

Produits de contraste pour l'Imagerie par Résonance Magnétique

Historique

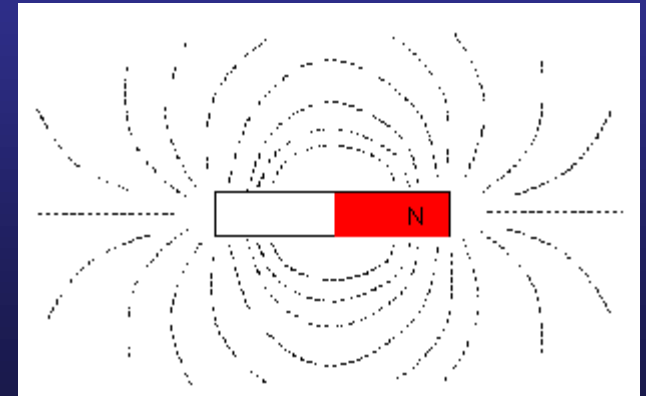
- Phénomène de résonance magnétique nucléaire RMN décrit en 1946 par 2 physiciens américains Bloch et Purcel (prix Nobel de physique en 1952)
- Applications dans le domaine médical (production d'un spectre de RMM, production d'image ou IRM)
- Premiers développements en imagerie par résonance magnétique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

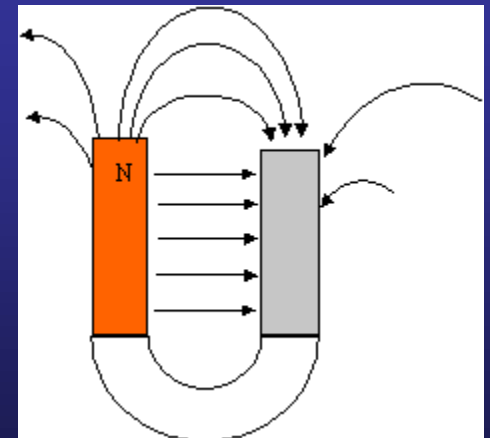
Le magnétisme

- 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

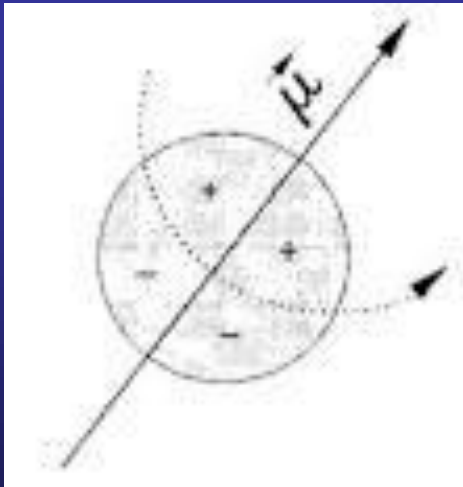
- Le paramagnétisme est la propriété qu'ont certains ions qui possèdent un moment magnétique, comme le gadolinium et certains métaux de transition (fer, manganèse), d'interagir avec les protons environnants
Cette interaction se traduit par une **accélération de la relaxation** (ou un raccourcissement 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
- C'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

L'atome

- 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**

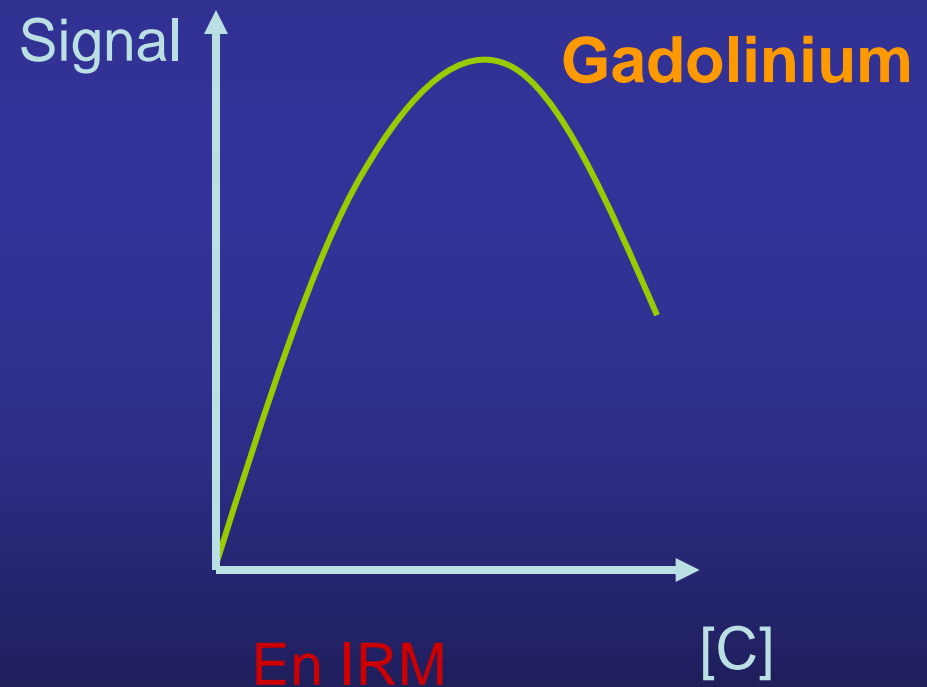
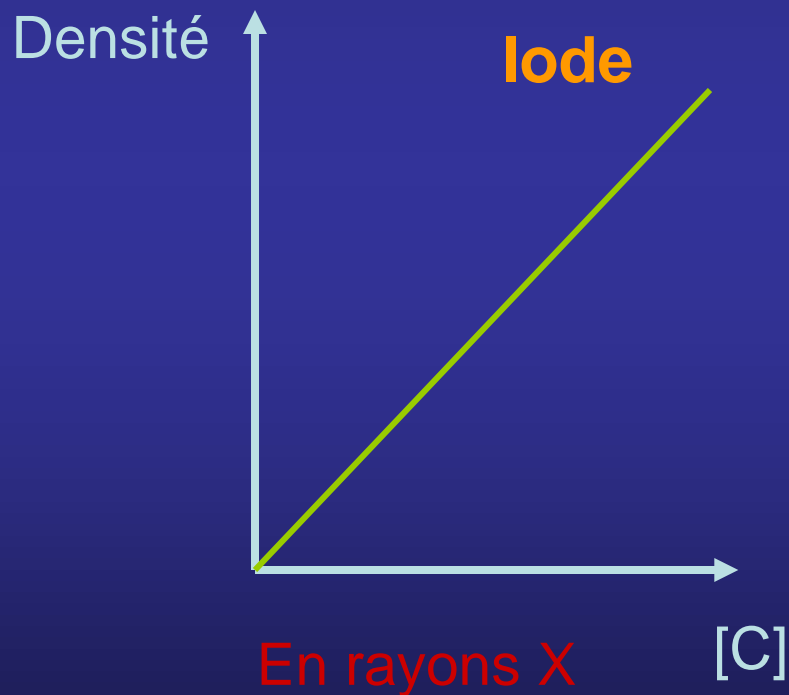
➤ **Rayons X**

- haute énergie
- radiations
- os
- électrons

- produit de contraste :
visualisation du **produit lui-même**

➤ **Action directe**

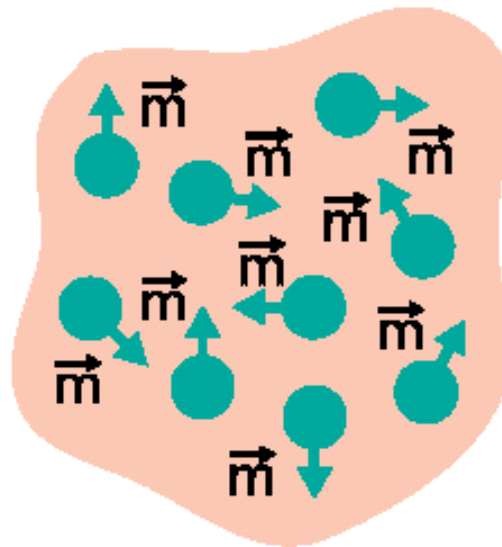
Produits de contraste : relation concentration/efficacité



Principe de l'IRM (1)

En l'absence de champ magnétique

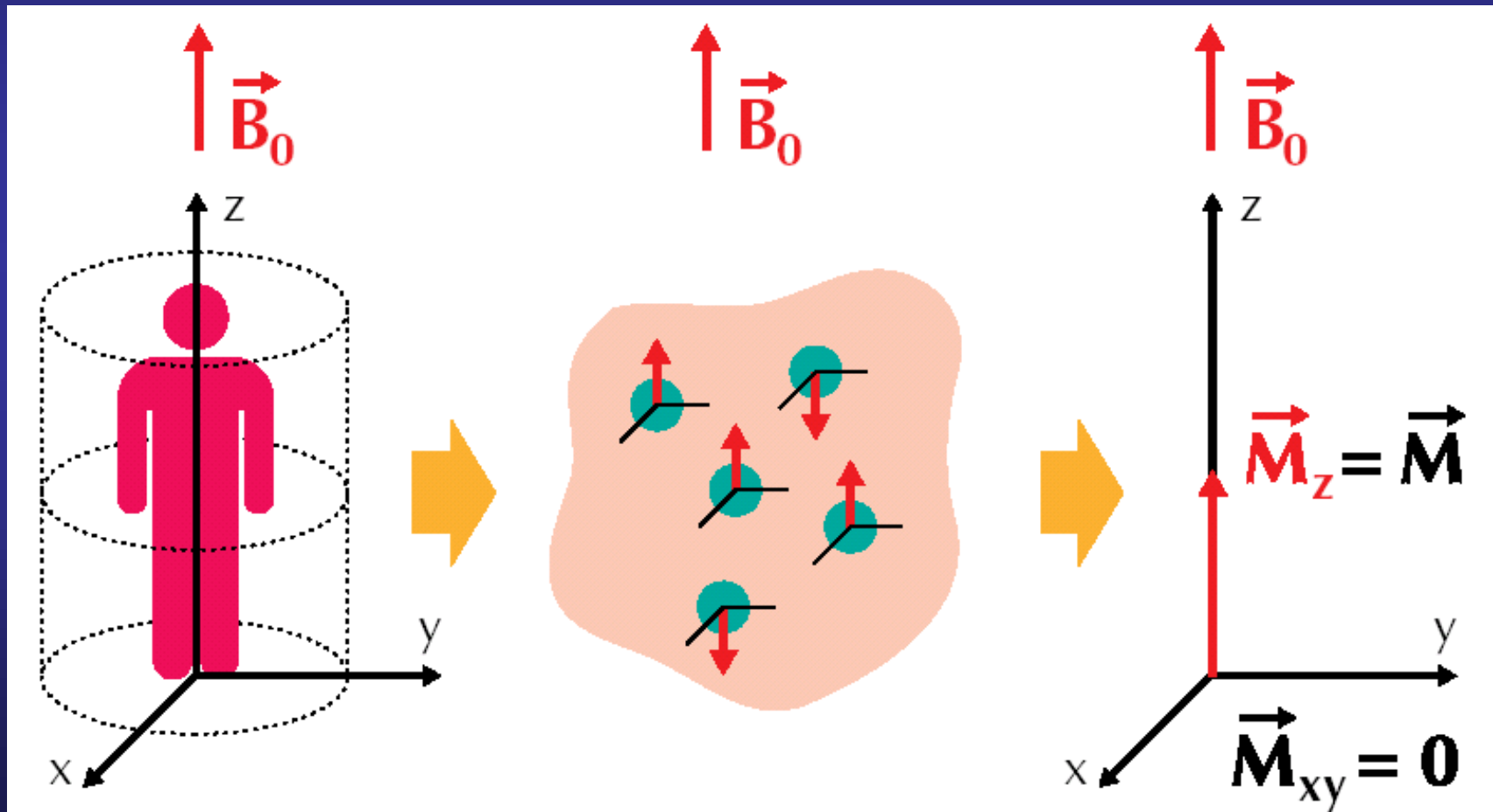
Échantillon



$$\vec{M} = 0$$

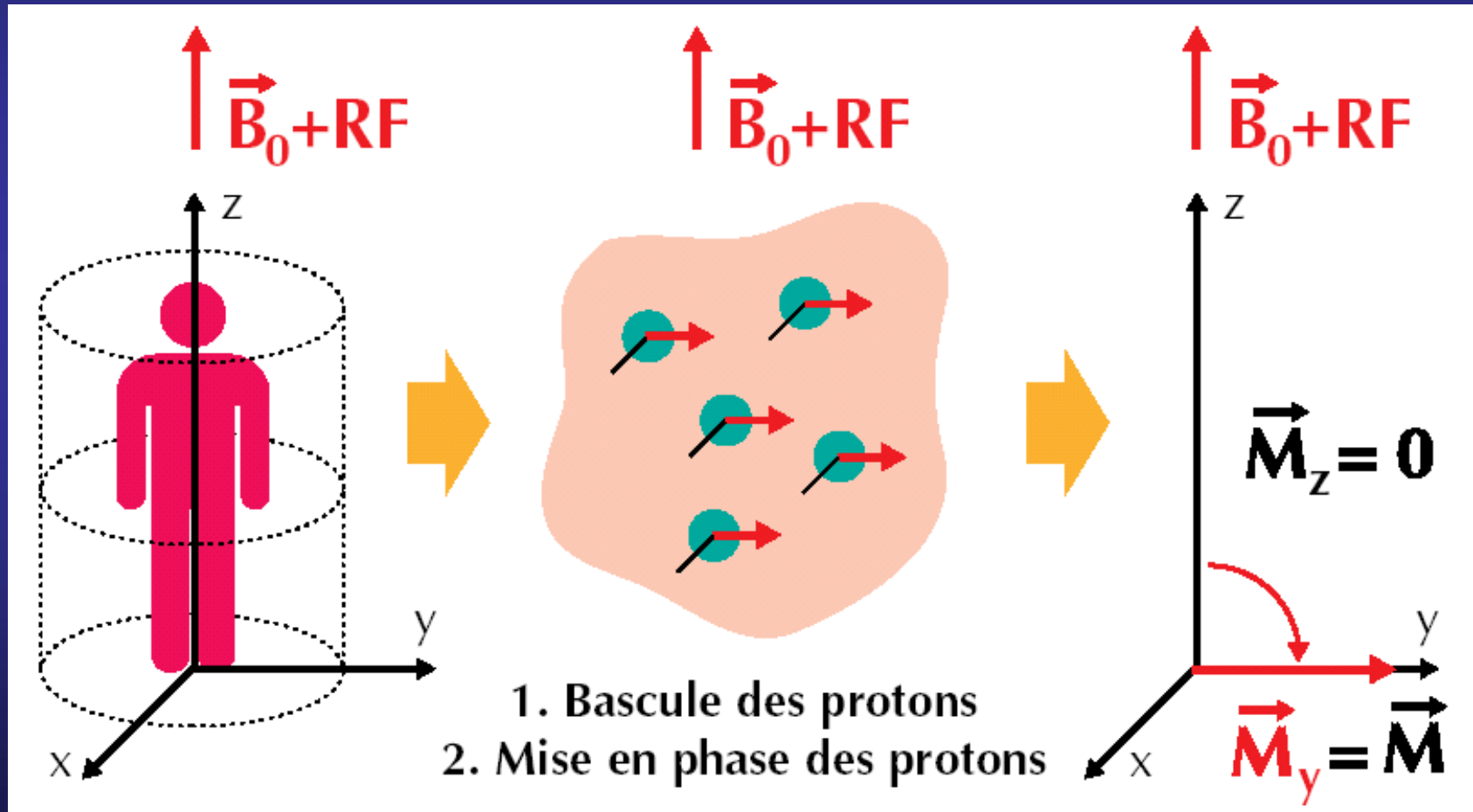
Principe de l'IRM (2)

En présence du champ principal \vec{B}_0



Principe de l'IRM (3)

Effet de l'onde de radiofréquence RF



Principe de l'IRM (4)

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

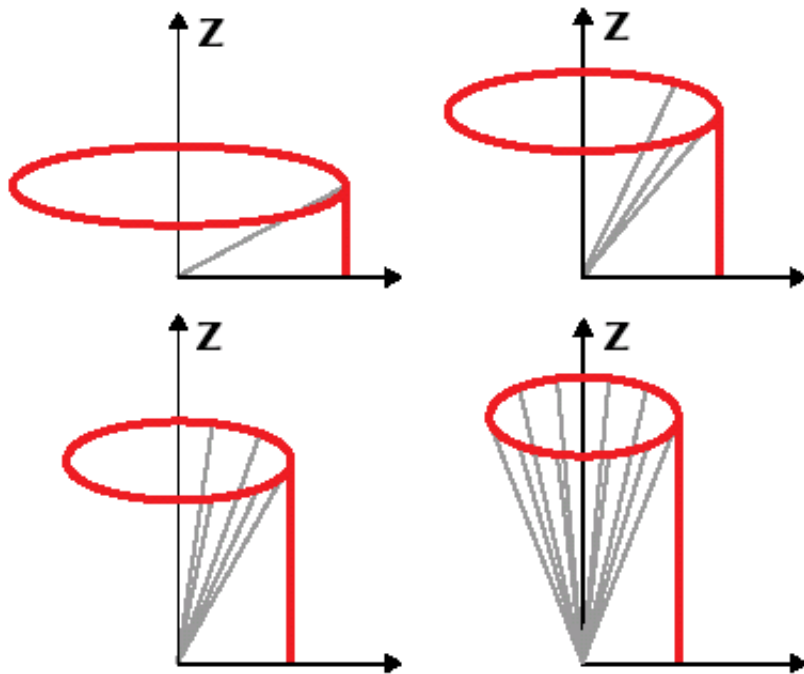
➤ Relaxation
transversale T2 (spin
– spin)

➤ **Déphasage** des
protons

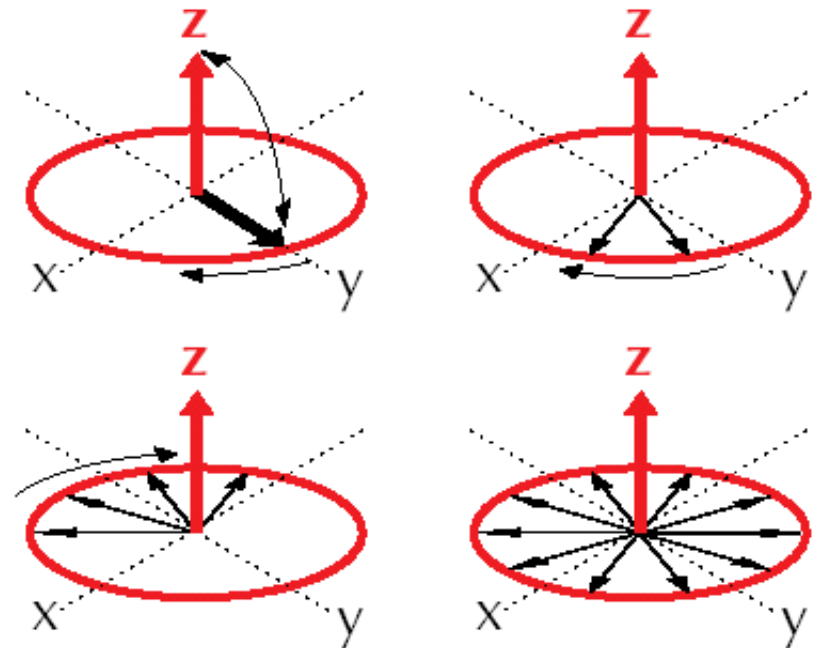
➤ **Disparition du
signal** dans xOy

Relaxation des protons (1)

Relaxation T1 : spin - réseau



Relaxation T2 : spin - spin



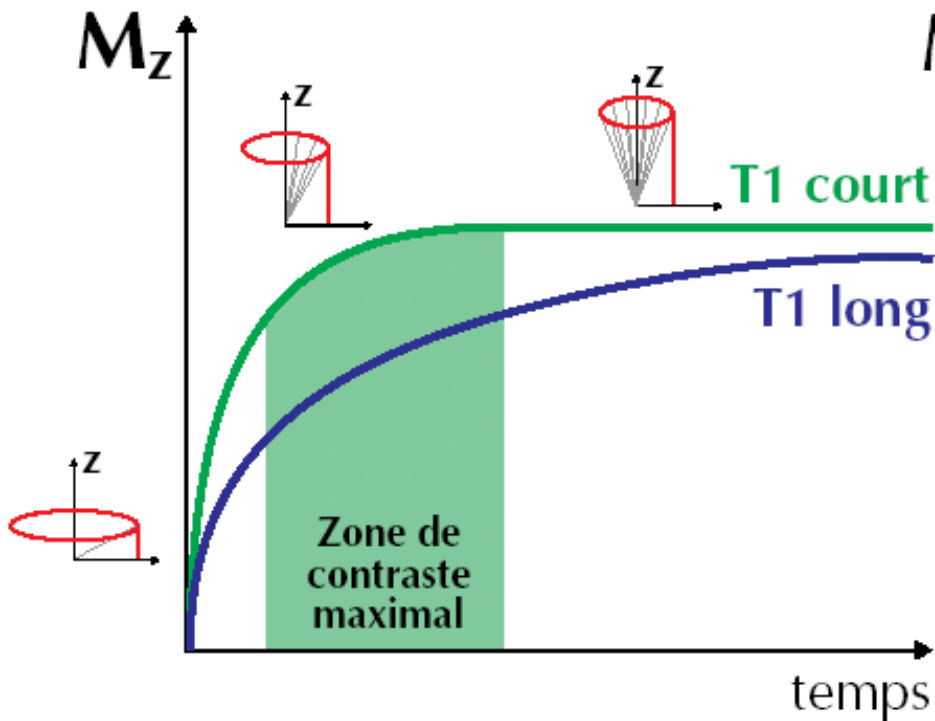
Les protons en précession retournent à l'état d'équilibre

Repousse de la magnétisation selon z

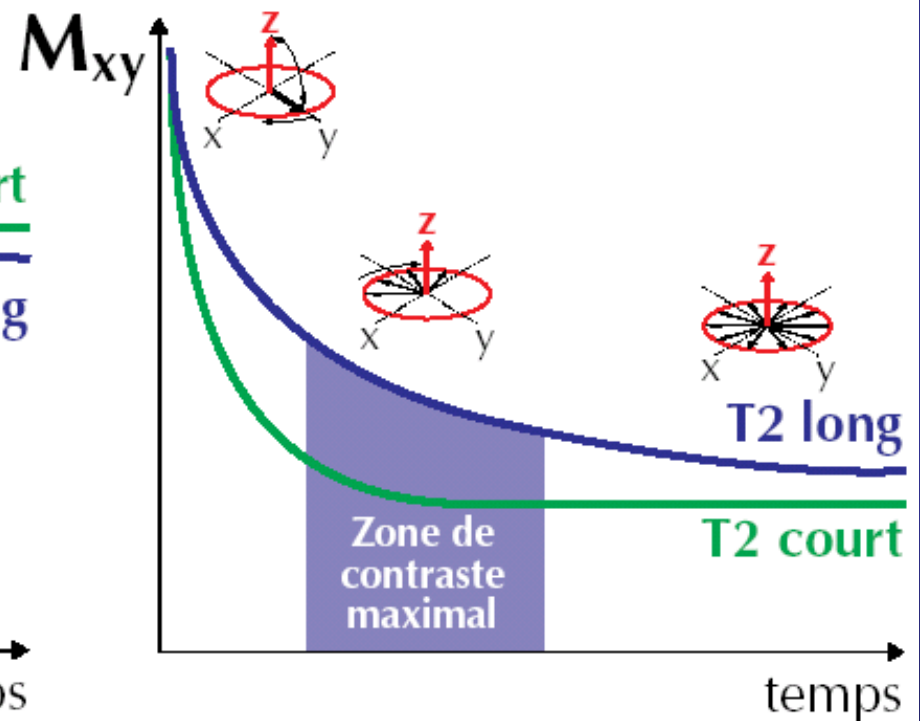
Déphasage des protons dans le plan xOy

Relaxation des protons (2)

Relaxation T1



Relaxation T2



Courbes obtenues après une bascule des protons de 90°

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

- **Les produits paramagnétiques** (chélates de gadolinium ou de manganèse)
 - ❖ Produits non spécifiques d'organe
 - ❖ Produits à indication spécifique
 - ❖ Produits spécifiques d'organes

- **Les produits superparamagnétiques** (dérivés de l'oxyde de fer)
 - ❖ Spécifiques d'organes

Relation structure activité

- Les produits de contraste vont accélérer les temps de relaxation du proton.
- 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

Les produits de contraste paramagnétiques non spécifiques

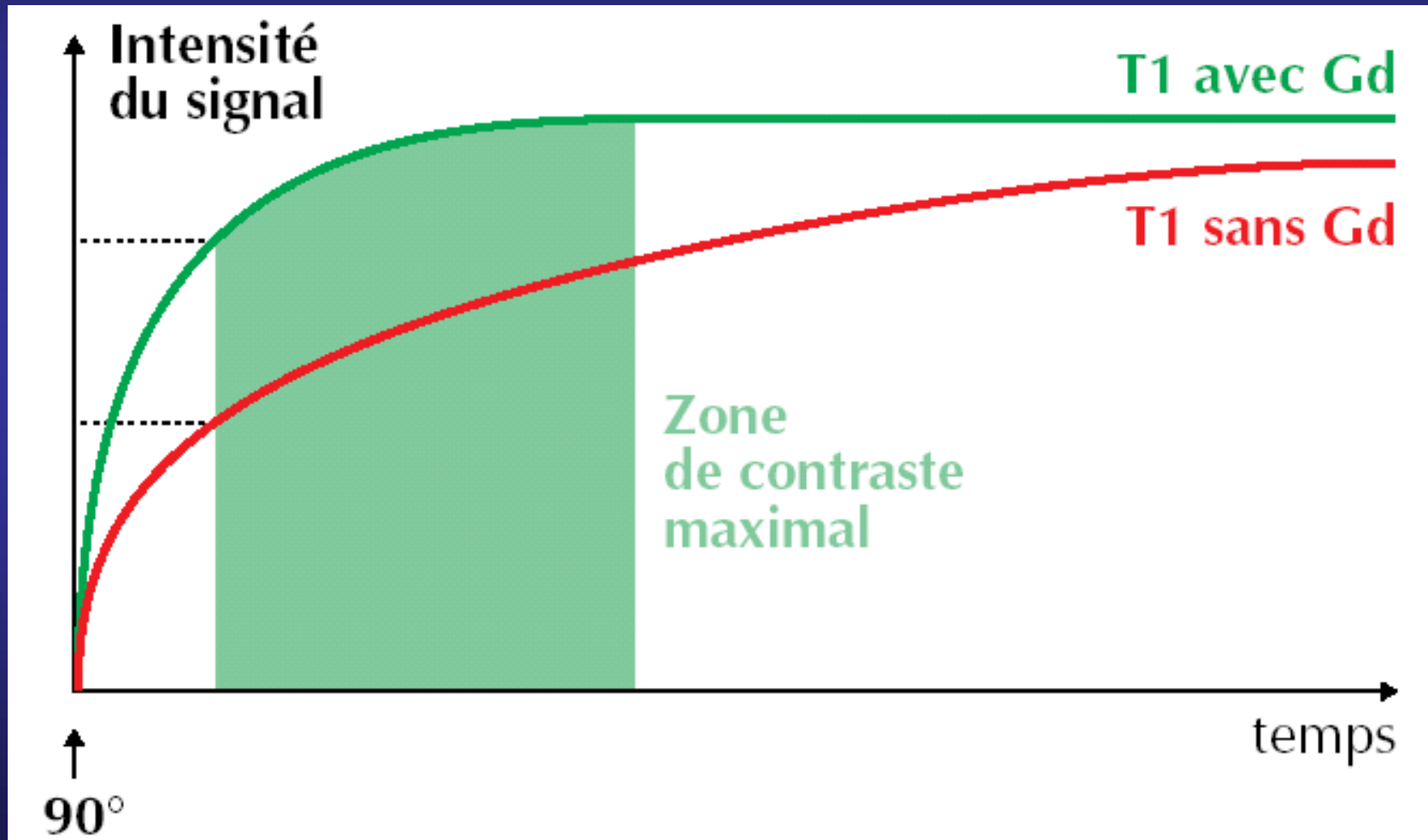
Les produits paramagnétiques non spécifiques : mode d'action

- 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 ²⁺	↑	↑	-	-	-		2/2
Cr ³⁺	↑	↑	↑	-	-		3/2
Mn ²⁺	↑	↑	↑	↑	↑		5/2
Fe ³⁺	↑	↑	↑	↑	↑		5/2
Fe ²⁺	↑↓	↑	↑	↑	↑		4/2
Co ²⁺	↑↓	↑↓	↑	↑	↑		3/2
Ni ²⁺	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑		2/2
Cu ²⁺	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑		1/2
Gd ³⁺	↑	↑	↑	↑	↑	↑ ↑	7/2

Effet du gadolinium sur le temps de relaxation T1



Les produits paramagnétiques non spécifiques : Le gadolinium

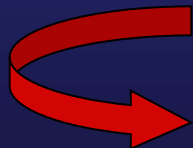
- Famille des lanthanides ou terres rares
- Répartition universelle dans l'écorce terrestre mais très dispersée
- Extrait des minerais d'uranium (Canada, Floride)
- 7 électrons célibataires : moment magnétique élevé

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											Al	Si	P	S	Cl	Ar
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**

- 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)

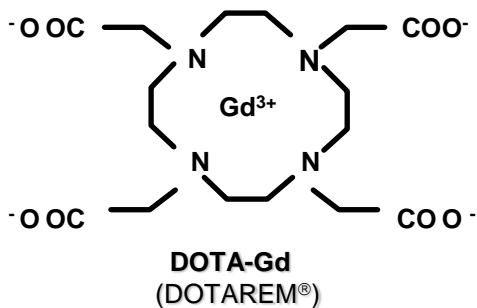
➤ Caractère ionique ou non

- ❖ Influence sur l'osmolalité et sur la stabilité des complexes

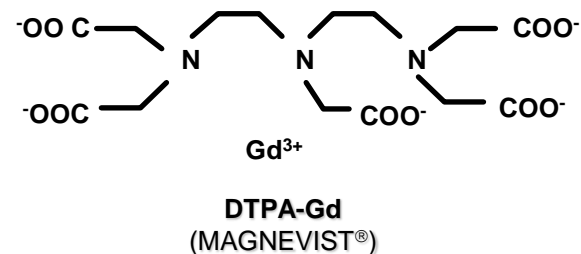
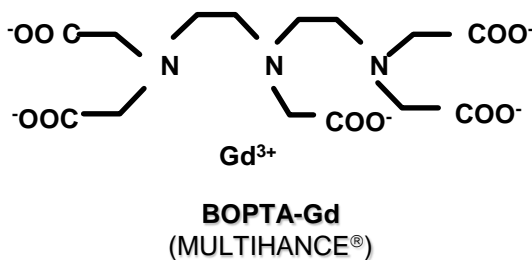
➤ Osmolalité élevée (630 à 1970 mOsm/kg d'H₂O) mais volumes injectés faibles donc faible modification de l'osmolalité plasmatique

IONIQUE

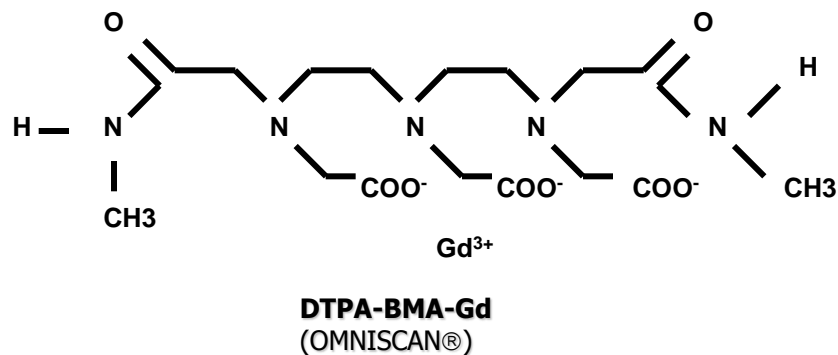
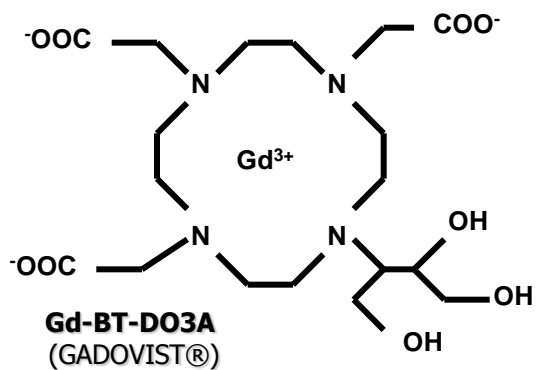
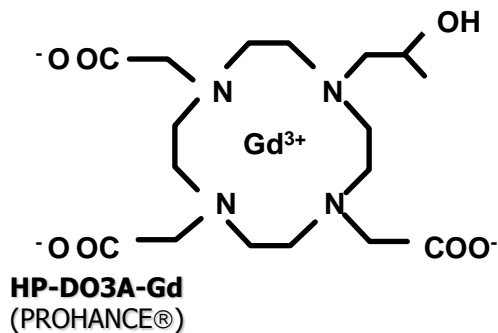
MACROCYCLIQUES



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	Ionicité
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.

Demi-vie dans HCl 0,1 M

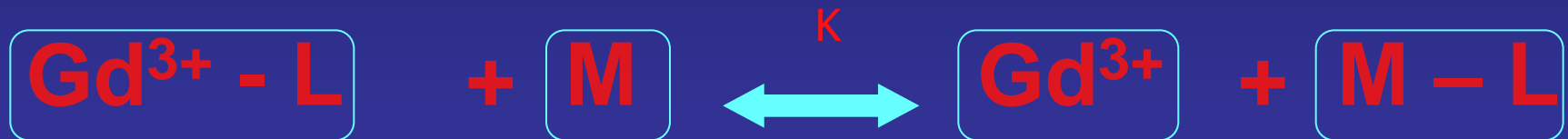
Dotarem®	Prohance®	Magnevist®	Omniscan®
> 1 mois	3 heures	10 mn	≈ 30 s

(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 et
- Gd^{3+} a l'état libre toxique

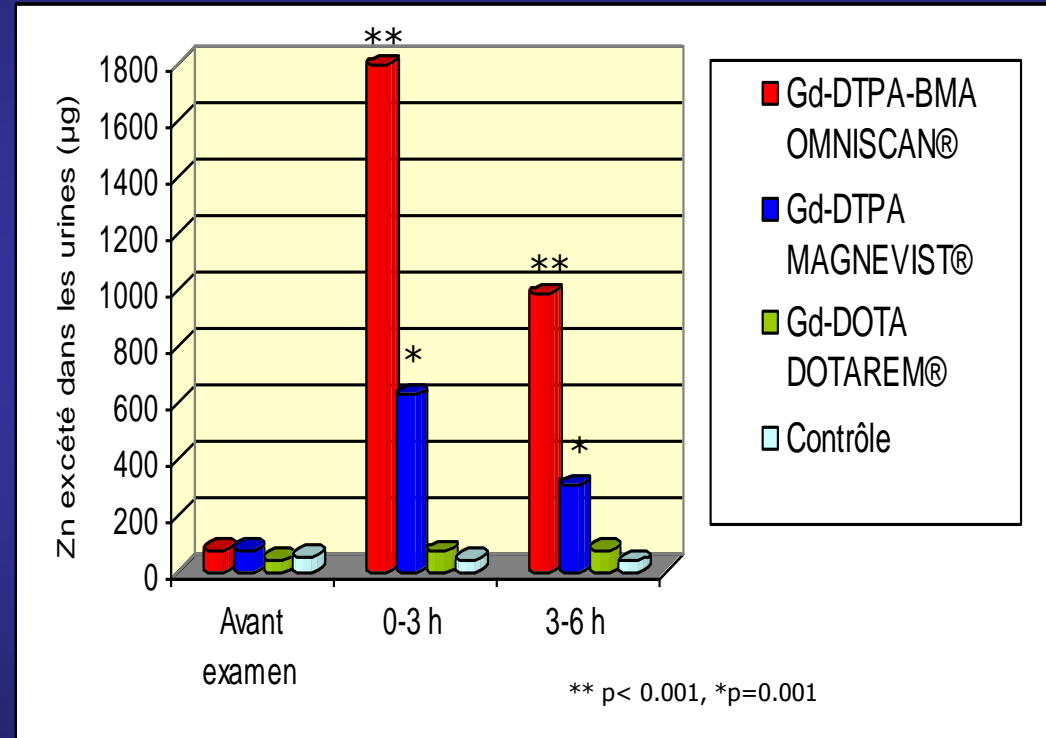
Conséquences sur la formulation des solutions commercialisées

	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.



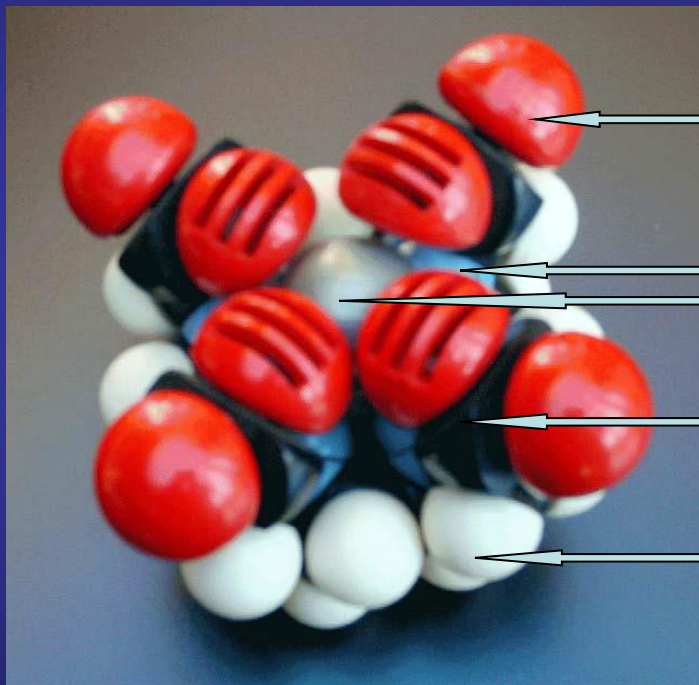
Le phénomène de transmétallation semble plus probable avec les chélates linéaires

Etude in vivo : fausses hypocalcémies

Martin R Prince & Coll, Radiology (2003) 227 : 639-646

- Objectif : évaluer la prévalence de fausses hypocalcémies après administration de produits de contraste à base de gadolinium
- Etude réalisée sur 1049 patients bénéficiant d'une IRM avec injection
- Dosage du calcium sérique par méthode colorimétrique utilisant de l'ortho-crésol-phtaléine (OCP)
- Avec Gd-DTPA-BMA (OMNISCAN®) et Gd-DTPA-BMEA (OPTIMARK®) : 42 cas de fausses hypocalcémies par formation d'un complexe entre Gd^{3+} et l'OCP.
- Prévalence augmentée chez les patients insuffisant rénaux
- Précautions d'emploi pour certaines molécules.

Modélisation d'un complexe de structure macrocyclique



Oxygène

Azote

Gadolinium

Carbone

Hydrogène

Ex : Dotarem ®

Pharmacocinétique (1)

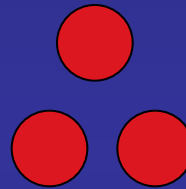
Voie IV stricte



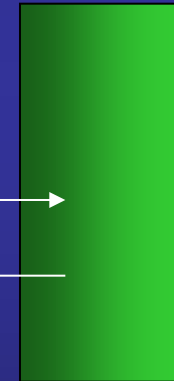
PLASMA



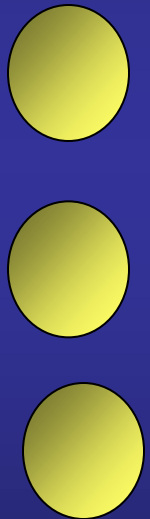
CELLULES
SANGUINES



INTERSTITIUM



CELLULES



URINES



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	DOTAREM®	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
Acide gadopentétique	MAGNEVIST®	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 (SCHERING)
Gadobénate de diméglumine	MULTIHANCE®	Solution injectable IV 0,5 mmol/ml Flacon de 5, 10, 15 et 20 ml	BRACCO
Gadodiamide	OMNISCAN®	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
Gadotéridol	PROHANCE®	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	GADOVIST®	Solution injectable IV 1 mmol/ml Seringue pré-remplie de 7,5 et 15 ml	BAYER (SCHERING)

Indications

DCI	Nom de spécialité	Indications	
Acide gadotérique	DOTAREM®	Détection des : Pathologies cérébrales et médullaires Pathologies du rachis Autres pathologies du corps entier dont angiographie	Adultes Enfants Nourrissons
Acide gadopentétique	MAGNEVIST®	Détection des : Pathologies cérébrales et médullaires Pathologies du rachis Autres pathologies du corps entier dont angiographie	Adultes Enfants Nourrissons
Gadobénate de diméglumine	MULTIHANCE®	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	OMNISCAN®	Détection des : Pathologies cérébrales et médullaires Pathologies du rachis Autres pathologies du corps entier dont angiographie	Adultes Enfants Nourrissons
Gadotéridol	PROHANCE®	Détection des : Pathologies cérébrales et médullaires Pathologies du rachis Autres pathologies du corps entier	Adultes Enfants
Gadobutrol	GADOVIST®	IRM des territoires crâniens et rachidiens IRM du foie et des reins Angiographie, par résonance magnétique (ARM)	Adultes de plus de 18 ans Pédiatrie en cours

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/irradiante 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

Intérêt

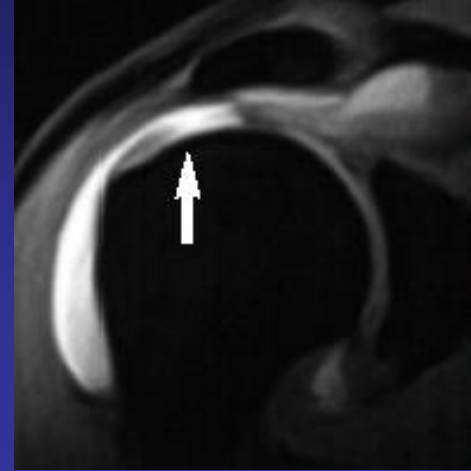
- Permettent
 - ❖ une distension de la cavité articulaire
 - ❖ Une séparation des différentes structures articulaires
 - ❖ Une meilleure délimitation de ces structures

- **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



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, cf. RCP des deux produits)

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

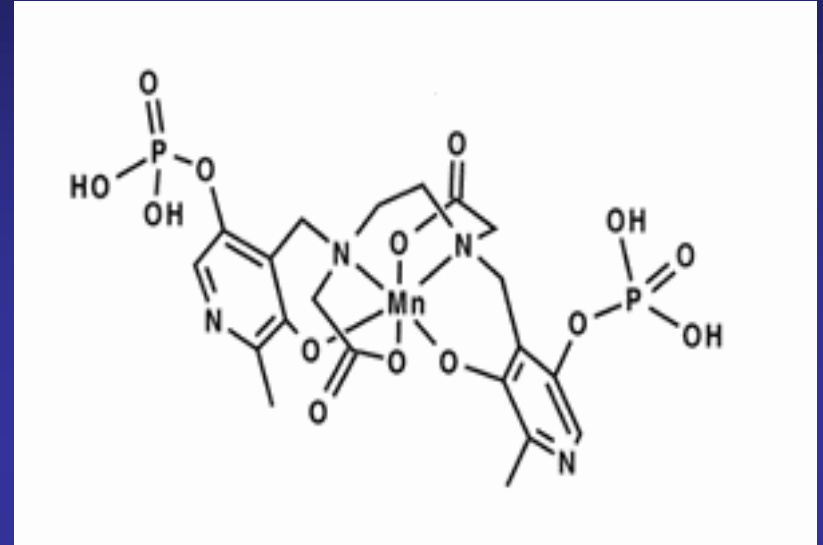
Contre-indications et précautions d'emploi

- 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)

Les produits de contraste paramagnétiques spécifiques d'organes

Mangafodopir TESLASCAN® (1)

- Chélate formé d'un ligand (fodipir) et d'un atome de manganèse
- Indications :
 - ❖ détection des lésions hépatiques de pathologie métastatique et hépatocellulaire
 - ❖ complément en IRM pour aider à la détection des lésions focales pancréatiques



Mangafodopir TESLASCAN[®] (2)

➤ 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 ?

*dose clinique : 0,2 ml/kg (IRM) ou 2 ml/kg (PCI)

**si répartition instantanée dans l'eau extracellulaire

	Osmolalité (mOsm/kg)	Charge osmotique* (mOsm)	 osmolalité plasmatique** (mOsm/kg)
Gd-DTPA 0,5 M	1940	27,0	1,5
Gd-DOTA 0,5 M	1350	18,9	1,1
Gd-DTPA-BMA 0,5 M	789	11,0	0,6
Gd-HPDO ₃ A 0,5 M	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)
 - 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	DOTAREM®	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements) - Céphalées, vertiges - Chaleur, douleur et érythème au point d'injection - Réactions d'hypersensibilité immédiates ou retardées 	<ul style="list-style-type: none"> - Très rares convulsions généralisées - Très rares crampes musculaires
Acide gadopentétique	MAGNEVIST®		<ul style="list-style-type: none"> - 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) - Très rares crises convulsives
Gadobénate de diméglumine	MULTIHANCE®		<ul style="list-style-type: none"> - Tachycardie, fibrillation auriculaire, anomalie de certains examens (ECG, allongement intervalle QT)
Gadodiamide	OMNISCAN®		<ul style="list-style-type: none"> - Exceptionnellement, convulsions - Altération du goût (sensation de goût métallique transitoire)
Gadotéridol	PROHANCE®		<ul style="list-style-type: none"> - Modifications transitoires minimales du fer sérique - Altération du goût (sensation de goût métallique transitoire)
Gadobutrol	GADOVIST®		<ul style="list-style-type: none"> - Rares cas de tachycardie, arrêts cardiaques, collapsus, bronchospasme....

6- Gadolinium et cerveau

- ❖ Depuis ces 3 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 μg 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

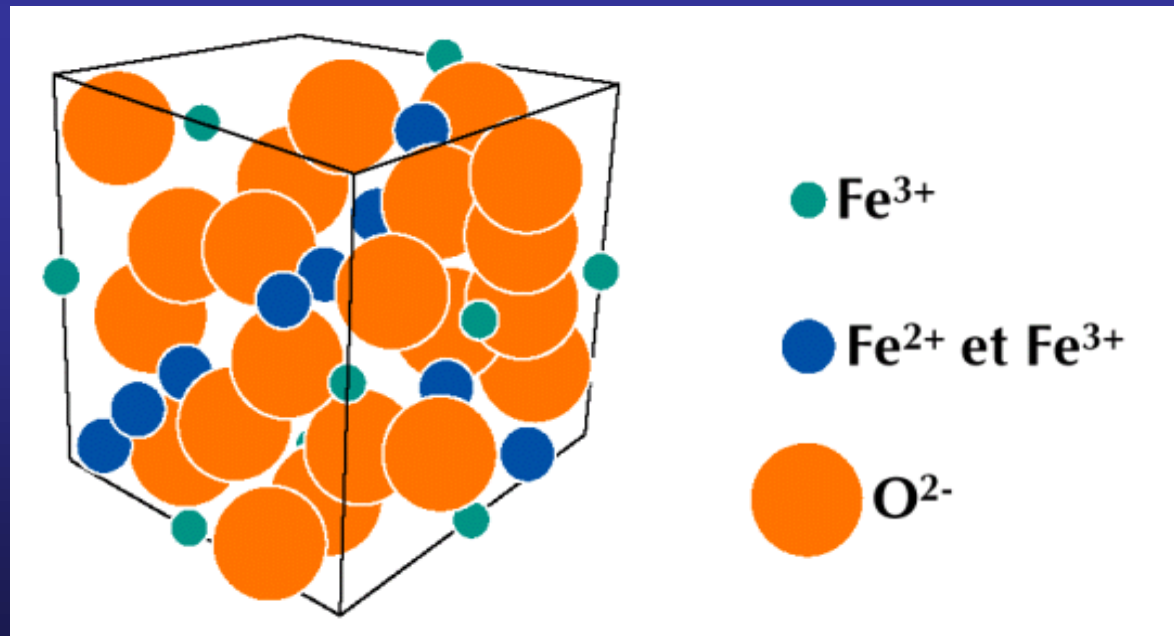
⇒ Recommandations:

- 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

Les produits de contraste superparamagnétiques

Structure

- 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 [®]	300	Tube digestif
Endorem [®]	150	Foie
Cliavist [®]	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 μmol 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