de produit de contraste
- Risque de thrombose malgré les antiplaquettaires et les anticoagulants
- En phase aiguë de l'infarctus ou devant l'aggravation d'une insuffisance coronaire



# Les injections par voie artérielle (3)

## La radiologie interventionnelle

- Traitement des lésions vasculaires
  - endoprothèse aortique
  - embolisation d'anévrismes intracrâniens
  - embolisation de malformations artério-veineuses
  - .....



# Les injections par voie artérielle (4)

- Injection
  - à fort débit (20 à 30 ml /sec )  
→ **risque de douleur**
  - sans hémodilution
  - chez un patient souvent fragile → **risque rénal**
- Une procédure souvent longue avec intervention de matériel (cathéters) → **risque de thrombose**

# Injection dans les cavités

Environ 20 mL

- Hystérosalpingographie, arthrographie/arthroscanner, sialographie, dacryographie, galactographie...
- Injection d'un produit de contraste dans une cavité close : risque de **phénomènes douloureux**,
- Certains examens peuvent nécessiter du temps entre l'injection du produit et la prise des clichés : nécessité d'une certaine **rémanence** du produit

➡ **produit de basse osmolalité**



# Les injections par voie sous-arachnoïdienne

---

- Les produits ioniques sont **formellement contre-indiqués**
- Injection d'un produit de basse osmolalité
  - non ionique
  - concentration moyenne (300 - 180 mg I/ml)
  - petit volume (10 – 15 ml)

# **Principaux effets indésirables rencontrés au décours de l'administration d'un produit de contraste iodé**

# Effets indésirables : types

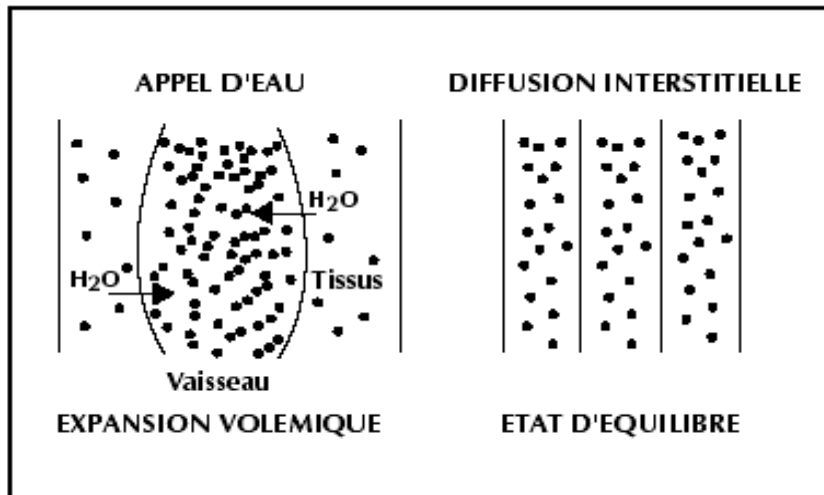
---

- 1 Effets liés à l'**osmolalité** douleur, chaleur, effets hémodynamiques
- 2 Néphropathie induite par le produit de contraste
- 3 Risque de thrombose
- 4 Réactions d'hypersensibilité
- 5 Extravasation de produit de contraste

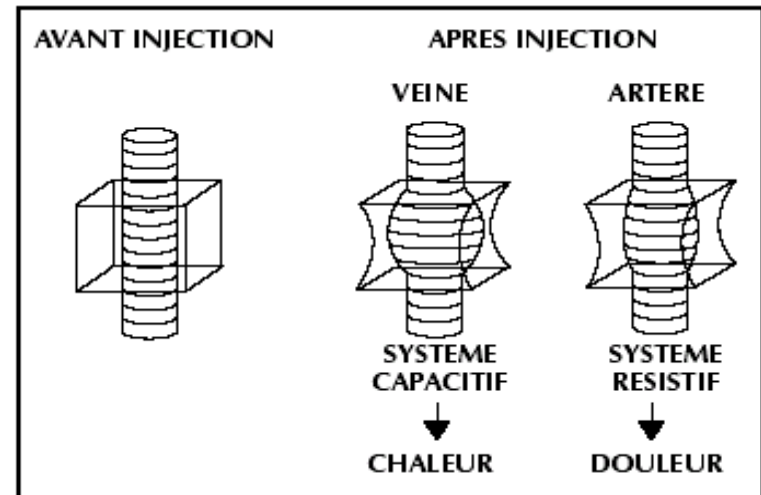
# 1-Effets liés à l'osmolalité

- douleur, chaleur, effets hémodynamiques

## HYPERVOLEMIE



## EFFETS DE L'OSMOLALITE



Endothélium = membrane semi-perméable, de l'eau arrive dans le vaisseau pour diluer le produit d'où l'expansion volémique

- ➔ Si vaisseau = veine : système capacitif sensation de chaleur
- ➔ Si vaisseau = artère : système résistif liée aux fibres musculaires surtout pour les artères à haute résistance comme les carotides, les membres inf stimulation des nocicepteurs à la douleur

# 1-Effets liés à l'osmolalité

## Le patient à risque osmolaire (Sources ANDEM 1994)

- Insuffisant **cardiaque** : Le cœur, qui est à la limite du sur-régime (définition de l'insuffisance cardiaque) va devoir pomper ce liquide supplémentaire, ce qui peut dépasser ses possibilités
- Insuffisant **coronarien** : même point de départ, mais la conséquence se fait au niveau coronaire : le cœur, même sain, a besoin de plus d'oxygène pour pomper le liquide supplémentaire. Si les coronaires sont rétrécies, cet apport d'oxygène ne pourra se faire, d'où le risque de déclencher une crise d'angor
- Insuffisant **rénal**
- Patient **déshydraté**
  - en dette hydrique chronique (personne âgée) ou aiguë (vomissements, état de choc, intervention chirurgicale...)
  - patient sensible aux variations hydriques (nouveau-né)
- Patient atteint de **myélome** : le myélome était autrefois une contre-indication à l'injection des produits de contraste iodés, car en cas de déshydratation, la protéine anormale caractéristique du myélome précipite dans le tubule (d'où risque d'insuffisance rénale) ; si le patient est bien hydraté, la protéine anormale est entraînée dans les urines et ne précipite pas.

## 2- Néphropathie induite par le produit de contraste (1)

- Insuffisance rénale aiguë dans les suites de l'administration d'un produit de contraste iodé
- Plusieurs hypothèses mettent en cause l'**osmolalité** ou la **viscosité** du produit de contraste
- Manifestations cliniques :
  - oligurie ou diurèse conservée
  - élévation de la créatininémie de plus de 25% (ou de 44  $\mu\text{mol/l}$ ) par rapport à la valeur de base dans les 48 ou 72 heures qui suivent
- ➔ Persiste en général 1 à 3 semaines et devient exceptionnellement permanente

## 2- Néphropathie induite par le produit de contraste (2)

### Facteurs de risque :

- L'insuffisance rénale chronique (avec ou sans diabète)
- La déshydratation : insuffisance de l'apport en eau ou augmentation des pertes (choc, intervention chirurgicale...)
- Les médicaments néphrotoxiques (antibiotiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, anti-inflammatoires...)
- Les fortes doses de produit de contraste et/ou la répétition des examens injectés
- L'injection par voie intra-artérielle
- *Voir la fiche pratique « Insuffisance rénale » du groupe de travail CIRTACI sur [www.sfrnet.org](http://www.sfrnet.org)*

## 2- Néphropathie induite par le produit de contraste (3)

### Dépistage :

- Dépistage des patients potentiellement insuffisants rénaux par le **calcul de la clairance de la créatinine**

- Formule de Cockcroft

$$C_{CR} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{S_{CR} (\mu\text{mol/l})} \times k$$

k = 1,23 pour l'homme et 1 ou 1,04 pour la femme

*Formule mal validée pour les enfants, les obèses et les personnes très âgées*

- Insuffisance rénale :
  - créatininémie > 105  $\mu\text{mol/l}$  (H) ou > 80  $\mu\text{mol/l}$  (F) et/ou
  - clairance de la créatinine < 60 ml/mn



## 2- Néphropathie induite par le produit de contraste (4)

- Clairance de la créatinine : pour quels patients ?
  - patient de moins de 60 ans et pas de facteur de risque : pas nécessaire
  - patient de plus de 60 ans ou avec un facteur de risque et ayant un dosage récent de la créatininémie qui est normal : pas nécessaire si pas de modification du risque
  - patient de plus de 60 ans ou avec facteur de risque et pas de créatininémie récente ou modification du risque depuis le dernier dosage : refaire le dosage et demander le calcul de la clairance
- *Voir la fiche pratique « Insuffisance rénale » du groupe de travail CIRTACI sur [www.sfrnet.org](http://www.sfrnet.org)*

## 2- Néphropathie induite par le produit de contraste (5)

### Prévention :

- Balance bénéfices/risques de l'examen avec injection de produit iodé
- Maintien d'une hydratation correcte : 1 à 2 litres le jour avant et 1 à 2 litres le jour suivant; si impossible, hydratation par voie veineuse (100 ml/h - sérum  $\pm$  bicarbonates)
- Alcalinisation des urines
- Arrêt des médicaments néphrotoxiques (ex: Metformine)

📌 **Contre-indication** : Acidose lactique liée aux concentrations élevées de metformine en rapport avec l'insuffisance rénale fonctionnelle induite par l'examen radiologique.

- ▶ IOMERON 150 150 mg Iode/ml sol inj [Remplacer](#) | [Supprimer](#)  
*Produits de contraste iodés*
- ▶ METFORMINE ARROW LAB 1000 mg cp pellic séc [Remplacer](#) | [Supprimer](#)  
*Metformine*

## 2- Néphropathie induite par le produit de contraste (6)

---

- Correction d'une hypotension artérielle
- Espace de 5 jours entre 2 injections
- Limiter les doses de produit de contraste
- Produit de contraste de basse osmolalité

# 3- Le risque de thrombose

- Lors des injections et des procédures **intra-artérielles**
- Les non ioniques ne s'opposeraient pas suffisamment à l'**activation plaquettaire**, à la différence des **produits ioniques** (in vitro)
  - Heptinstall S, Brit J Haematol 1998*
  - Li X, Acad Radiol 1997*
  - Corot C, Blood Coagul Fibrinolysis 1996*
- Mais études uniquement *in vitro* et arrêt de l'**HEXABRIX**

# 4-Réactions d'hypersensibilité (1)

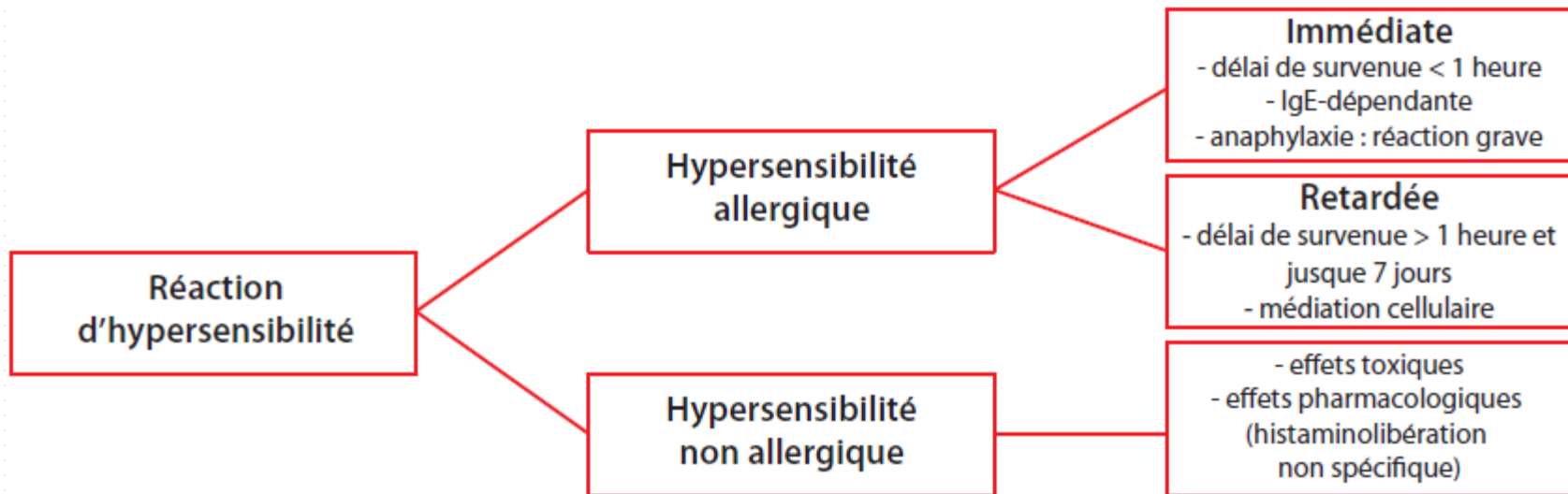


- On distingue **les réactions d'hypersensibilité immédiates** qui surviennent dans l'heure qui suit l'injection du produit de contraste
- Et **les réactions retardées**, qui peuvent survenir jusqu'à 7 jours après l'injection du produit de contraste
- Certaines réactions sont **de nature allergique** (présence d'Ig E, réaction antigène-anticorps)
- D'autres sont des **réactions d'histaminolibération non spécifique**

# 4-Réactions d'hypersensibilité (2)

- Ce n'est pas l'iode mais le produit de contraste en lui-même qui est responsable de la réaction.
- L'allergie à l'iode n'existe pas à proprement parlé
- Les réactions allergiques immédiates à la povidone iodée (Bétadine®, Poliodine®, Povidone iodée Mylan®...) ou aux poissons, mollusques et crustacés ne sont pas dues à l'iode
- Ces antécédents ne sont pas des facteurs de risque de réaction allergique à un produit de contraste iodé.
- Iode des crustacés est différente de l'iode des PCI

# 4-Réactions d'hypersensibilité (3)



**Figure 1 :** Classification des réactions d'hypersensibilité selon l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) (1).

**Cirtaci - Fiche de recommandation pour la pratique clinique**  
**Produits de contraste et Allergie : Hypersensibilité de type immédiat**

## Réactions d'hypersensibilité immédiates d'origine allergique

- Elles sous-entendent que le patient a déjà été sensibilisé à l'allergène
- Elles sont en général graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital
- Les dosages biologiques montrent une élévation de l'histamine et surtout de la tryptase plasmatique
- Les tests cutanés (intradermo-réactions) au produit de contraste responsable sont positifs
- Elles conduisent à **l'éviction définitive** du ou des produit(s) de contraste responsable(s)



# 4-Réactions d'hypersensibilité (5)

## L'histamine se fixe

- Sur les récepteurs vasculaires → **VASODILATATION**
  - augmentation de la perméabilité capillaire → ROUGEUR
  - sortie de liquide en dehors des vaisseaux → OEDEME
  - œdème : excitation des terminaisons nerveuses → PRURIT
  - chute des résistances périphériques → COLLAPSUS
- Sur les récepteurs bronchiques → **BRONCHOCONSTRICTION**
  - bronchospasme
  - laryngospasme
  - toux, éternuements

## Réactions d'hypersensibilité immédiates : prémédication ?

- Pas de protocole de prémédication ayant fait la preuve de son efficacité (pas d'études)
- Prémédication « contestée » car ne met pas du tout à l'abri d'une réaction grave (choc)
- Balance bénéfice/risques de l'examen injecté ?
- Antihistaminiques et/ou corticoïdes ?
- Début de la prémédication de 3 à 1 jour(s) avant l'examen

## Prévention des réactions allergiques immédiates

- Seule prévention = non-introduction de l'allergène
- Toute injection de produit de contraste doit être motivée et validée par le radiologue
- La prémédication n'empêche pas les réactions graves.
- Les recommandations en vigueur imposent que le nom du produit de contraste administré, les modalités d'injection (posologie, voie d'administration etc.) ainsi que la survenue éventuelle de tout effet secondaire à l'administration du produit de contraste soient clairement indiqués sur tout compte-rendu radiologique et que le numéro de lot soit traçable.

## 4-Réactions d'hypersensibilité (8)

- Chez le patient ayant présenté une réaction immédiate antérieure et qui a bénéficié d'un bilan allergologique
- Si le bilan cutané a **confirmé la responsabilité du produit de contraste injecté et a permis d'identifier un ou plusieurs produits de contraste non réactif(s) en test(s) cutané(s)**, un de ces derniers pourra être proposé pour les injections ultérieures.

## Réactions d'hypersensibilité immédiates d'origine non allergique

- Il s'agit d'une histamino-libération non spécifique
- Elles sont en général moins graves que les réactions de nature allergique
- Les dosages biologiques montrent une augmentation de l'histamine plasmatique
- Les tests cutanés sont négatifs avec le produit de contraste précédemment injecté
- On peut **éventuellement prémédiquer le patient par un antihistaminique anti-H1 non sédatif** (cetirizine, desloratadine, .... )

# 5-Extravasation du produit de contraste (1)

---

- L'extravasation (incident de perfusion) est une complication non exceptionnelle (0,04 à 0,9 %) des injections intra-veineuses de produit de contraste.
- Elle peut faire suite à une blessure de la veine lors de la pose du matériel d'injection, mais également résulter d'une rupture d'une paroi veineuse du fait de l'hyper-pression.
- Plus fréquente depuis la généralisation des injecteurs automatiques
- Généralement bien tolérée, une extravasation peut être source de douleur, voire de séquelles, et perturber le déroulement de l'examen. Cette complication fait partie des risques inhérents à l'examen dont le patient doit être prévenu.

# 5-Extravasation du produit de contraste (2)

---

## Facteurs de risque

- Lié aux patients : extrême de la vie, réseau vasculaire fragile
- Liés au site d'injection : Topographie, Ancienneté de la perfusion, Injection en amont d'un site de ponction récent, Pansements masquant le site d'injection,
- Liés à la technique d'injection : Utilisation d'une aiguille plutôt que d'un cathéter, Utilisation d'un injecteur automatique.
- Liés au produit de contraste : Type de produit utilisé (hyperosmolalité), Quantité élevée du produit de contraste ayant pu diffuser.

# 5-Extravasation du produit de contraste (3)

## **Avant : Prévenir l'extravasation et limiter son importance**

- La voie veineuse
  - Eviter d'utiliser une voie veineuse déjà en place.
  - Recourir à un cathéter court en adaptant le débit au calibre utilisé.
  - Privilégier une veine du pli du coude ; n'utiliser la main ou le pied que sur avis express du radiologue et sous réserve d'une surveillance toute particulière de l'injection.
  - Vérifier la qualité du cathétérisme par une injection test.
- Prévenir le patient du risque et lui demander de se manifester en cas de douleur (mais savoir qu'une extravasation, même importante, peut être indolore et que la sensation de tension et/ou de douleur peut n'apparaître que secondairement).
- Surveiller ++ le début d'injection avant le passage des rayons X



# 5-Extravasation du produit de contraste (4)

- **Conduite à tenir ( fiche de recommandation du cirtaci)**
  - Arrêt immédiat de l'injection si plainte du patient
  - Surélévation du membre
  - Surveillance +++ de l'état cutané, musculaire et nerveux
  - Eventuellement avis spécialisé
  - Hypothermie locale par application de glace (pendant au moins 20 minutes ; puis toutes les heures pendant 6 heures) sans contact direct entre la glace et le membre (envelopper la glace dans un linge).
  - Déclaration en Pharmacovigilance
- Information du patient quant aux signes de mauvaise tolérance imposant une prise en charge immédiate.
- En cas de gravité, contrôle médical le lendemain pour s'assurer d'une évolution favorable.
- Signalement de l'extravasation dans le compte-rendu et auprès du médecin traitant.

# 5-Extravasation du produit de contraste (5)

---

- Information du patient quant aux signes de mauvaise tolérance imposant une prise en charge immédiate.
- En cas de gravité, contrôle médical le lendemain pour s'assurer d'une évolution favorable.
- Signalement de l'extravasation dans le compte-rendu et auprès du médecin traitant.

# Quelques situations particulières

---

1	Le jeûne
---	----------

2	Le patient diabétique
---	-----------------------

3	La femme enceinte
---	-------------------

4	L'allaitement
---	---------------

5	Le risque thyroïdien
---	----------------------

# 1- Faut-il être à jeun avant injection de produit de contraste iodé ?

---

- Pour : risques de vomissement (inhalation du contenu gastrique)
- Contre : confort du patient; prise des médicaments (insuline, anticoagulants, anti-hypertenseurs...);  
**hydratation**
- **Conclusion du groupe de travail de la SFR** (janvier 2005) : « la pratique systématique du jeûne avant une injection n'est plus recommandée sauf si une anesthésie est programmée »

=> La mise à jeûn éventuelle du patient et sa durée relèvent **d'une prescription du médecin radiologue.**

## 2- Patient diabétique (1)

---

- Sous insuline : injection de la dose habituelle (pas de jeûne)
- Sous metformine : **arrêt de la metformine le jour de l'injection** et reprise de la metformine 48h après l'examen si la fonction rénale est normale (formule de Cockcroft)
- Attention (1) : un patient sous insuline peut être sous metformine !
- Attention (2) : un patient diabétique est potentiellement
  - insuffisant rénal
  - déshydraté

## 2- Patient diabétique (2)

🔴 **Contre-indication : Acidose lactique liée aux concentrations élevées de metformine en rapport avec l'insuffisance rénale fonctionnelle induite par l'examen radiologique.**

- ▶ IOMERON 150 150 mg Iode/ml sol inj [Remplacer](#) | [Supprimer](#)  
*Produits de contraste iodés*
- ▶ METFORMINE ARROW LAB 1000 mg cp pellic séc [Remplacer](#) | [Supprimer](#)  
*Metformine*

### Interactions médicamenteuses :

- Metformine : les patients ayant une fonction rénale normale peuvent continuer leur traitement.

Afin d'éviter une acidose lactique chez le diabétique traité par metformine et atteint d'insuffisance rénale modérée, et devant bénéficier d'une procédure élective, la metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'examen et n'est réinstaurée qu'après 48 heures, si la créatininémie est inchangée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

En cas d'urgence, chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou inconnue, le médecin évaluera le risque en fonction des bénéfices attendus de l'examen avec produit de contraste et prendra toutes les précautions utiles. La metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'administration du produit de contraste. Après l'examen, le patient doit être maintenu sous surveillance en cas d'apparition de signes d'acidose lactique. La metformine peut être réinstaurée 48 heures après l'administration du produit de contraste si la créatinine sérique est revenue au niveau initial (cf Mises en garde et Précautions d'emploi : Précaution d'emploi - Insuffisance rénale).

## 3- La femme enceinte (1)

---

La littérature ne rapporte pas d'étude animale ayant démontré une tératogénicité avec les produits de contraste iodés.

Si un examen avec injection de produit de contraste iodé **est réalisé après 12 semaines d'aménorrhée**, la surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'injection de produit de contraste **peut entraîner une dysthyroïdie foetale transitoire plutôt de type hypothyroïdie**.

Dans tous les cas : prévenir l'équipe pédiatrique et obstétricale et éventuellement le service pharmacovigilance du laboratoire concerné (base de données)

## 3- La femme enceinte (2)

Extrait du site CRAT

### ETAT DES CONNAISSANCES

- **Avant 10-12 semaines d'aménorrhée**

- Les données publiées chez des femmes enceintes exposées à un produit de contraste iodé hydrosoluble avant 12 semaines d'aménorrhée sont peu nombreuses, mais le recul est important et aucun effet malformatif particulier n'a été signalé à ce jour.
- Les produits de contraste iodés hydrosolubles ne sont pas tératogènes chez l'animal.
- La thyroïde fœtale capte l'iode à partir de 10-12 semaines d'aménorrhée pour synthétiser ses propres hormones thyroïdiennes. Avant ce terme l'administration ponctuelle d'iode n'a pas d'impact sur son fonctionnement.

- **Au-delà de 10-12 semaines d'aménorrhée**

- Les données chez des femmes enceintes ayant reçu un produit de contraste iodé hydrosoluble au-delà de 10-12 semaines d'aménorrhée sont nombreuses (environ 500) et aucun effet sur la fonction thyroïdienne des nouveau-nés n'est retenu à ce jour.



## 4- L'allaitement (1)

---

- Les produits de contraste passent dans le lait
- La quantité de produit de contraste qui passe dans le lait est très faible ( $< 3\%$  de la dose injectée en cumul)... et le produit doit ensuite passer la barrière intestinale de l'enfant
- Une administration ponctuelle de produit de contraste ne nécessite pas l'interruption d'allaitement.

## 4- L'allaitement (2)

- **Allaitement**

- Le passage dans le lait n'a été étudié que pour le iohexol (Omnipaque®) et le iodixanol (Visipaque®), et sur un petit effectif.
  - Dans les 24 heures suivant l'injection, l'enfant allaité reçoit environ 1% de la dose maternelle de produit de contraste (en mg/kg).
- Pour les autres produits de contraste iodés hydrosolubles, il n'y a pas de donnée sur le passage dans le lait.
- Aucun évènement particulier n'a été signalé à ce jour chez des enfants de mères ayant reçu un produit de contraste iodé hydrosoluble pendant l'allaitement quel qu'il soit.
- Au vu de ces éléments :
  - **Iohexol (Omnipaque®), iodixanol (Visipaque®)**
    - Il n'est pas nécessaire de suspendre l'allaitement après une administration maternelle de iohexol ou de iodixanol.
  - **Autres produits de contraste iodés hydrosolubles**
    - Par voie intraveineuse : on proposera de suspendre l'allaitement pendant 4h après l'injection (2 demi-vies d'élimination plasmatique). Ceci peut être reconsidéré en cas d'insuffisance rénale maternelle ou néonatale.
    - Par voie locale ou digestive : il ne semble pas nécessaire de suspendre l'allaitement (faibles quantités utilisées et/ou absorption réduite).

## 5 – Le risque thyroïdien

- L'iode libre sous forme d'iodures (I-) pénètre dans la glande thyroïde et modifie le métabolisme thyroïdien avec des conséquences possibles chez l'adulte, l'enfant et le nouveau-né.
- Les produits de contraste iodes hydrosolubles actuellement utilisés contiennent une concentration d'iodures libres inférieure à 50 µg/ml au moment de leur fabrication.
- La quantité d'iodures reçue lors d'une injection de produit de contraste peut représenter jusqu'à 50 fois l'apport journalier recommandé qui est de 150 µg par jour.
- **Contre-indication absolue à l'administration de produit de contraste iodé** Hyperthyroïdie non traitée ou non équilibrée (risque d'aggravation). En situation d'urgence, recourir à un autre procédé d'investigation.

## 5- Produit de contraste et thyroïde de l'enfant

- Nouveau-né dont la mère a reçu un produit de contraste iodé après la 14<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée →
- Prématuré, surtout si de petit poids et même en cas de dose minime →
- Bébé polymalformé (explorations itératives : cardiopathies) →

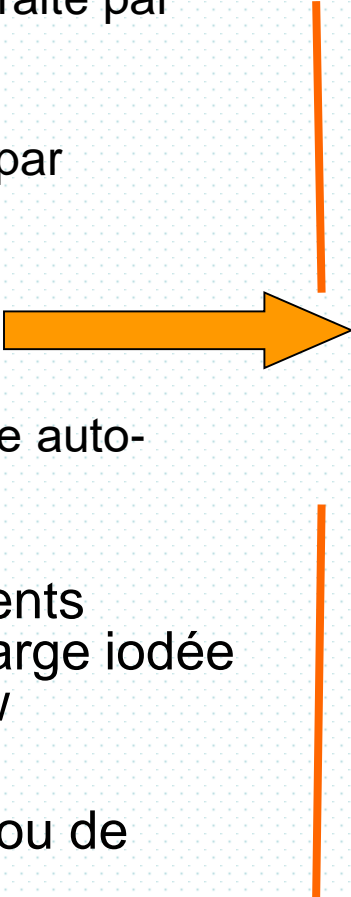
### • **Risque d'hypothyroïdie**

- discuter le bien fondé de l'examen injecté
- utiliser la dose la plus faible possible
- contrôler la fonction thyroïdienne la semaine suivante

#### *Population pédiatrique :*

Une hypothyroïdie transitoire a été rapportée chez les nourrissons prématurés, chez les nouveau-nés et chez les nourrissons après administration de produit de contraste iodé. La fonction thyroïdienne des nouveau-nés doit être surveillée durant la première semaine de la vie, en cas d'administration de produit de contraste iodé à la mère durant la grossesse. Il est recommandé de surveiller à nouveau la fonction thyroïdienne entre 2 et 6 semaines, particulièrement chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est faible et chez les prématurés.

# Produit de contraste et thyroïde de l'adulte

- Patient insuffisant thyroïdien traité par hormonothérapie substitutive
  - Patient hyperthyroïdien traité par médicaments freinateurs
  - Thyréotoxicose manifeste
  - Patient porteur d'une thyroïdite auto-immune
  - Patient ayant des antécédents d'hyperthyroïdie par surcharge iodée ou de maladie de Basedow
  - Patient porteur d'un goitre ou de nodules connus
- 
- Pas de problème particulier
  - Contre-indication **absolue** (cf. RCP)
  - Contre-indication relative : risque d'hyperthyroïdie (discuter le bien-fondé de l'examen injecté)

# Produit de contraste et thyroïde de l'adulte

- Patient atteint d'un cancer thyroïdien et traité par iode radioactif



- Risque de non fixation de l'iode radioactif : reporter l'injection d'iode radioactif d'au moins 2 mois après l'injection Contre-indication **absolue** (cf. RCP)

- Bilan thyroïdien, scintigraphie thyroïdienne



- A faire avant ou au minimum 2 mois après l'injection

# Quelques interactions médicamenteuses

Produit de contraste

et **anti-inflammatoires non stéroïdiens**



attention au risque d'IR

Produit de contraste et **métformine**



arrêt le jour de l'injection et  
reprise 48h après

Produit de contraste et **diurétiques**



risque majoré d'insuffisance  
rénale (déshydratation)

Produit de contraste et **bêta-bloquants**



risque majoré de libération  
d'histamine et réanimation  
particulière en cas de choc

# Les différentes spécialités

<b>BASSE OSMOLALITE</b>	<b>NON IONIQUES</b>	<b>MONOMERES</b>	(iobitridol) XENETIX®	250 – 300 - 350	GUERBET
			(ioversol) OPTIRAY®	300 - 350	GUERBET
			(ioversol) OPTIJECT®	240 – 300 - 350	GUERBET
			(iopamidol) IOPAMIRON®	200 – 300 - 370	BRACCO
			(iopromide) ULTRAVIST®	300 - 370	BAYER SCHERING
			(iomeprol) IOMERON®	150 - 200 - 250 - 300 - 350 - 400	BRACCO
			(iohexol) OMNIPAQUE®	180 – 240 – 300 - 350	GE HEALTHCARE
			(iopentol) IVEPAQUE®	250 – 300 – 350	GE HEALTHCARE
	<b>IONIQUES</b>	<b>DIMERES</b>	(iodixanol) VISIPAQUE®	150 – 270 - 320	GE HEALTHCARE
			(ioxaglate) HEXABRIX®	200 - 320	GUERBET
<b>HAUTE OSM</b>	<b>IONIQUES</b>	<b>MONOMERES</b>	(ioxitalamate) TELEBRIX ® 35 – 30 M - 12 Na	120 – 300 – 350	GUERBET
			(amidotrizoate) RADIOSELECTAN® 30% 76%	146 – 370	BAYER SCHERING



# Opacification du tube digestif = Produits iodés hydrosolubles

---

- GASTROGRAFINE® 370mg iode/mL sol buv/rect + Traitement de l'ileus méconial
- TELEBRIX GASTRO (300 mg I/mL), solution pour administration par voie orale ou rectale
- ULTRAVIST® 300 mg iode/mL sol inj (*injectable et indication nombreuse*)

# **Produits de contraste pour l'Imagerie par Résonance Magnétique**

# Historique

---

- Phénomène de résonance magnétique nucléaire RMN décrit en 1946 par 2 physiciens américains Bloch et Purcel (prix Nobel de physique en 1952)
- Applications dans le domaine médical (production d'un spectre de RMM, production d'image ou IRM)
- Premiers développements en imagerie par résonance magnétique dans les années 70.

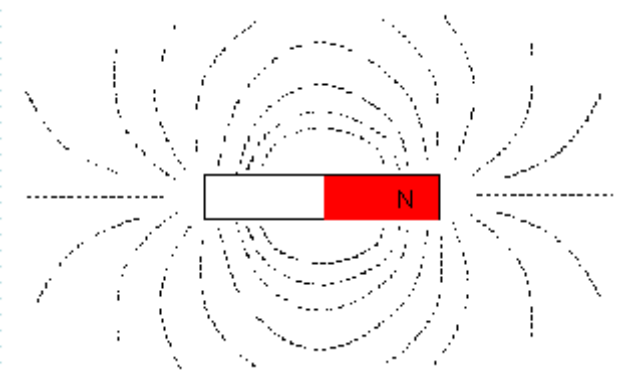
# Historique

---

- Permet d'identifier et de caractériser les tissus pathologiques et les lésions.
- Ces dernières années, apparition et développement de produits de contraste en IRM. ( longtemps sans injection)
- 11 molécules actuellement commercialisées en France.
- Amélioration des performances diagnostiques en particulier dans la détection et la caractérisation des tumeurs.

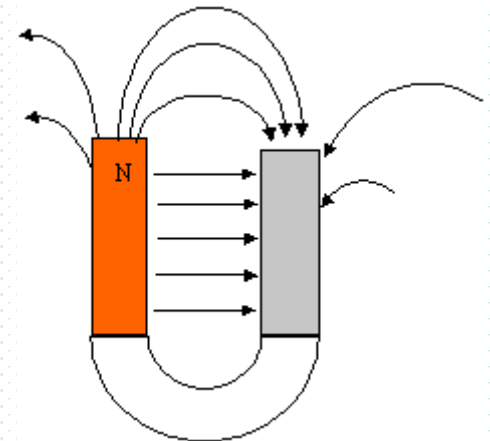
# Le magnétisme

- Un aimant présente 2 pôles : pôle nord (-) et pôle sud (+)
- Les pôles de signes inverse s'attirent
- Les pôles de même signe se repoussent
- Autour des pôles d'un aimant, existe un champ magnétique
- En général, non uniforme et décroît avec la distance



# Le magnétisme

- On peut le rendre uniforme en courbant l'aimant
- Les champs magnétiques utilisés en IRM sont très puissants et très uniformes
- Ils varient de 1.5 à 3 Tesla ( 1 tesla = 10 000 gauss – la Terre = aimant 0.05 gauss)

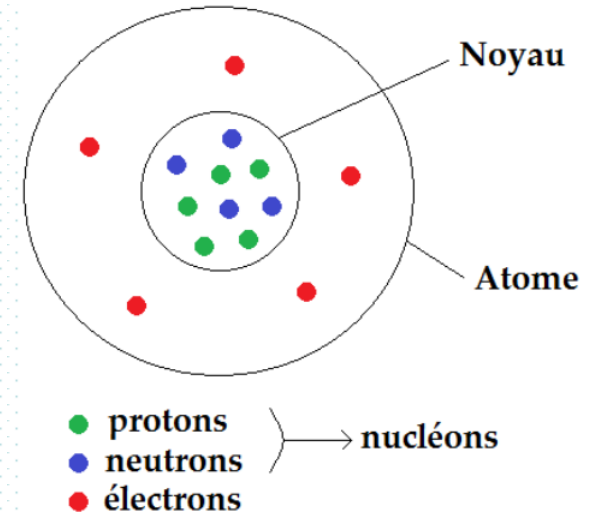


# Définitions

- **Le paramagnétisme** est la propriété qu'ont certains ions qui possèdent un moment magnétique, comme le gadolinium et certains métaux de transition (fer, manganèse), d'interagir avec les protons environnants  
Cette interaction se traduit par une **accélération de la relaxation** (ou un raccourcissement des temps de relaxation T1 et T2)
- **Le ferromagnétisme** est la capacité d'aimantation qu'ont certains agents lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique ; lorsque l'effet de ce champ magnétique cesse, l'aimantation diminue progressivement mais ne s'annule pas (**rémanence**)
- Les agents **superparamagnétiques** placés dans un champ magnétique s'aimantent comme les agents ferromagnétiques, mais leur **aimantation cesse lorsque l'effet du champ magnétique disparaît (comme pour les paramagnétiques)**

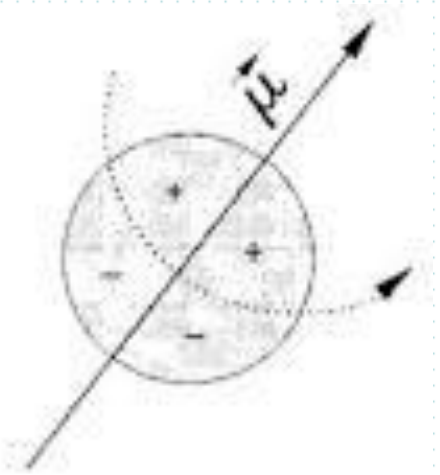
# L'atome

- Constitué d'un noyau autour duquel gravitent des électrons
- Le noyau est constitué de protons et de neutrons (sauf l'atome le plus simple l'hydrogène, dont le noyau est composé d'un seul proton)
- L'hydrogène (H) est de loin l'atome le plus abondant dans le corps humain et le seul qui soit réellement utilisé en IRM
- Les noyaux ont un moment magnétique
- En effet, protons et neutrons ont leur surface occupée par des charges électriques dont les centres de gravité ne coïncident pas : ce sont des dipôles





- Les noyaux comme les électrons tournent sur eux-mêmes à grande vitesse (en anglais « to spin »)
- Les noyaux possèdent un moment magnétique angulaire de spin appelé « spin »



Le spin est un vecteur  
qui représente l'axe de  
rotation du proton sur  
lui même

# Rayons X et résonance magnétique : principes comparés

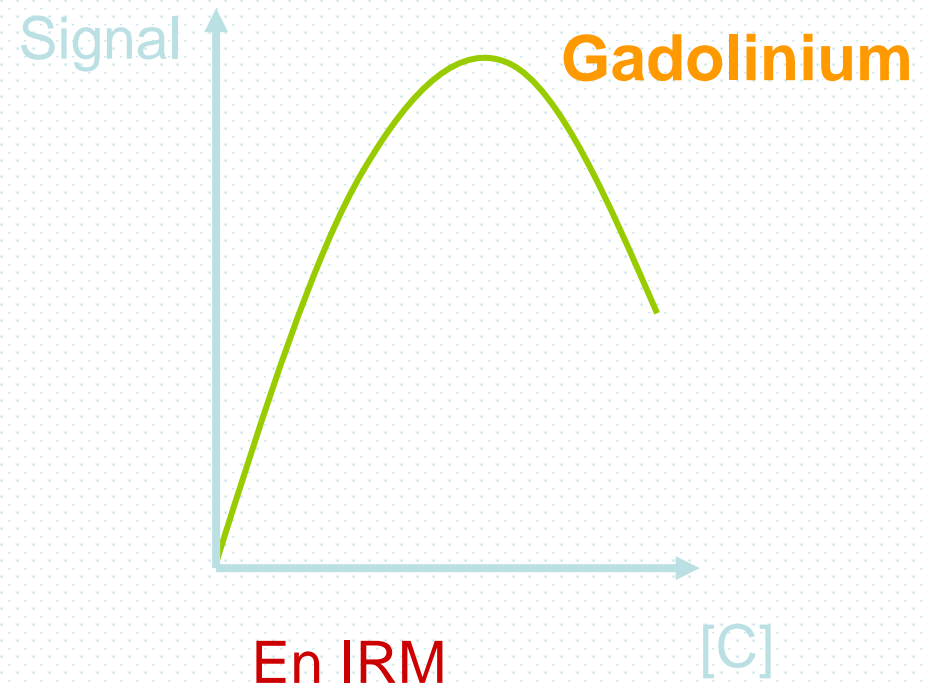
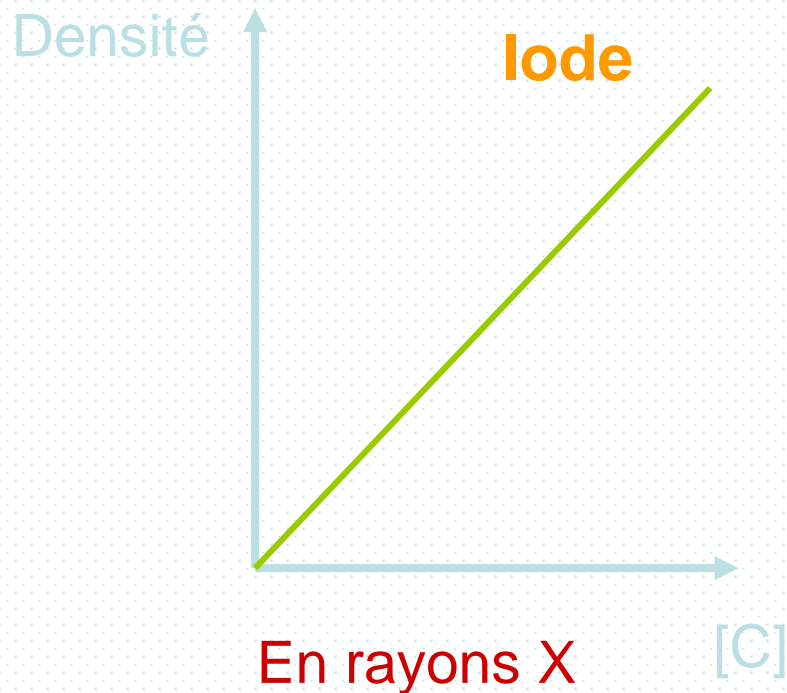
Radiofréquence   Micro-ondes   Infra-rouge   Visible   Ultra-violet   Rayons X

- **IRM**
  - faible énergie
  - champ magnétique
  - tissus mous
  - noyau (proton)
  - produit de contraste : visualisation de **l'effet du produit**
- **Action indirecte**

- **Rayons X**
  - haute énergie
  - radiations
  - OS
  - produit de contraste : visualisation du **produit lui-même**
- **Action directe**

# Produits de contraste : relation concentration/efficacité

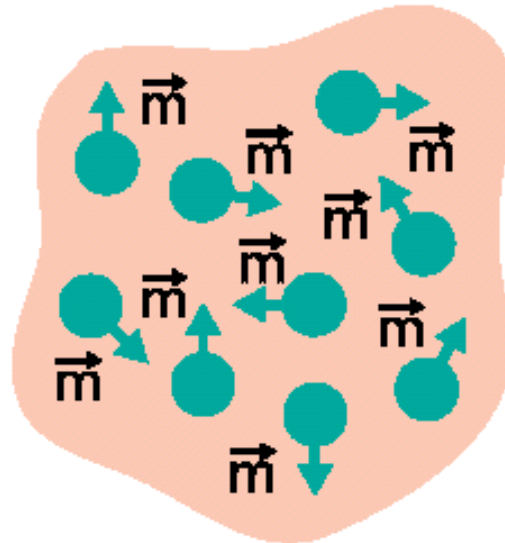
Avec Rayons X : relation linéaire avec la concentration mais pas en IRM



## En l'absence de champ magnétique



Échantillon



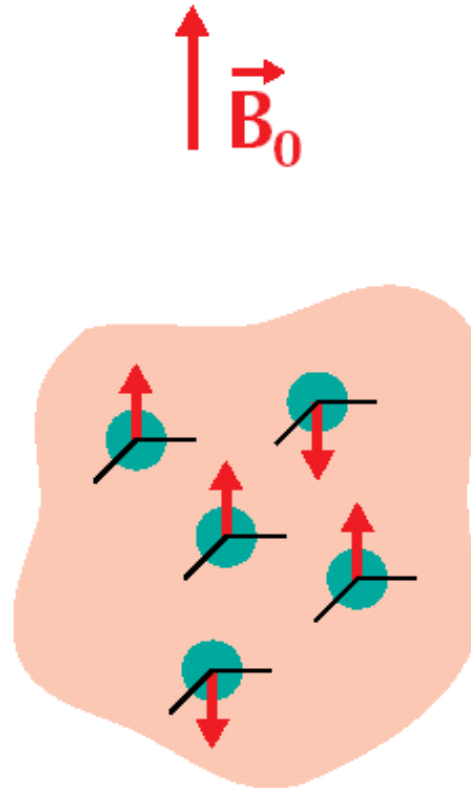
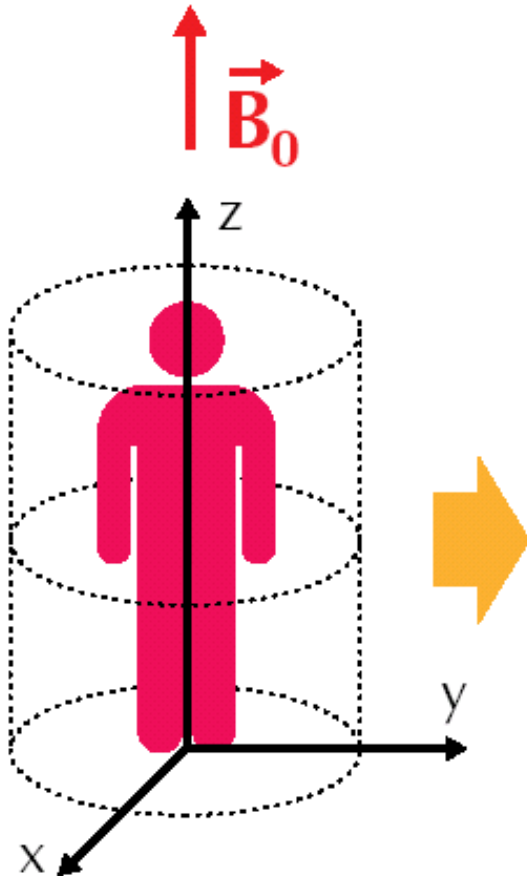
$$\vec{M} = 0$$

Les protons peuvent être considérés comme des petits aimants (représenté par des vecteurs ou spin) en l'absence de champ magnétique, la répartition est aléatoire et la résultante  $M$  est nulle.

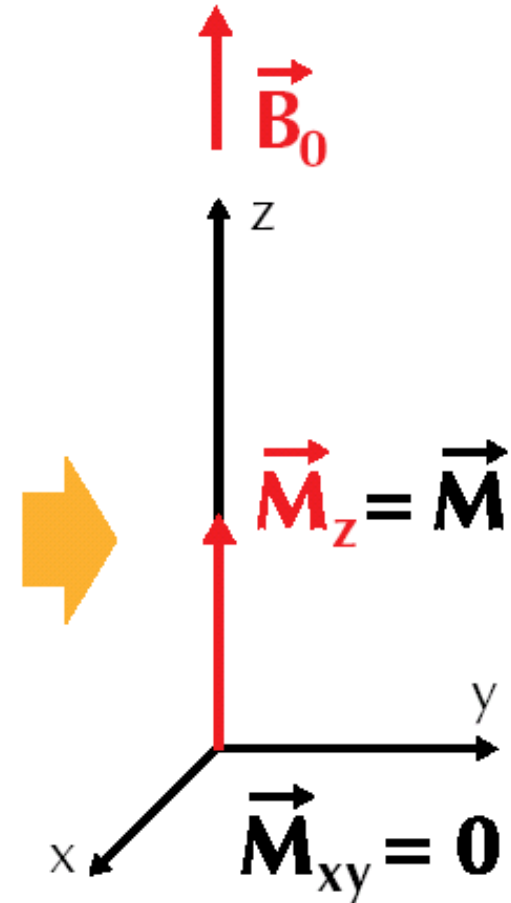
# Principe de l'IRM (2)

En présence du champ principal  $\vec{B}_0$

Non modifiable, puissance  
du champ magnétique en  
Tesla



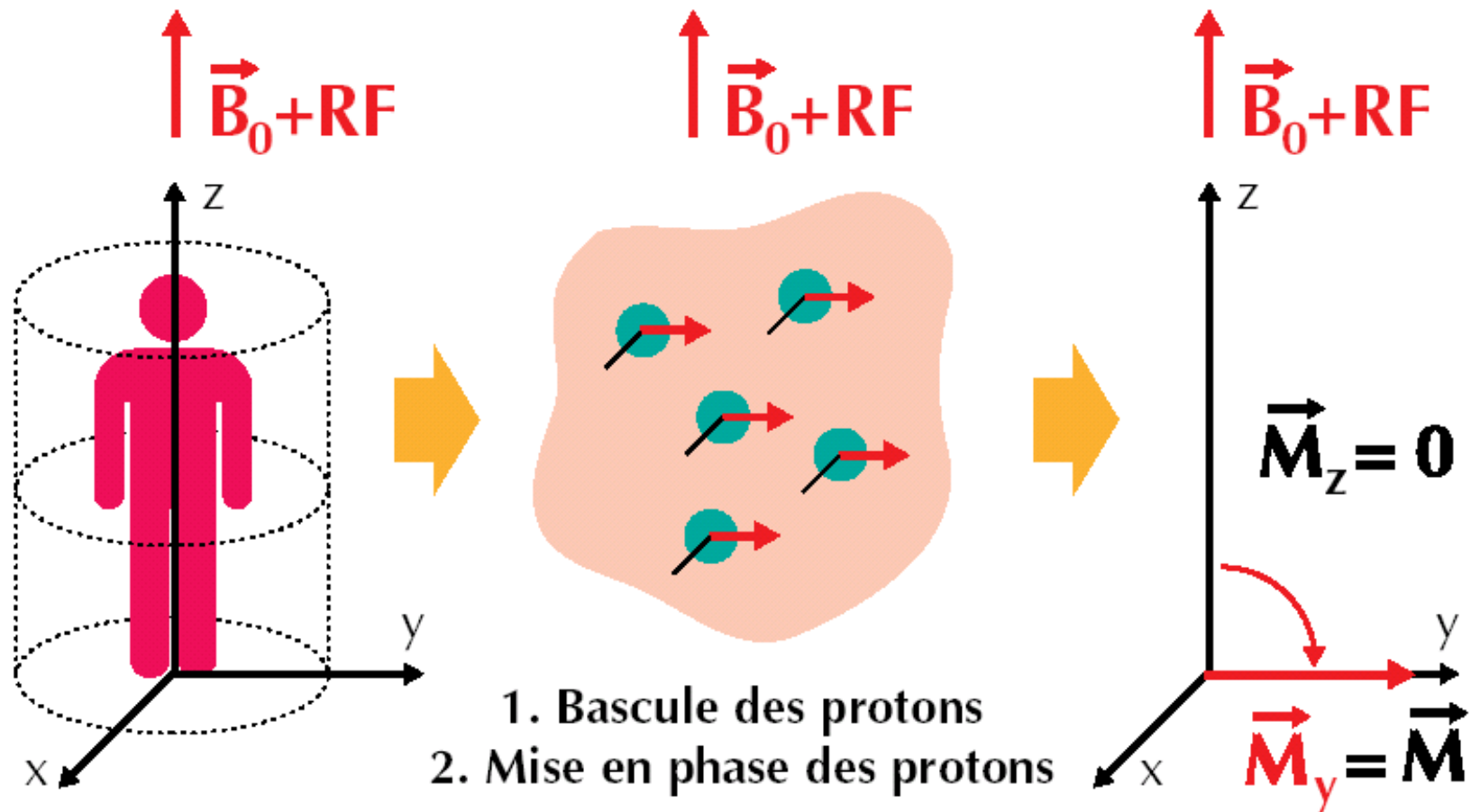
Les protons s'orientent dans le même  
sens ou à contre sens (un peu plus dans  
le sens du champ)



La résultante  $M$  n'est pas nul  
→ Magnétisation macroscopique  
longitudinale

## Effet de l'onde de radiofréquence RF

Le système va absorber de l'énergie lorsque l'onde de RF vibre à la même fréquence que les protons



## Arrêt de l'onde de radiofréquence

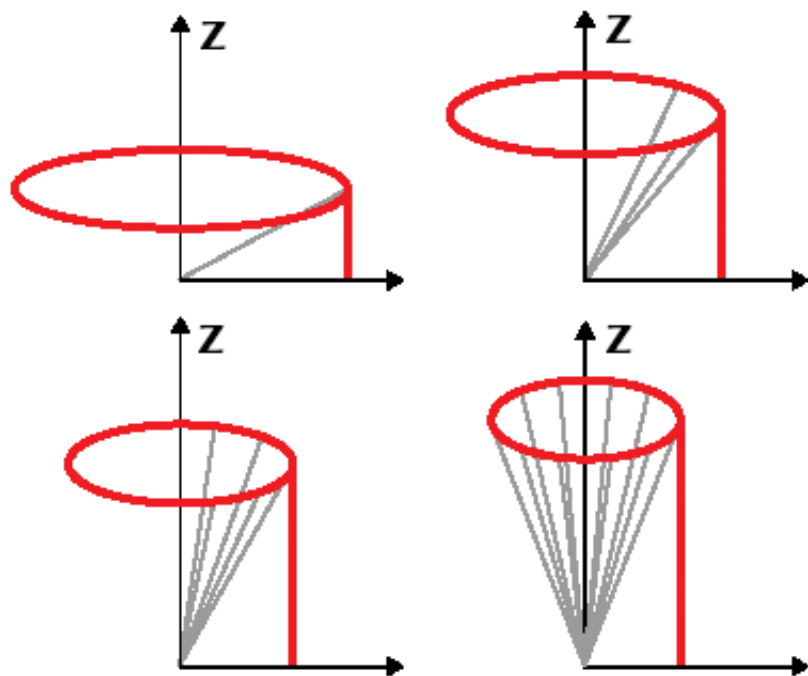
 **Relaxation = retour des protons à leur état d'équilibre**

- Relaxation **longitudinale** T1 (spin – réseau)
- **Précession** des protons
- **Récupération du signal** selon z

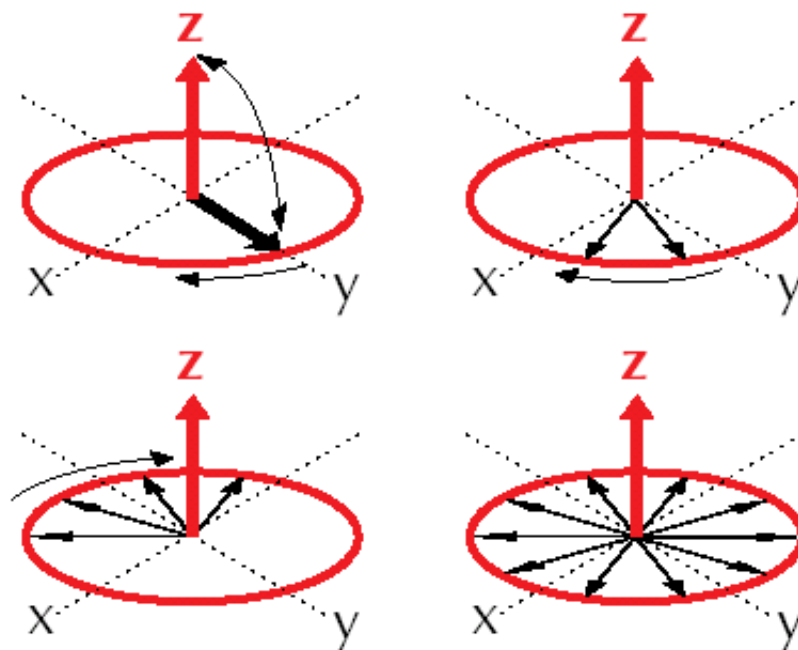
- Relaxation **transversale** T2 (spin – spin)
- **Déphasage** des protons
- **Disparition du signal** dans xOy

# Relaxation des protons (1)

## Relaxation T1 : spin - réseau



## Relaxation T2 : spin - spin



**Les protons en précession retournent à l'état d'équilibre**

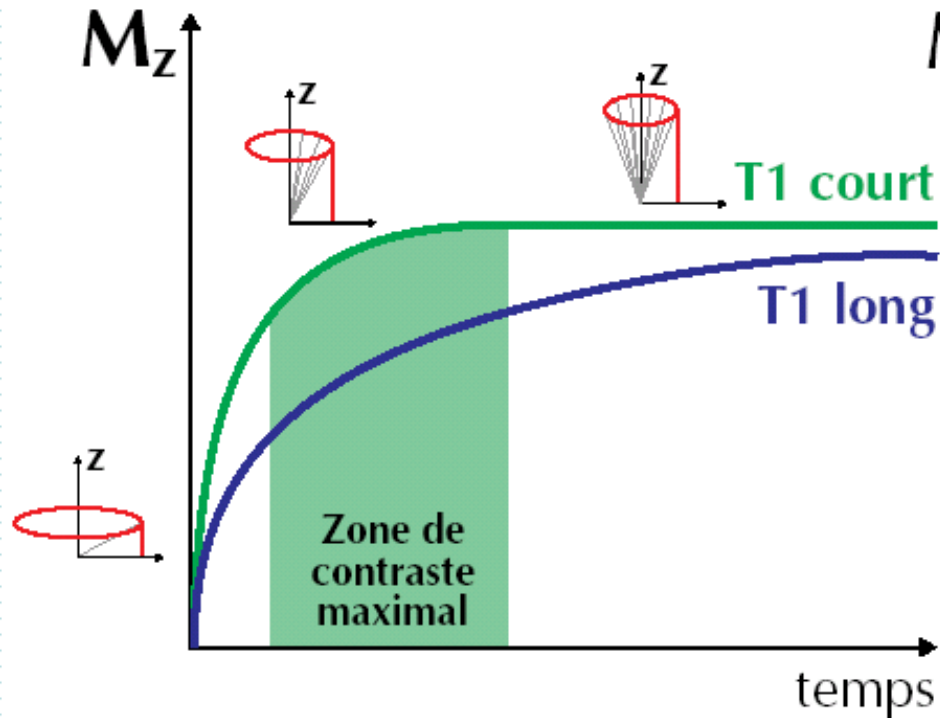
Repousse de la magnétisation selon z

Déphasage des protons dans le plan xOy

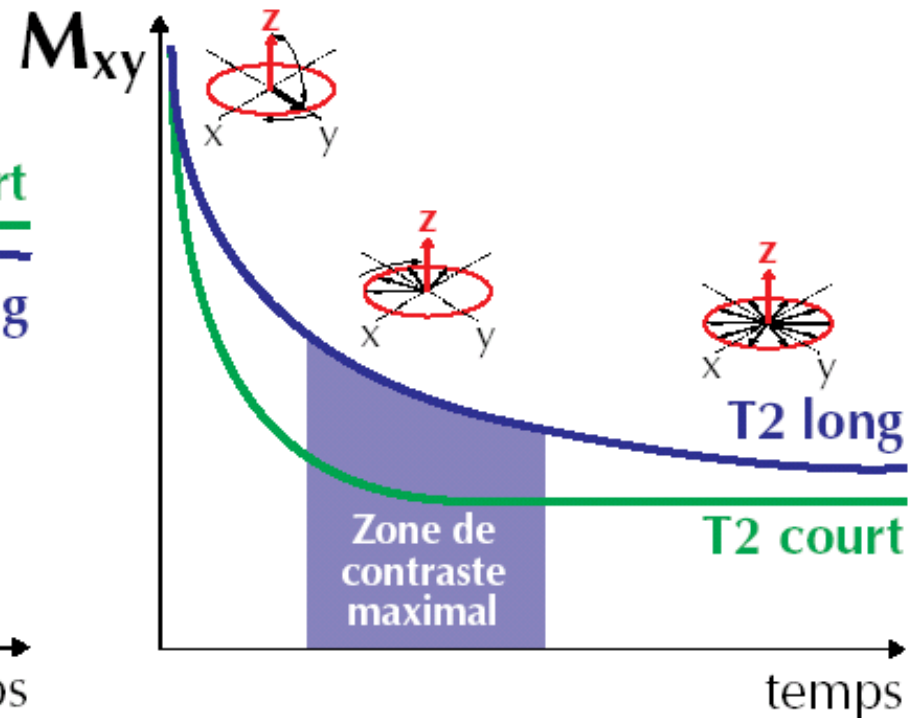


# Relaxation des protons (2)

## Relaxation T1



## Relaxation T2



Courbes obtenues après une bascule des protons de  $90^\circ$

# Paramètres du contraste en IRM

- Trois paramètres contribuent au **signal** donc au **contraste** :
  - le nombre de protons = densité de protons
  - le temps de relaxation T1
  - le temps de relaxation T2
- Les temps de relaxation T1 et T2 sont modifiés par interaction électronique ou magnétique
- Pour rendre l'énergie apportée par l'onde de radiofréquence, le proton va mettre
  - des années dans le vide
  - quelques secondes en présence de protons
  - quelques microsecondes en présence **d'électrons**

# Classification des produits de contraste pour IRM

---

## **I - Les produits paramagnétiques** (chélates de gadolinium ou de manganèse)

- 1 Produits non spécifiques d'organe
- 2 Produits à indication spécifique
- 3 Produits spécifiques d'organes

## **II - Les produits superparamagnétiques** (dérivés de l'oxyde de fer)

- Spécifiques d'organes

- Les produits de contraste **vont accélérer les temps de relaxation du proton.**
- Apporter des **électrons** pour mettre en présence protons et électrons
- Intérêt de l'effet paramagnétique des certains ions
- Intérêt d'avoir le **plus d'électrons célibataires** susceptibles d'interagir avec les protons de l'environnement

# I – 1 - Les produits de contraste paramagnétiques non spécifiques

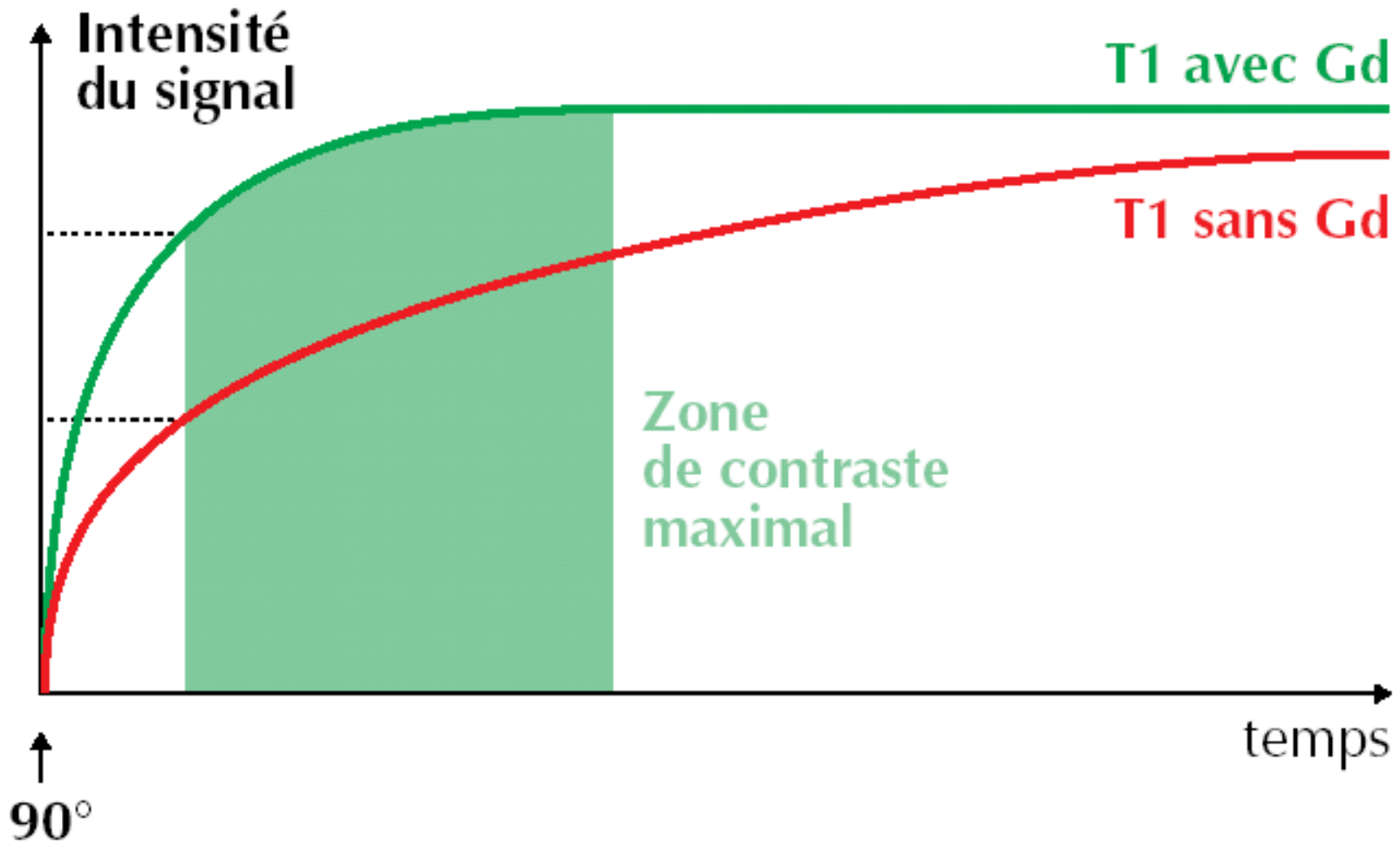
# Mode d'action

- Les produits de contraste en **fournissant des électrons, accélèrent le retour à l'équilibre des protons et diminuent les temps de relaxation** de ces protons.
- Les deux phénomènes de relaxation sont accélérés : T1 et T2 sont donc raccourcis
  - Raccourcissement du T1 = hypersignal (blanchiment de l'image)
  - Raccourcissement du T2 = hypo signal (noircissement de l'image)
- A la différence des produits de contraste iodés pour scanner, les produits de contraste en **IRM ont des effets opposés en fonction de la concentration** et de la séquence utilisée

# Effet paramagnétique de certains ions

Élément	Configuration						Nb. de spins
Ti <sup>2+</sup>	↑	↑	-	-	-		2/2
Cr <sup>3+</sup>	↑	↑	↑	-	-		3/2
Mn <sup>2+</sup>	↑	↑	↑	↑	↑		5/2
Fe <sup>3+</sup>	↑	↑	↑	↑	↑		5/2
Fe <sup>2+</sup>	↑↓	↑	↑	↑	↑		4/2
Co <sup>2+</sup>	↑↓	↑↓	↑	↑	↑		3/2
Ni <sup>2+</sup>	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑		2/2
Cu <sup>2+</sup>	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑		1/2
Gd <sup>3+</sup>	↑	↑	↑	↑	↑	↑ ↑	7/2

# Effet du gadolinium sur le temps de relaxation T1





# Les produits paramagnétiques non spécifiques : Le gadolinium

- Famille des lanthanides ou terres rares
- Répartition universelle dans l'écorce terrestre mais très dispersée
- Extrait des minerais d'uranium (Canada, Floride)
- 7 électrons célibataires : moment magnétique élevé

Etat physique du corps simple (25°C, 1 atm)

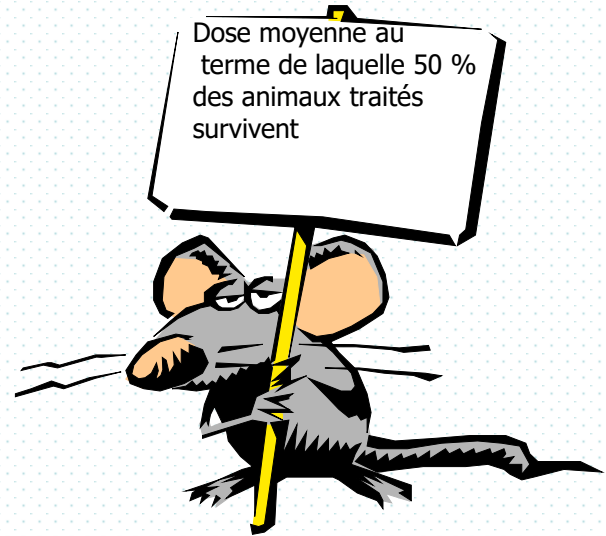
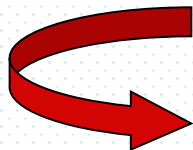
SOLIDE										LIQUIDE		GAZEUX		SYNTHÈSE									
Lanthanides										Ce	Pr	Md	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
										58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
Actinides										Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr
										90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103

1																	18	
1	H																	He
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
3	Na	Mg	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt									
	87	88	89	104	105	106	107	108	109									

# Le gadolinium, un ion toxique

- $DL_{50}$  (souris, IV) : 0,4 mmol/kg
- Ion  $Gd^{3+}$  est un ion toxique :  
**entre en compétition avec le calcium de l'organisme**
- Bloque les canaux calciques nécessaires :
  - contractilité cardiaque
  - enzymes de la coagulation
  - neurotransmission
  - respiration cellulaire.....
- Précipitation du  $Gd^{+++}$  à pH > 6,4 : formation de  $Gd(OH)_3$  qui bloque le système macrophagique



## COMPLEXER LE GADOLINIUM

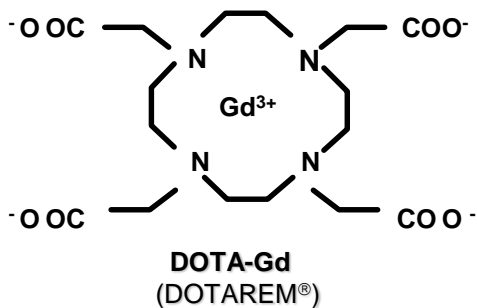
permet de conserver le nombre d'électrons célibataires mais en masquant la toxicité

# Caractéristiques physico-chimiques des complexes de gadolinium

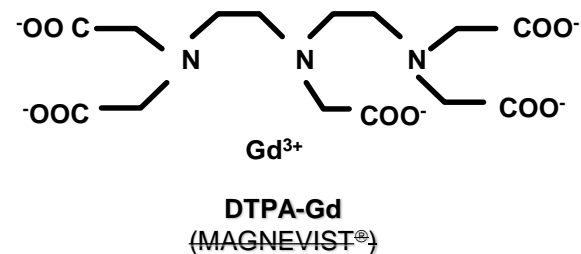
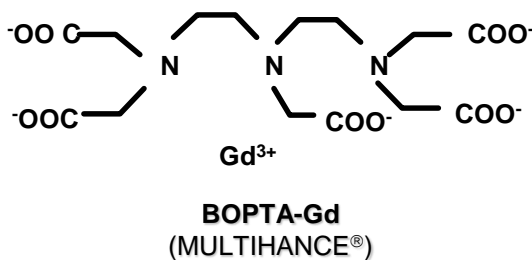
- Deux grandes classes de ligands
  1. **Chélate de métaux : DTPA** (diéthylène triamine penta acétate)
    - Composés **linéaires** (Gadolinium maintenu par des liaisons électrostatiques)
  2. **Cryptate** (Prix Nobel de chimie JM Leem en 1987)
    - Composés **macrocycliques** (liaisons électrostatiques et gadolinium maintenu dans une cage)
- Caractère ionique ou non
  - Influence sur l'osmolalité et sur la stabilité des complexes
- Osmolalité élevée (630 à 1970 mOsm/kg d'H<sub>2</sub>O) mais **volumes injectés faibles** donc faible modification de l'osmolalité plasmatique

IONIQUE

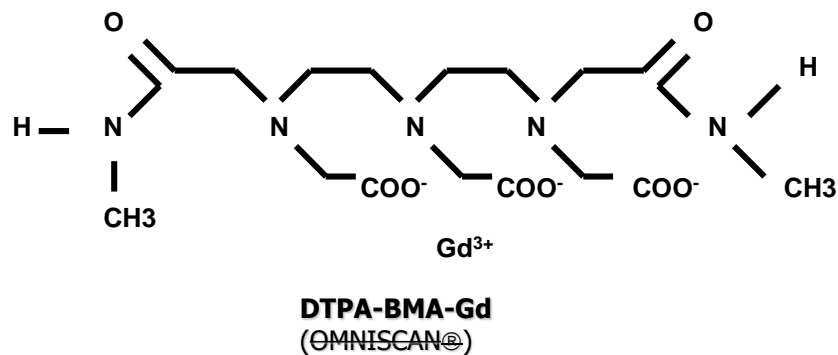
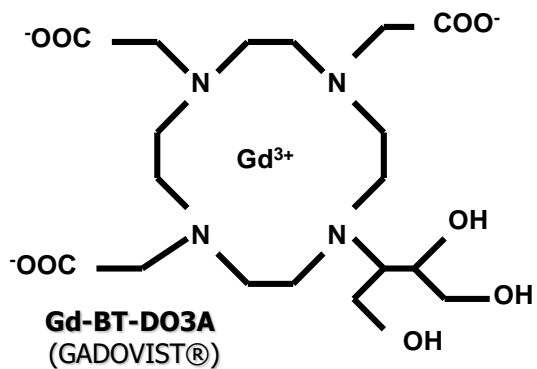
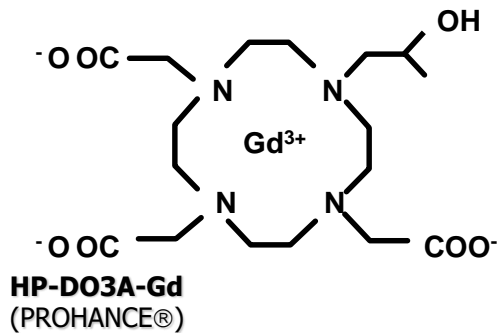
## MACROCYCLIQUES



## LINEAIRES



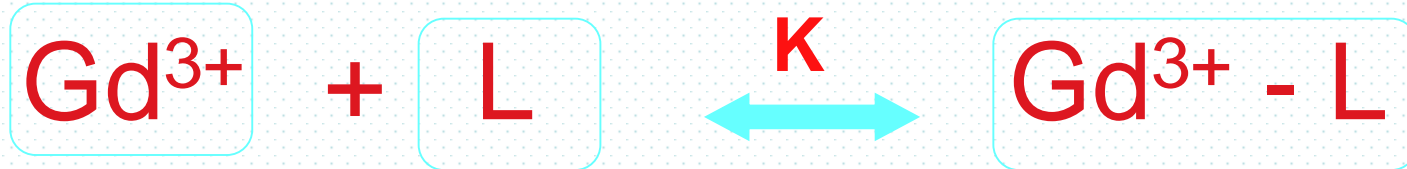
NON-IONIQUE



# Stabilité des complexes de gadolinium

- Les complexes du Gd doivent être stables : **l'absence de dissociation des complexes est essentielle pour éviter par relargage, l'apparition de ligand ou de Gd libre dans l'organisme**
- La dissociation des complexes ou leur stabilité est fonction de différents paramètres :
  - La constante de stabilité thermodynamique K
  - La cinétique de décomplexation
  - La sélectivité des ligands pour l'ion  $Gd^{3+}$  ou risque de transmetallation

# Constante de stabilité



$$\text{K} = \frac{\boxed{\text{Gd}^{3+} - \text{L}}}{\boxed{\text{Gd}^{3+}} \times \boxed{\text{L}}}$$

Plus la constante de dissociation est élevée  
et plus le complexe est stable

# Stabilité thermodynamique et apparente

Complexe	Stabilité thermodynamique (log K) pH 11	Structure moléculaire
Gd-DOTA (DOTAREM®)	25,8	Macrocyclique
Gd-HP-DO3A (PROHANCE)	23,8	Macrocyclique
Gd-BOPTA (MULTIHANCE®)	22,6	Linéaire
Gd-DTPA (MAGNEVIST®)	22,1	Linéaire
Gd-BT-DO3A (GADOVIST®)	21,8	Macrocyclique
Gd-DTPA-BMA (OMNISCAN®)	16,9	Linéaire

Complexe	Stabilité apparente ou physiologique (log K) pH 7,4	Ionité
Gd-DOTA (DOTAREM®)	18,8	ionique
Gd-BOPTA (MULTIHANCE®)	18,4	ionique
Gd-DTPA (MAGNEVIST®)	18,1	ionique
Gd-HP-DO3A (PROHANCE)	17,1	Non ionique
Gd-DTPA-BMA (OMNISCAN®)	14,9	Non ionique
Gd-BT-DO3A (GADOVIST®)	14,7	Non ionique

Kirchin MA et al. Contrast agents for magnetic resonance imaging safety update. Top. Magn. Reson. Imaging : 1990 vol 8 467-481/

Bellin MF et al. Currently used non specific extracellular mr contraste media. Eur.Radiol 2003 vol 13 2688-2698



Les complexes macrocycliques ioniques sont très stables

# Cinétique de décomplexation

Elle apprécie la vitesse à laquelle le gadolinium se sépare de son ligand, dans des conditions extrêmes.

Elle est d'autant plus faible que le complexe est rigide.

## Cinétique de décomplexation

### Demi-vie dans HCl 0,1 M

Dotarem®	Prohance®	Magnevist®	Omniscan®
> 1 mois	3 heures	10 mn	≈ 30 s

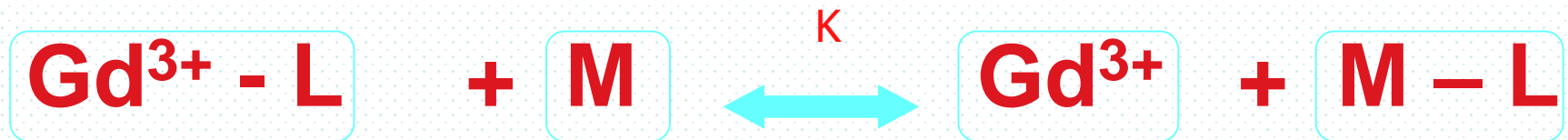
(Tweedle 1992)

La vitesse de décomplexation est d'autant plus lente  
que le complexe est rigide (= macrocycle)



# Sélectivité des ligands et risque de transmétallation

- Réaction avec le ligand est réversible



- Si le complexe est peu stable, en **théorie**, risque d'échange entre le Gadolinium et certains cations de l'organisme (Ca, Cu, Zn) : **transmétallation**
- Ce dernier se retrouve complexé donc bloqué
- $\text{Gd}^{3+}$  a l'état libre toxique

# Sélectivité des ligands et risque de transmétallation

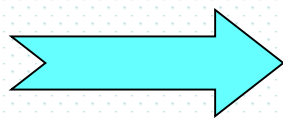
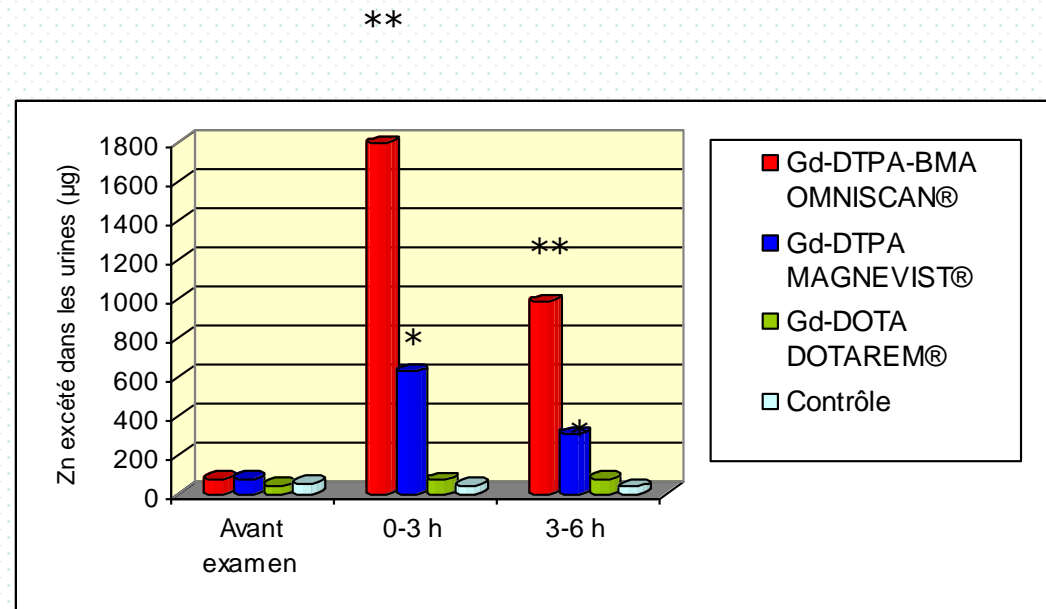
## Conséquences sur la formulation des solutions commercialisées

	Dotarem®	Multihance®	Prohance®	Magnevist®	Omniscan®	Gadovist®
Ligand libre en excès ou complexe calcique en excès	Aucun ajout	Aucun ajout	Ajout de Ca-HP-DO3A 0.1%	Ajout de DTPA 0.2%	Ajout de Ca-DTPA-BMA 5%	Ajout de Ca-BT-DO3A

# Etude in vivo : excrétion urinaire du zinc

*Kimura J & coll, Rad Med 2005; 23 : 322-326*

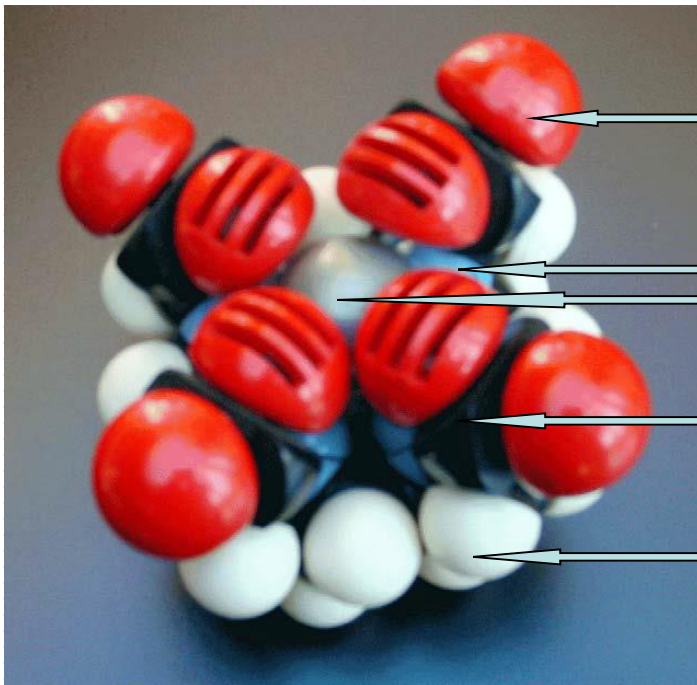
- Etude réalisée chez 20 patients bénéficiant d'une IRM
  - 5 patients sans injection de PC (groupe contrôle)
  - 15 patients répartis aléatoirement en 3 groupes recevant DOTAREM®, OMNISCAN®, MAGNEVIST®
- Dosage du zinc dans les urines avant administration, puis 3 heures et 6 heures après.



**Le phénomène de transmétallation semble plus probable avec les chélates linéaires**

A noter que l'excès de ligand pourrait avoir chélaté le Zn et augmenté son excrétion urinaire ; Cette étude n'a pas cherché à retrouver du gd libre

# Modélisation d'un complexe de structure macrocyclique



Oxygène

Azote

Gadolinium

Carbone

Hydrogène

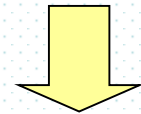
Ex : Dotarem ®

# Pharmacocinétique (1)

**Voie IV stricte**

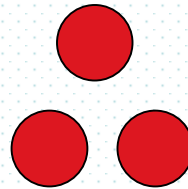


**PLASMA**

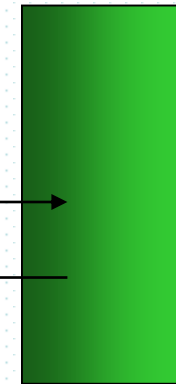


**URINES**

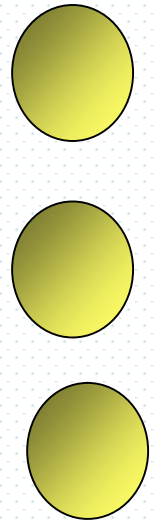
**CELLULES  
SANGUINES**



**INTERSTITIUM**



**CELLULES**



# Pharmacocinétique (2)

---

- Pas de passage de la BHE saine
- Passage transplacentaire
- Passage dans le lait maternel
- Demi-vie d'élimination de l'ordre de 1h 30
- Élimination par filtration glomérulaire sous forme inchangée
- Traceurs non spécifiques des espaces extracellulaires

# Administration, posologie

---

- Voie intraveineuse
- Injection en bolus
- Injection manuelle ou automatique
- Dose habituelle : 0.1 mmol (0,2 ml) de gadolinium par kg de poids corporel
- Intérêt d'une double ou triple dose en fonction des territoires à explorer.

# Les différents produits

DCI	Nom de spécialité	Forme galénique	Fournisseur
Acide gadotérique	<b>DOTAREM®</b>  <b>CLARISCAN®</b>	Solution injectable IV 0,5 mmol/ml Flacon de 5, 10, 15 et 20 ml Seringue pré-remplie de 10,15 et 20 ml	GUERBET  GE HEALTHCARE
Acide gadopentétique	<b>MAGNEVIST®</b> Arrêt comm 2018	Solution injectable IV 0,5 mmol/ml Flacon de 5, 10, 15 ,20 et 30 ml Seringue pré-remplie de 10,15 et 20 ml	BAYER
Gadobénate de diméglumine	<b>MULTIHANCE®</b>	Solution injectable IV 0,5 mmol/ml Flacon de 5, 10, 15 et 20 ml	BRACCO
Gadodiamide	<b>OMNISCAN®</b> Arrêt comm 2018	Solution injectable IV 0,5 mmol/ml Flacon de 5, 10, 15, 20 et 50 ml Seringue pré-remplie de 10, 15 et 20 ml	GE HEALTHCARE
Gadoxétate disodique	<b>PRIMOVIST®</b>	Solution injectable 0,25 mmol/ml Flacon de 5, 7,5 et 15 ml	BAYER
Gadotéridol	<b>PROHANCE®</b>	Solution injectable IV 0,5 mmol/ml Flacon de 5, 10, 15 et 20 ml Seringue pré-remplie de 10,15 et 17 ml	BRACCO
Gadobutrol	<b>GADOVIST®</b>	Solution injectable IV <u>1 mmol/ml</u> Seringue pré-remplie de 7,5 et 15 ml	BAYER



# Indications

DCI	Nom de spécialité	Indications	
Acide gadotérique	<b>DOTAREM®</b>	Détection des : Pathologies cérébrales et médullaires Pathologies du rachis Autres pathologies du corps entier dont angiographie	Adultes Enfants Nourrissons
Acide gadopentétique	<b>MAGNEVIST®</b>	Détection des : Pathologies cérébrales et médullaires Pathologies du rachis Autres pathologies du corps entier dont angiographie	Adultes Enfants Nourrissons
Gadobénate de diméglumine	<b>MULTIHANCE®</b>	Détection des lésions hépatiques chez les patients à cancer secondaire ou primitif suspecté ou connu IRM du cerveau et de la moelle épinière	Adultes de plus de 18 ans
Gadodiamide	<b>OMNISCAN®</b>	Détection des : Pathologies cérébrales et médullaires Pathologies du rachis Autres pathologies du corps entier dont angiographie	Adultes Enfants Nourrissons
Gadoxétate disodique	<b>PRIMOVIST®</b>	Détection de lésions hépatiques focales	Adultes de plus de 18 ans
Gadotéridol	<b>PROHANCE®</b>	Détection des : Pathologies cérébrales et médullaires Pathologies du rachis Autres pathologies du corps entier	Adultes Enfants
Gadobutrol	<b>GADOVIST®</b>	IRM des territoires crâniens et rachidiens IRM du foie et des reins Angiographie, par résonance magnétique (ARM)	Adultes de plus de 18 ans Enfants > 2 ans

# I – 2 -Les produits de contraste paramagnétiques à indication spécifique : L'arthrographie en IRM

# Méthodes d'examen en imagerie ostéo-articulaire (1)

Examen	Avantages	Inconvénients
Radiographie standard	Structures osseuses, corps étrangers calcifiés bien vus	Irradiante Appareil ligamentaire +/- vu (positions forcées)
Echographie	Non invasive -non irradiante Structures péri-articulaires bien vues	Opérateur-dépendante Parfois en défaut sur les ruptures tendineuses partielles
Arthrographie	Montre l'intérieur de l'articulation et les ruptures tendineuses totales (coiffe des rotateurs)	Invasive Diagnostic parfois difficile des ruptures tendineuses partielles Cartilage et fibrocartilage + vus
Arthroscanner	Meilleure définition et possibilité de reconstruire dans les 3 plans (multibarrette)	Invasif/irradiant peut être moins performant que l'IRM pour l'appareil ligamentaire et les tendons.

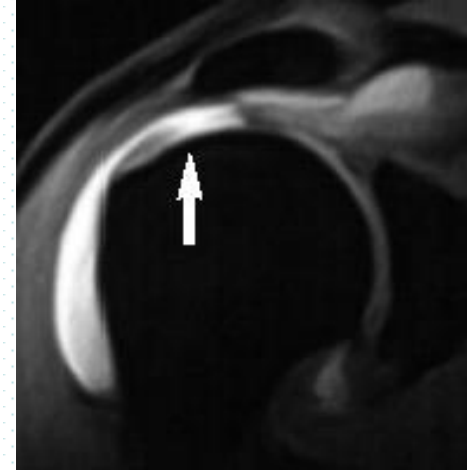
# Méthodes d'examen en imagerie ostéo-articulaire (2)

Examen	Avantages	Inconvénients
IRM sans injection	Non invasive, bonne définition Imagerie anatomique dans différents plans	Calcifications mal vues Analyse fine de l'intérieur de l'articulation difficile
IRM avec injection IV de gadolinium	Non invasive Montre les structures Périarticulaires (tendons) Permet de faire la différence entre inflammation et cicatrice	Délai de diffusion du PC dans l'articulation : 30 mn Ne permet pas de séparer les structures intra-articulaires
Arthro-IRM	Montre +++ l'intérieur de l'articulation (distension de la capsule), les fibrocartilages et le système péri-articulaire (ruptures tendineuses partielles, petites brèches)	Invasive Coût Accessibilité machine Calcifications parfois mal vues

- Permettent
  - une distension de la cavité articulaire
  - Une séparation des différentes structures articulaires
  - Une meilleure délimitation de ces structures
- **Concentration adaptée** pour éviter les effets de susceptibilité magnétique liés à une trop forte concentration locale en gadolinium

# Les différents produits

- **Acide gadotérique : ARTIREM®**
  - même principe actif que DOTAREM®
  - Concentration : 0.0025 mmol/ml
  - Osmolalité : 250 à 320 mOsm/kg d'eau
  - Viscosité à 37° : 0,71 mPa.s



- **MAGNEVIST® 2 mmol/l**
  - Principe actif : acide gadopentétique
  - Concentration : 0,0020 mmol/ml
  - Osmolalité : 290 mOsm/kg d'eau
  - Viscosité à 37° : 0,71 mPa.s
  - N'est plus commercialisée en France depuis fin 2016



# Posologies

- Le volume à injecter dépend de la région examinée et de la taille de l'articulation (de 3 à 50 ml suivant l'articulation)

Articulation	Volume recommandé
Epaule	5 à 25 ml
Coude	4 à 10 ml
Poignet	3 à 9 ml
Hanche	5 à 25 ml
Genou	20 à 40 ml
Cheville	4 à 19 ml

# Contre-indications et précautions d'emploi

- Pas d'indication chez l'enfant
- Contre-indication en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- Compte tenu de la dose injectée et de la faible concentration :
  - pas de précautions particulières chez l'insuffisant rénal
  - pas de suspension de l'allaitement
  - la grossesse n'est pas une contre-indication
- Cependant : risque de réaction d'hypersensibilité non spécifique comme avec tout produit de contraste (réaction non dose-dépendante)

**Artirem ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste.**



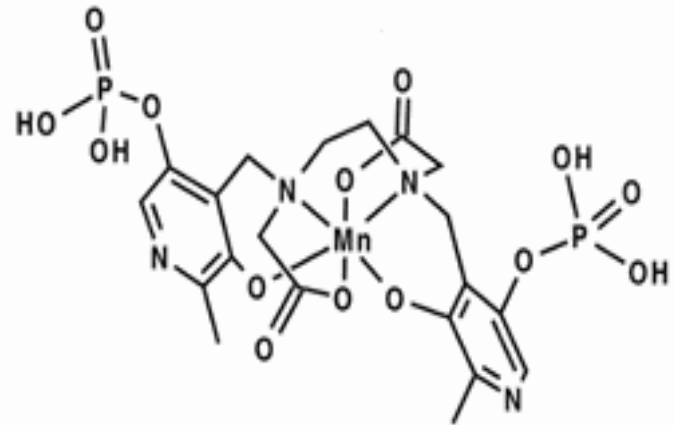
# I – 3 - Les produits de contraste paramagnétiques spécifiques d'organes

**Aucune molécule dispo sur le  
marché.**

**TESLASCAN et VASOVIST ne se fait  
plus**

# Mangafodopir TESLASCAN® (1)

- Chélate formé d'un ligand (fodipir) et d'un atome de manganèse



- Indications :
  - détection des lésions hépatiques en cas de suspicion de pathologie métastatique ou de carcinome hépatocellulaire
  - complément en IRM pour aider à l'exploration des lésions focales pancréatiques

- Pharmacocinétique :
  - Dans l'organisme, les ions  $Mn^{2+}$  sont libérés de leur ligand par échange avec le zinc plasmatique.
  - Le manganèse est fixé par le foie et éliminé dans la bile alors que le ligand est éliminé par filtration glomérulaire.
- Posologie et mode d'administration :
  - Perfusion intraveineuse en dose unique exclusivement
  - Effet obtenu en 15 à 20 minutes pendant environ 4 heures
  - Chez l'adulte : 0.5 ml/kg de poids corporel
  - Non évalué chez les enfants de moins de 18 ans

# Gadofosveset VASOVIST®

- Chélate de gadolinium à spécificité vasculaire.
- Liaison réversible à la sérumalbumine humaine.
- Indication : **angiographie par résonnance magnétique** avec renforcement du contraste pour la visualisation des vaisseaux de l'abdomen ou des membres chez les patients atteints ou suspectés d'être atteints d'une pathologie vasculaire.
- AMM Européenne depuis 2005, commercialisé en France depuis mars 2008

# **Principaux effets indésirables rencontrés au décours de l'administration d'un produit de contraste paramagnétiques**

# Les produits paramagnétiques injectés par voie veineuse : effets indésirables

1 Effets liés à l'osmolalité

2 Réactions d'hypersensibilité

3 Tolérance rénale


4 Fibrose systémique néphrogénique

5 Autres

6 Gadolinium et cerveau

# 1- Effets liés à l'osmolalité ?

Incidence de l'osmolalité  
moindre qu'avec les PCI  
car volume beaucoup plus  
faible

	Osmolalité (mOsm/kg)	Charge osmotique* (mOsm)	 osmolalité plasmatique** (mOsm/kg)
Gd-DTPA 0,5 M (MAGNEVIST)	1940	27,0	1,5
Gd-DOTA 0,5 M (DOTAREM)	1350	18,9	1,1
Gd-DTPA-BMA 0,5 M (OMNISCAN)	789	11,0	0,6
Gd-HPDO <sub>3</sub> A 0,5 M (PROHANCE)	630	8,8	0,5
PCI haute osmolalité 350 mg I/ml	2160	302,4	17,3
PCI basse osmolalité 320 mg I/ml	600	84,0	4,8

## 2- Réactions d'hypersensibilité

---

- Comme avec les produits iodés, réactions d'hypersensibilité de nature allergique ou réactions non spécifiques (libération d'histamine)
- Réactions immédiates ( $< 30$  mn) ou retardées (jusqu'à 7 j)
- Mêmes manifestations cliniques qu'avec les produits iodés mais fréquence environ 10 fois moindre
- Dépistage des patients à risque



# 3- Insuffisance rénale

- Tous les produits paramagnétiques injectés par voie veineuse sont éliminés par le rein ; la **prudence** s'impose donc **chez l'insuffisant rénal sévère**
- Chez le patient dont la fonction rénale est normale, la tolérance rénale est considérée comme bonne tant que la dose injectée est une simple dose
- Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été décrits en angio-RM (injection d'une double dose)
- Les mentions restrictives concernant l'administration de certains produits **chez l'insuffisant rénal sévère ou modéré** sont liées au risque de survenue d'une **Fibrose systémique néphrogénique**

# 4- Fibrose systémique néphrogénique (FSN)



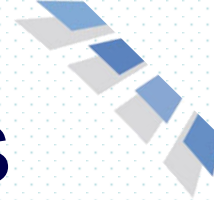
- Réactions fibrosantes très sévères, invalidantes voire mortelles (atteintes cutanée et systémiques)
- Premiers cas observés en 1997, premières publications en 2000
- Survient chez des patients insuffisants rénaux le plus souvent sévères
- Dans les antécédents des patients : EPO, thromboses, intervention chirurgicale, administration de certains chélates de gadolinium
- Gadolinium retrouvé dans la peau de patients atteints (*High 2007, Boyd 2007*)
- Mécanisme : les complexes de gadolinium sont **normalement rapidement éliminés par le rein mais pas chez l'IR**. Le produit reste donc plusieurs jours dans la circulation sanguine et dans certains cas, **l'ion gadolinium va se détacher de la molécule porteuse et va migrer dans les tissus entraînant une réaction inflammatoire.**

# 4- Fibrose systémique néphrogénique (FSN)

---

- Depuis janvier 2006, plus de 400 cas de NFS (fibrose néphrogénique systémique) en pharmacovigilance au niveau mondial : lien de causalité avec l'injection de gadolinium chez des patients insuffisants rénaux.
- Modification des RCP en février 2007 :
  - Omniscan® et magnevist® sont contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, chez les patients ayant eu ou qui vont avoir une transplantation hépatique, et font l'objet d'une précaution d'emploi chez le nouveau né et le nourrisson de moins d'un an (immaturité de la fonction rénale) → **Plus commercialisé**
  - Les autres sont l'objet d'une précaution d'emploi chez le patient insuffisant rénale sévère

# 5- Autres effets indésirables



DCI	Nom de spécialité	Effets indésirables communs	Effets indésirables spécifiques
Acide gadotérique	<b>DOTAREM®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements)</li> <li>- Céphalées, vertiges</li> <li>- Chaleur, douleur et érythème au point d'injection</li> <li>- Réactions d'hypersensibilité immédiates ou retardées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Très rares convulsions généralisées</li> <li>- Très rares crampes musculaires</li> </ul>
Acide gadopentétique	<b>MAGNEVIST®</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémolyse : élévation transitoire jusqu'à deux fois la normale supérieure du fer sérique, de la bilirubine libre et de la ferritine (moins de 3% des malades)</li> <li>- Très rares crises convulsives</li> </ul>
Gadobénate de diméglumine	<b>MULTIHANCE®</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tachycardie, fibrillation auriculaire, anomalie de certains examens (ECG, allongement intervalle QT)</li> </ul>
Gadodiamide	<b>OMNISCAN®</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exceptionnellement, convulsions</li> <li>- Altération du goût (sensation de goût métallique transitoire)</li> </ul>
Gadotéridol	<b>PROHANCE®</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modifications transitoires minimales du fer sérique</li> <li>- Altération du goût (sensation de goût métallique transitoire)</li> </ul>
Gadobutrol	<b>GADOVIST®</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rares cas de tachycardie, arrêts cardiaques, collapsus, bronchospasme....</li> </ul>

## 6- Gadolinium et cerveau

- Depuis ces 10 dernières années, série d'articles sur découverte de dépôts de gadolinium dans les tissus cérébraux suite à une exposition répétée aux produits de contraste gadolinés (plusieurs  $\mu\text{g}$  par gramme de tissu cérébral)
- ⇒ Ce qu'on sait :
  - Administrations répétées de PC gadolinés même chez des patients sans IR entraînent l'accumulation de Gadolinium dans le cerveau (étude de l'université de Tokyo : 5 patients et étude de la Mayo clinique : 13 patients)
- ⇒ Ce qu'on suppose :
  - Les dérivés macrocycliques mieux que les linéaires : étude allemande sur 50 patients ayant eut au moins 6 administrations de dérivés macrocycliques versus 50 patients avec dérivés linéaires : ↗ intensité du signal dans le groupe linéaire

## 6- Gadolinium et cerveau

### ⇒ Ce qu'on ne sait pas :

- Le gadolinium retrouvé est sous forme libre ou chélatée
- Les effets cliniques à long terme

### ⇒ Recommandations:

- Réunion de juin 2016 du PRAC (Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) a demandé une revue des données disponibles.
- Les experts préconisent :
  - **N'injecter qu'en cas de nécessité** ( en particulier sujets jeunes et sujets IR)
  - **N'utiliser que les produits macrocycliques**
  - Eviter les IRM injectées de façon trop rapprochées
  - Bien respecter les posologie et attention aux doubles doses

## 6- Gadolinium et cerveau

### ⇒ Décisions :

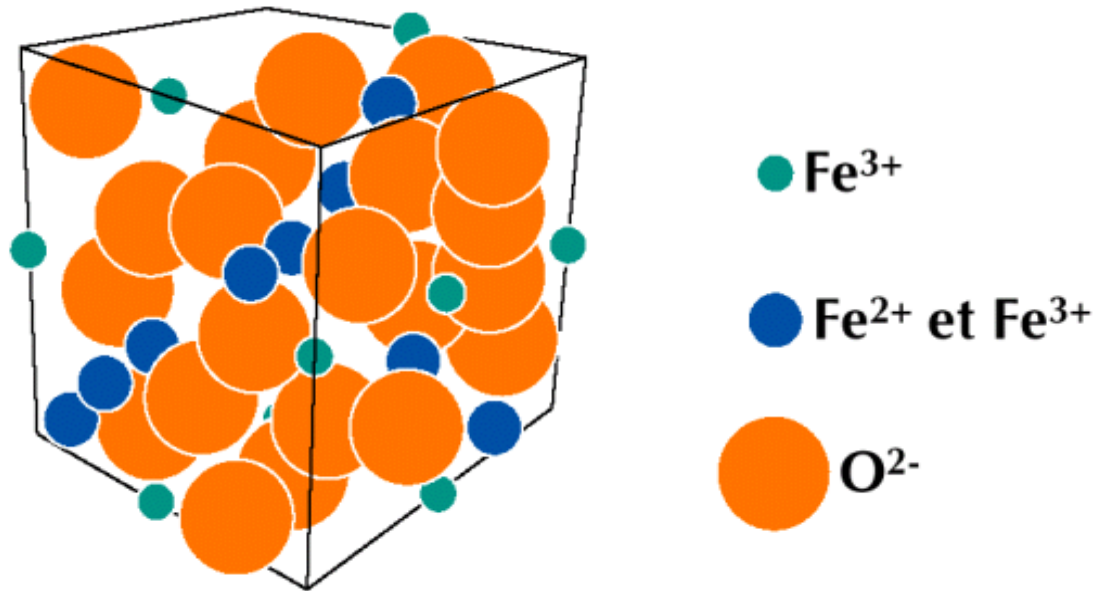
- 3 avril 2017 : suspension de l'AMM de 4 produits de contraste à base de Gadolinium, dont 3 sont commercialisés en France ( mesure de précaution)
  - OMNISCAN
  - MAGNEVIST
  - MULTIHANCE
- 22 août 2017 :
  - Position concernant MULTIHANCE revue « possibilité de son utilisation dans l'imagerie du foie en cas de besoin important de diagnostic »
- Utilisation des produits de type macrocycliques à la dose la plus faible possible et uniquement lorsqu'une imagerie sans contraste n'est pas adaptée.

## II - Les produits de contraste superparamagnétiques

**Aucune molécule dispo sur le  
marché.**



- Complexes à base de cristaux d'oxyde de fer recouverts par un revêtement de silicone ou de dextran



# Les produits superparamagnétiques : mode d'action

---

- Spécifiques d'organes
- Ils créent une inhomogénéité de champ, ce qui induit un déphasage des spins
- Ils agissent préférentiellement en T2 en éteignant le signal des tissus ou des structures qui les contiennent : ce sont des marqueurs négatifs

# Les produits superparamagnétiques

- Deux types de produits en fonction de leur taille :
  - les SPIO (Superparamagnetic Iron Oxide) à tropisme hépatique
  - Les USPIO (Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide) à tropisme ganglionnaire en développement

	Diamètre des particules (nm)	Organe cible
Lumirem <sup>®</sup>	300	Tube digestif
Endorem <sup>®</sup>	150	Foie
Gliavist <sup>®</sup>	80	Foie

# Ferumoxil Lumirem®

- Particule de 300 nm
- Pas d'absorption intestinale : balisage du tube digestif
- 2 voies d'administration :
  - voie orale 600 à 900 ml en 3 prises dans l'heure qui précède l'examen
  - Voie rectale 300 à 600 ml par instillation rectale juste avant l'examen

# Ferumoxydes Endorem®

---

- Particules de 150 nm
- Captation par le système réticulo-endothélial hépatique
- Indiqué dans la détection des lésions tumorales hépatiques
- Posologie : 15  $\mu\text{mol}$  de Fe/kg ou 0.075ml/kg en perfusion lente sur une période d'au moins 30 minute après dilution dans 100 ml de sérum glucosé isotonique à 5%
- Imagerie optimale entre 30 mn et 6 heures après administration

# Ferucarbotran Cliavist®

- Particule de 80 nm , enrobage carboxydextran
- Indiqué dans la détection des lésions focalisées du foie en IRM
- Posologie fonction du poids :
  - Moins de 60 kg : 0.9 ml de solution (0.45 mmol de fer)
  - 60 kg et plus : 1.4 ml de solution (0.7 mmol de fer)
- Le seul injectable en bolus

