

## ***Produits de contraste en IRM et Fibrose systémique néphrogénique (FSN)***



***Caroline SELLAL***

***Ateliers d'IRM 2012***

***Radiologie Brabois Adultes***

***CHU NANCY***

# 1. Caractérisation des produits de contraste

## 1. CONTRASTE

- ✓ **agents T1** augmentant le contraste en T1 : agent de contraste positif  
*Agents paramagnétiques : gadolinium*
- ✓ **agents T2** augmentant le contraste en T2 : agent de contraste négatif  
*Agents superparamagnétiques - Agents de susceptibilité magnétique*

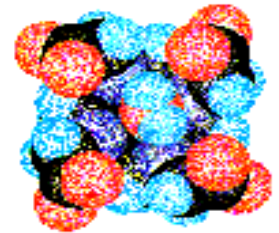
## 2. BIODISTRIBUTION

- ✓ non spécifiques, espace extracellulaire
  - ✓ *Chélates de Gadolinium « classiques »*
- ✓ spécifiques : organes cibles : captation par le système réticulo-endothélial, les hépatocytes, ... donnent une information sur la nature du tissu rehaussé
  - ✓ *Produits de contrastes hépatospécifiques*
  - ✓ *Effet T1 (ex: Multihance®) ou effet T2 (Endorem®)*

# 1. Caractérisation des produits de contraste

## 1.1 Agents de contraste Paramagnétiques

- **Agents T1** : ↓ du temps de relaxation T1 → ↑ du contraste en T1 (= positifs)
- Utilisent atomes au moment magnétique électronique très élevé, car porteurs de *nombreux électrons non appariés* :
  - métaux de transition (Chrome, Manganèse, Fer)
  - lanthanides (Gadolinium, Dysprosium)
- Commercialisé : ion Gadolinium ( $Gd^{3+}$ ): effet paramagnétique le plus important car le plus grand nombre d'électrons non appariés (7)
- Toxiques à l'état libre et doivent être chélatés

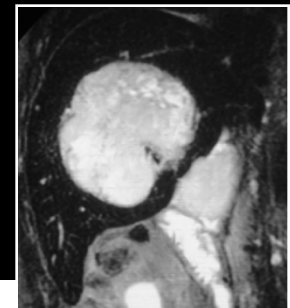


**DOTA Gd**

# 1. Caractérisation des produits de contraste

## 1.2 Agents de contraste Super-paramagnétiques

- Agents particuliers : composés de ferrites (particules composites dont la dégradation conduit aux formes paramagnétiques du fer)
- Capture par le système réticulo-endothélial (SRE) au niveau du foie, de la rate, des ganglions et de la moelle osseuse
- Donc non plus extra-cellulaire, mais marqueur du SRE : imagerie hépatique +++ : prise de contraste du foie sain dont le signal chute, lésions tumorales en hypersignal
- Pas d'élimination rénale



**SPIO** *SuperParamagnetic Iron Oxyde*

**USPIO** *Ultrasmall SuperParamagnetic Iron Oxyde*

## 2. Classification pharmacocinétique

- ✓ Cinétique similaire aux PC iodés hydrosolubles : diffusion dans l'espace extracellulaire puis interstitiel
  - ✓ Cinétique extracellulaire aux PC iodés hydrosolubles : diffusion dans l'espace extracellulaire puis interstitiel
  - ✓ Cinétique extracellulaire aux PC iodés hydrosolubles : diffusion dans l'espace extracellulaire puis interstitiel
- vasculaire (injection IV) puis interstitiel

- ✓ Hyperosmolaires

### 2 groupes :

- DOTAREM® Guerbet, ionique
- DOTAREM® Guerbet, ionique
- PROHANCE® Bracco, non ionique

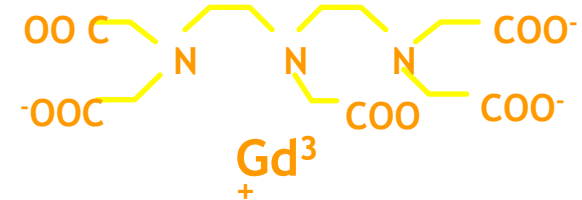
- MULTIHANCE® Bracco, ionique
- MULTIHANCE® Bracco, ionique
- VASOVIST® Bayer Schering
- PRIMOVIST® Bayer Schering

- MAGNEVIST® (Gd-DTPA gadopentetate diméglumine) Bayer Schering, ionique
- MAGNEVIST® (Gd-DTPA gadopentetate diméglumine) Bayer Schering, ionique
- OMNISCAN® (Gd-DTPA-BMA gadodiamide) GE, non ionique
- OMNISCAN® (Gd-DTPA-BMA gadodiamide) GE, non ionique

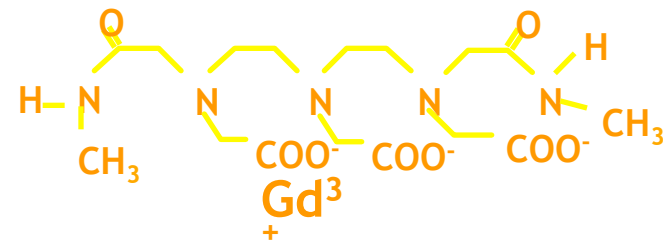
**Injection en bolus (injecteur)**  
**0,2 mmol/kg**  
**15-20 mL**

Stabilité

**Gd-DTPA**  
**(MAGNEVIST)**

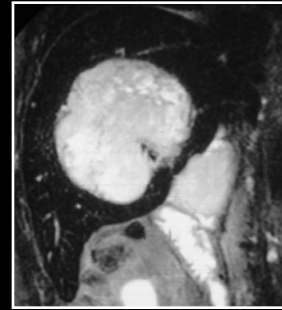


**Gd-DTPA-BMA**  
**(OMNISCAN)**



## 2. Classification pharmacocinétique

### 2. Agents spécifiques

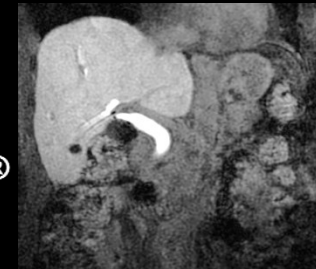


#### • FOIE

- ✓ agents du système réticulo-endothélial : **ENDOREM®**, **FERIDEX®**, **CLIAVIST®**
- ✓ agents hépato-biliaires :
  - (chélates de manganèse : Mn-DPDP: **TESLASCAN®**-n'est plus commercialisé)
  - Chélates de gadolinium : Gd-BOPTA: **MULTIHANCE®**

#### • VASCULAIRE

- ✓ (agents extra-cellulaires : chélates de Gd), **MULTIHANCE®**
- ✓ agents à rémanence vasculaire : **VASOVIST®**



#### • GANGLIONS

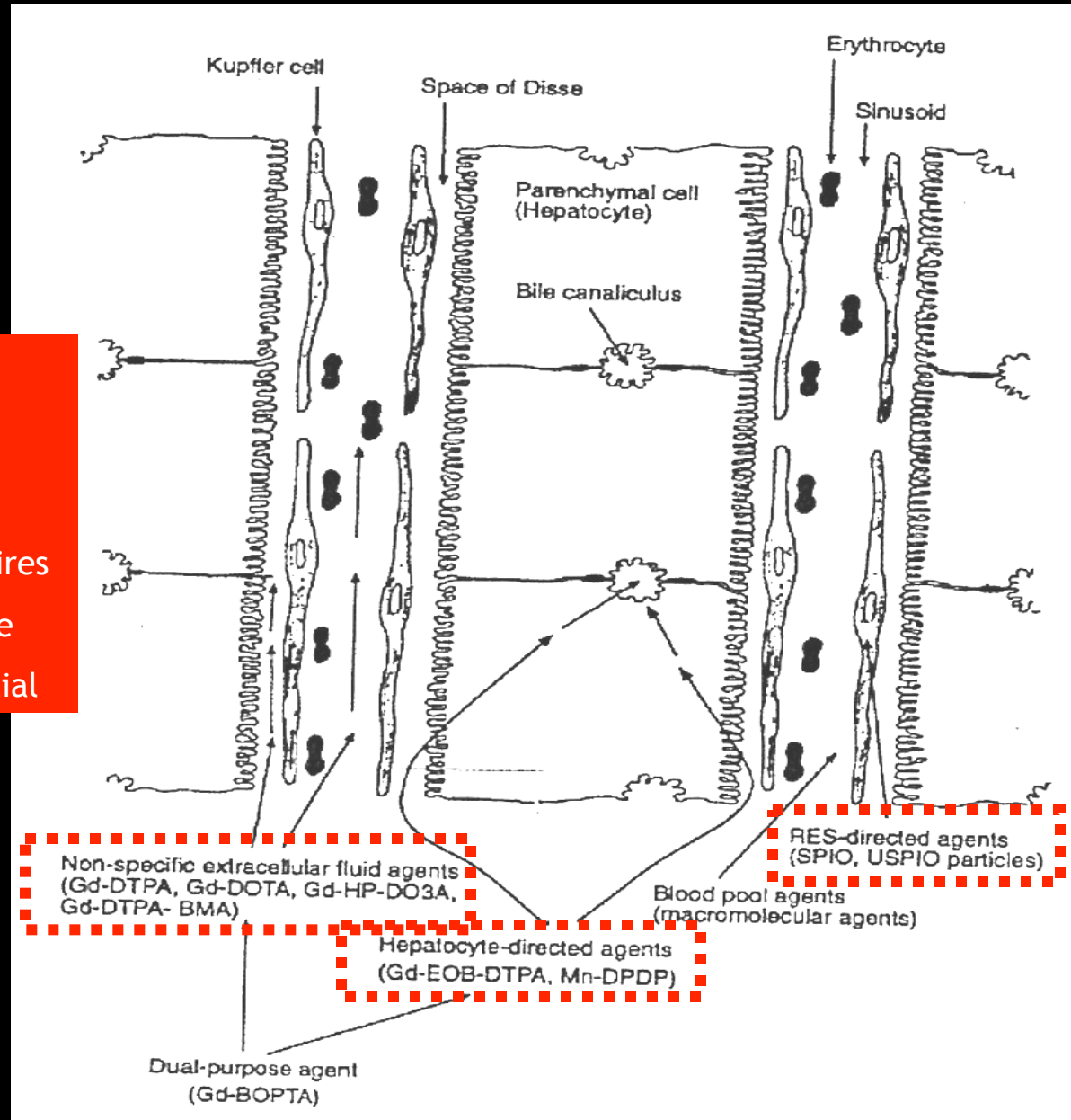
- ✓ agents du système réticulo-endothélial : **SINEREM®** (AMI 227)

- BALISAGE DU TUBE DIGESTIF : **ABDOSCAN®**, jus de fruits, eau, ...

### 3. Imagerie hépato-biliaire

#### 3 possibilités :

- Agents non spécifiques extra-cellulaires
- Agents à métabolisme hépato-biliaire
- Agents du système réticulo-endothélial

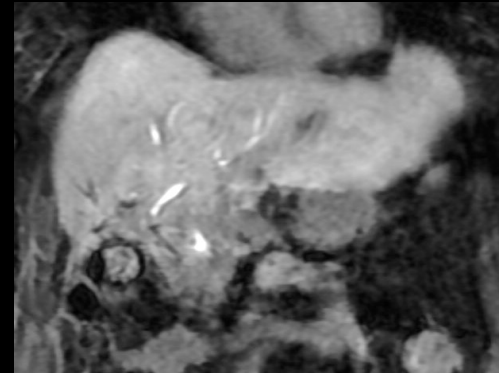


# 3. Imagerie hépato-biliaire

## 1. Agents hépato-biliaires

### Chélate de Gadolinium **MULTIHANCE**® (Gd-BOPTA)

- ✓ Effet de contraste positif (agent T1)
- ✓ Haute relaxivité
- ✓ Elimination rénale et biliaire
- ✓ Double distribution :



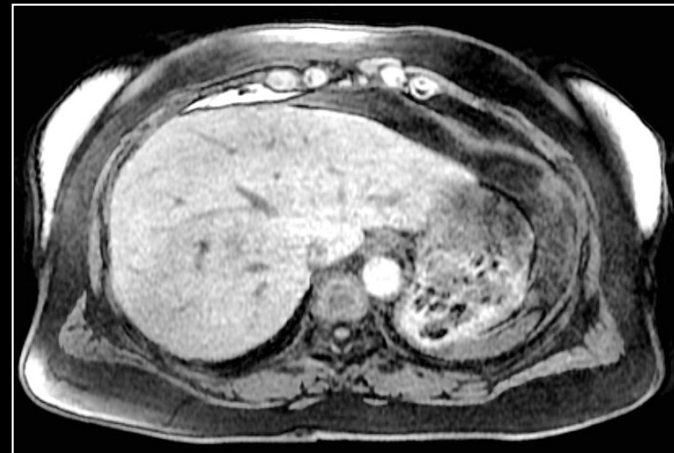
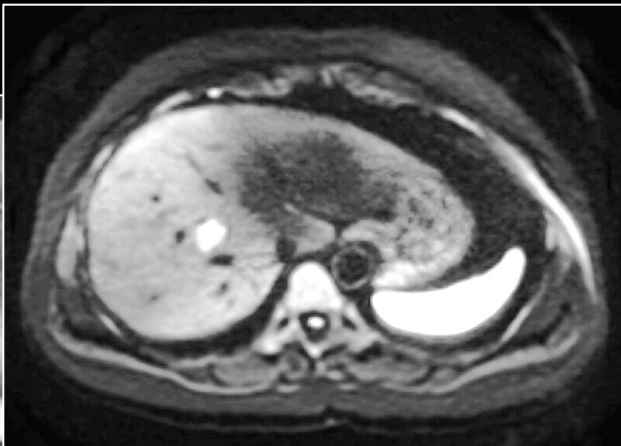
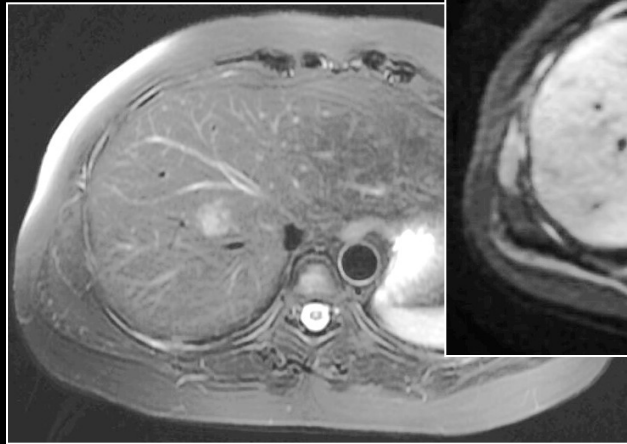
Espace  
Extracellulaire

Captation d'une fraction  
par les hépatocytes normaux 4 %

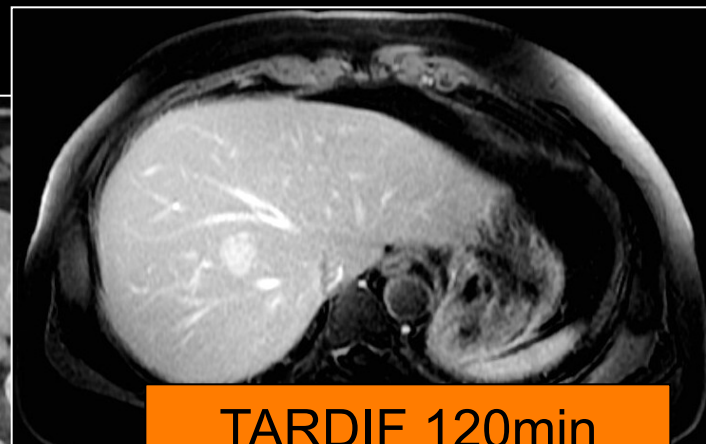
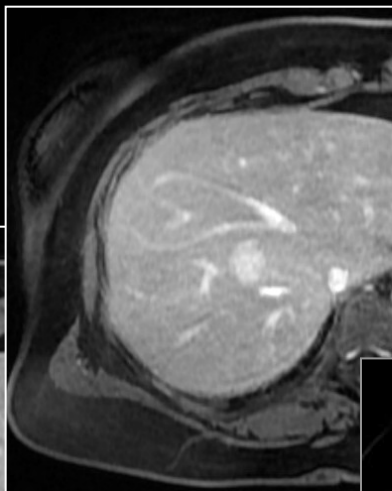
- ✓ Double intérêt :

*Imagerie dynamique*  
caractérisation lésionnelle

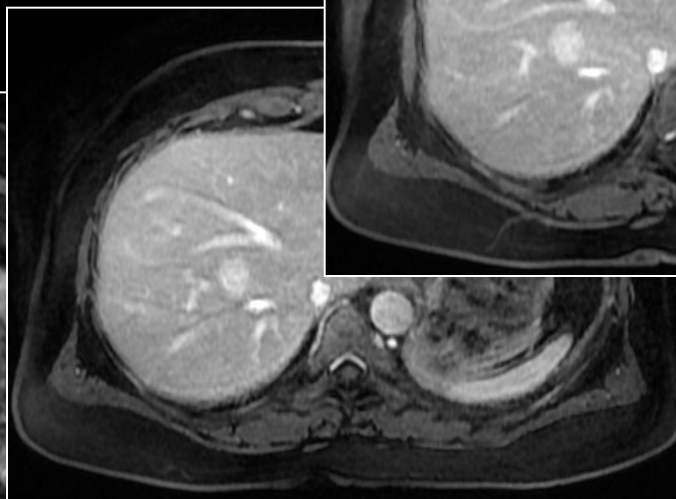
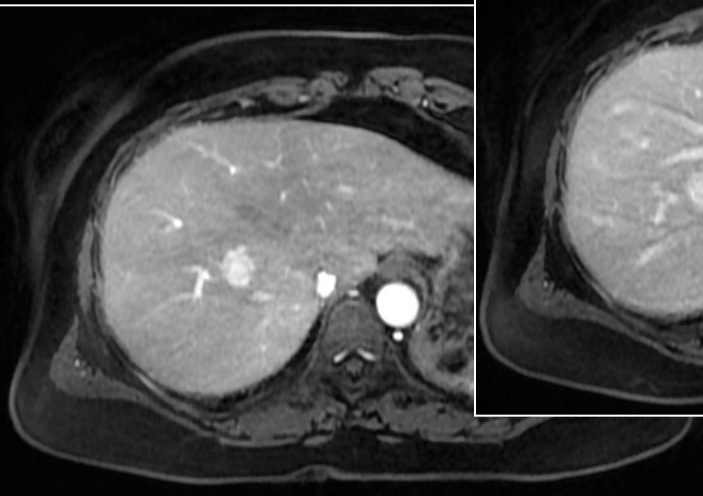
*Imagerie spécifique*  
hépatique aux temps tardifs  
(40 à 120 min)



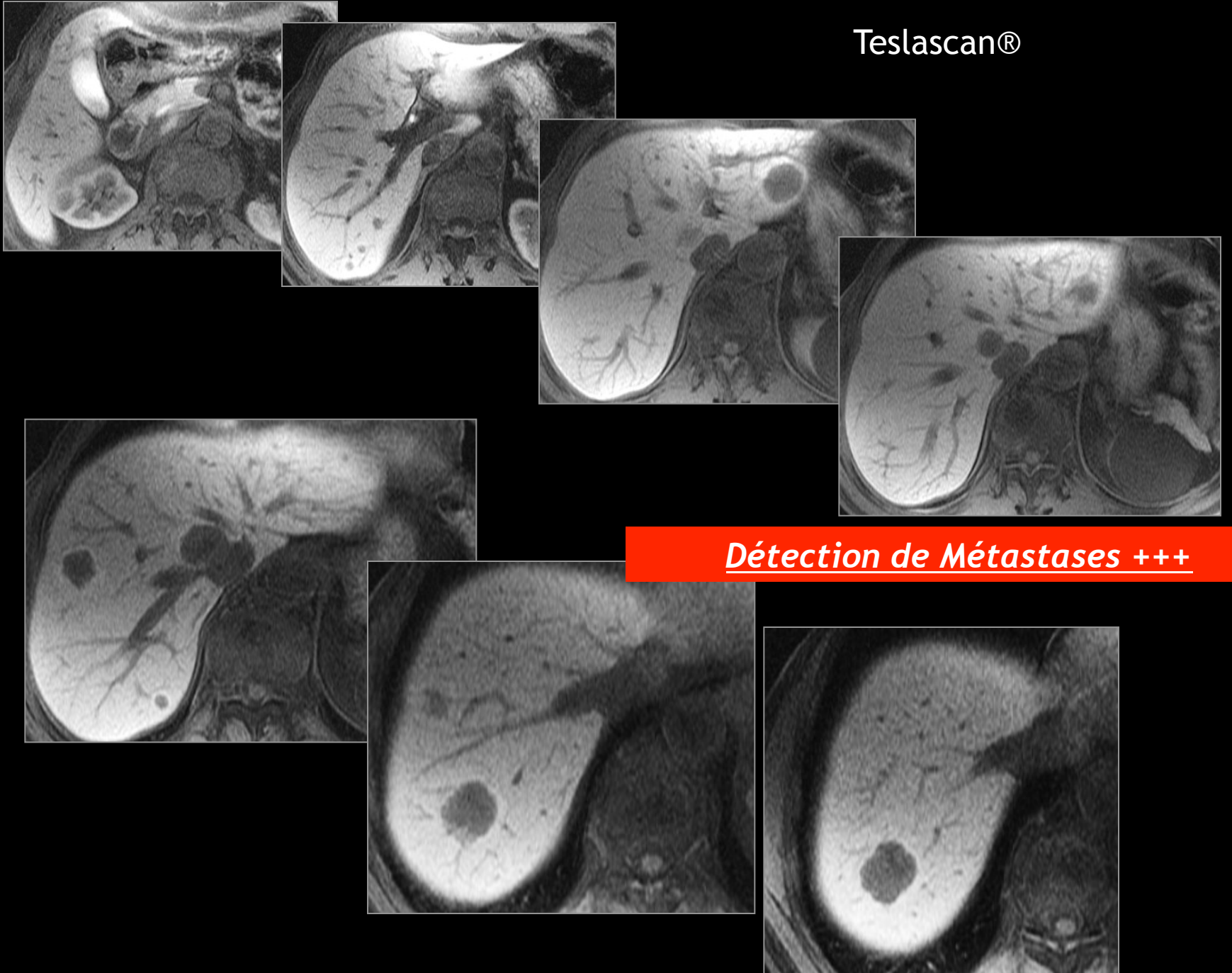
Multihance®



TARDIF 120min



Teslascan®



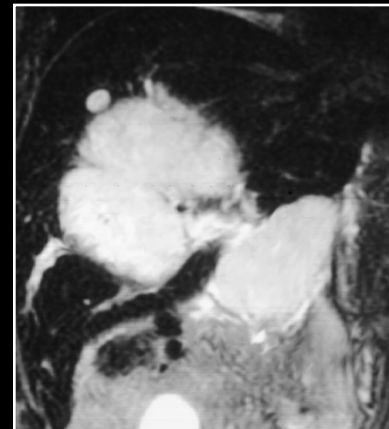
**Détection de Métastases +++**

# 3. Imagerie hépato-biliaire

## 2. Agents du système réticulo-endothélial (SPIO)

### 1. **ENDOREM® (AMI 225) (Guerbet)**

- ✓ Captation par les cellules de Kupfer du foie (rate, moelle osseuse, ganglions)
- ✓ Contraste tissulaire : Agent T2
- ✓ Métabolisme : voies métaboliques physiologiques du fer
  
- ✓ Dose : 0,075 mL/kg en perfusion IV lente (30 minutes)
  
- ✓ Pondération T2 :
  - ✓ Chute du signal du foie sain
  - ✓ Lésion en hypersignal
  
- ✓ Effet secondaire le plus fréquent : douleur lombaire basse
  
- ✓ Imagerie 30 min à 1 H après injection



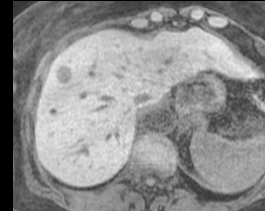
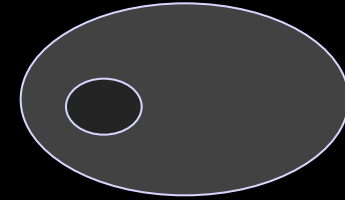
**Détection lésion focale non hépatocytaire +++**

Différenciation HNF, adénome, CHC différencié délicate

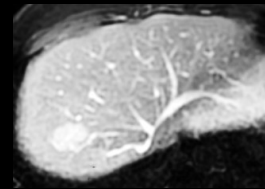
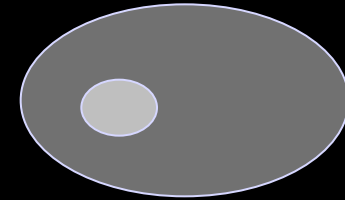
### 3. Imagerie hépato-biliaire

#### Conclusion

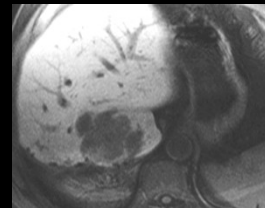
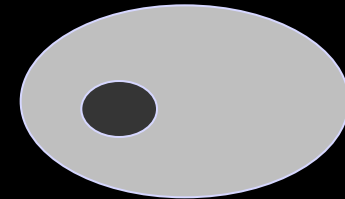
Foie pathologique sans agent de contraste  
Imagerie T1: lésion en iso, hypo ou hypersignal



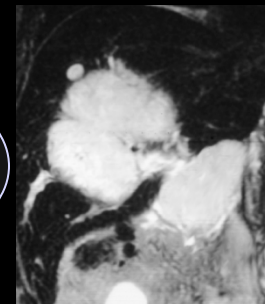
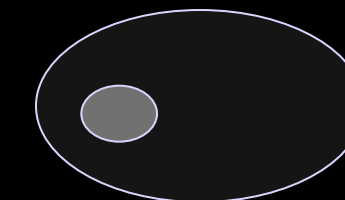
Agent paramagnétique:  
rehaussement tumeur > rehaussement foie



Agent hépatocytaire paramagnétique:  
rehaussement prolongé du foie sain



Agent superparamagnétique:  
effondrement prolongé du signal du foie sain



## 4. Imagerie vasculaire

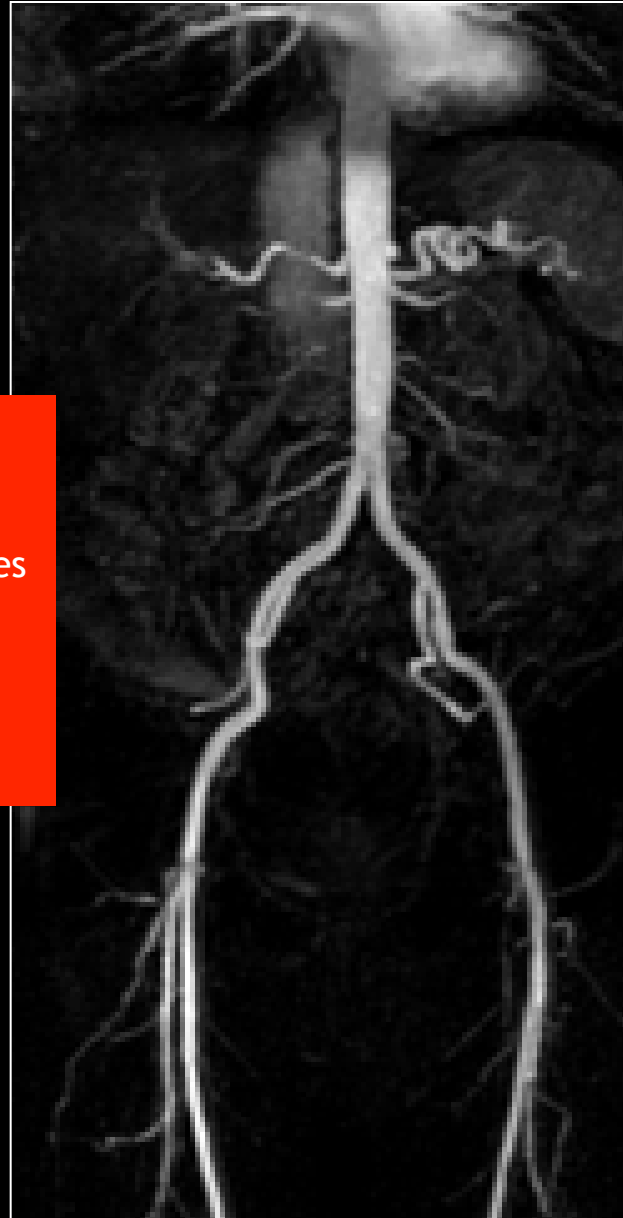
### 2 possibilités:

-Agents non spécifiques extra-cellulaires

Multihance®

-Agents à rémanence vasculaire

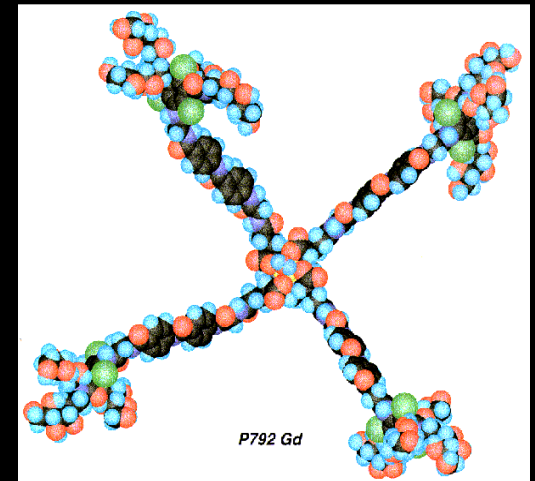
Vasovist®



## 4. Imagerie vasculaire

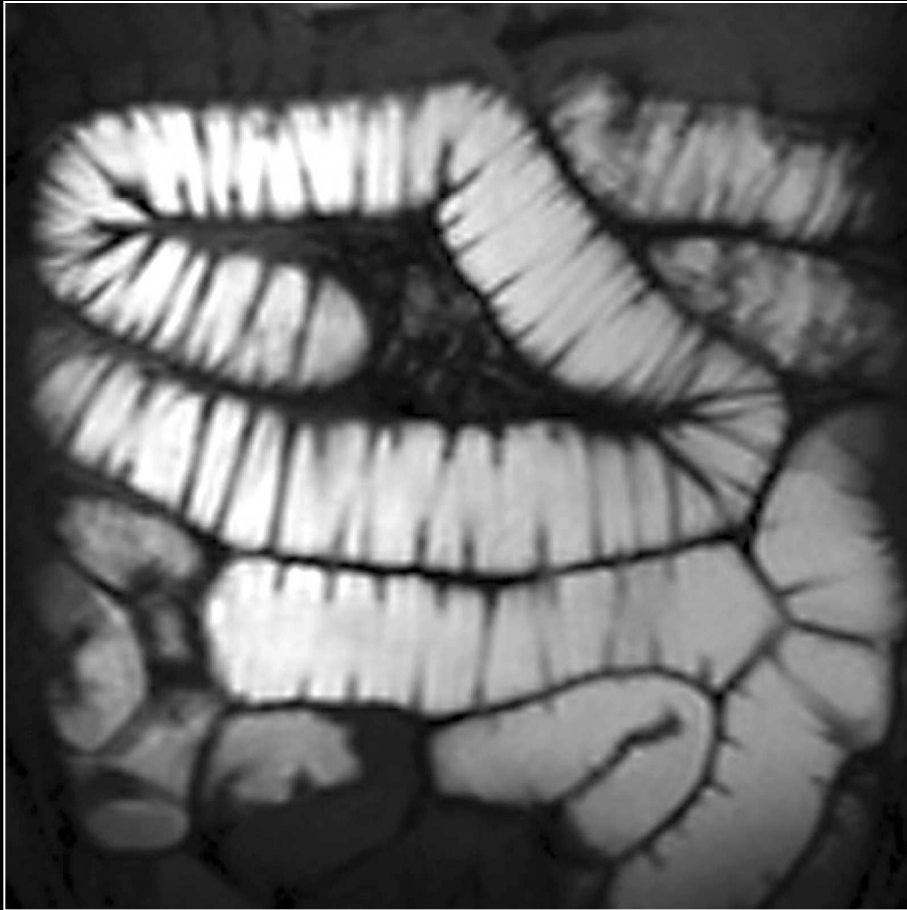
### Agents à rémanence vasculaire : VASOVIST®

- But : prolonger la durée de séjour de l'agent de contraste dans le compartiment vasculaire
- Forte fixation à l'albumine: fixation réversible et forte (80 - 96%) à l'albumine, la fraction libre s'éliminant par filtration glomérulaire → prolongation du temps de présence intravasculaire.
- Augmentation de la relaxivité T1 x5 à x10 par rapport aux autres PDC non liés
- Dose injectée : 3x moindre que les autres PDC : 0,03 mmol/kg ou 0,12 mL/kg  
ex: 40 kg : 4,5 mL, 100 kg: 12 mL
- Pas de pb avec médicaments fixés à l'albumine
- Déconseillé chez enfant < 18 ans (pas d'étude)
- Applications possibles
  - Imagerie de perfusion d'organe
  - Imagerie de perméabilité capillaire
  - Imagerie à la phase stationnaire (artères et veines)  
(dès 3-5 min jusqu'à 1H) ex: veinographie



## 6. Imagerie digestive

Agents endo-luminaux positifs et négatifs



## 6. Agents de balisage du tube digestif

Agents endo-luminaux positifs et négatifs

### 1. Agents négatifs

1. Nanoparticules superparamagnétiques: LUMIREM®

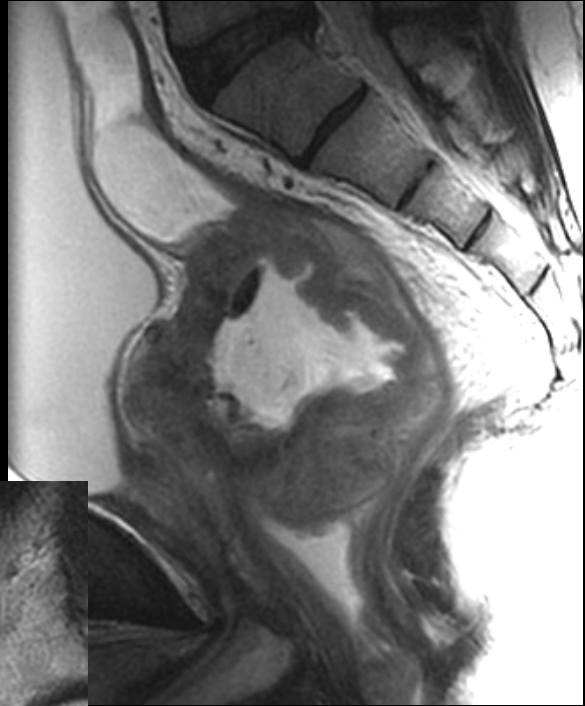
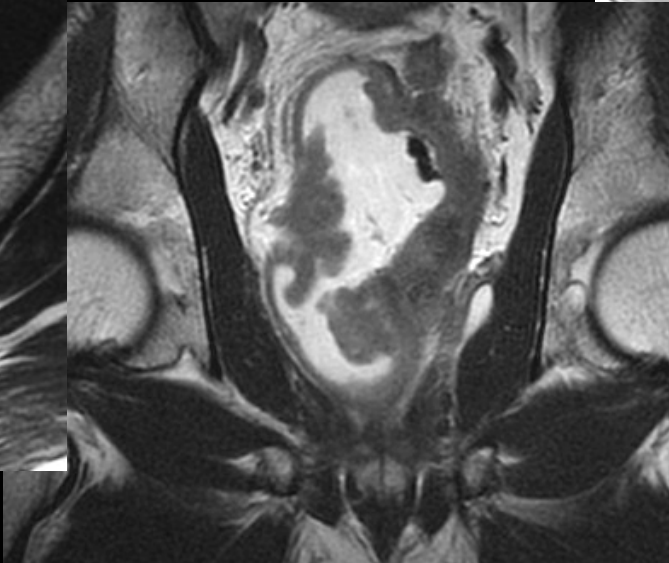
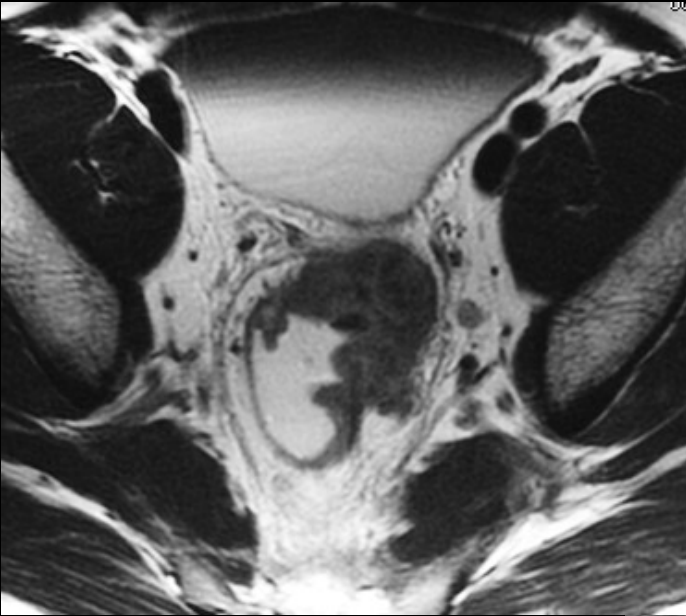
2. Plus simple: jus de fruit  
(similaire)

# 6. Agents de balisage du tube digestif

## Agents endo-luminaux positifs et négatifs

- T2 : eau / méthylcellulose
- T2 : chélates de gadolinium dilués
- T1 : chélates de gadolinium dilués  
→ viscosité adaptée

### 2. Agents positifs



## 7. Alerte de pharmacovigilance: Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) et produits de contraste à base de gadolinium

- *maladie rare* : 467 recensés (aucun en France)
- 1<sup>ers</sup> cas en 1997, imputabilité des PDC gadolinés en 2006

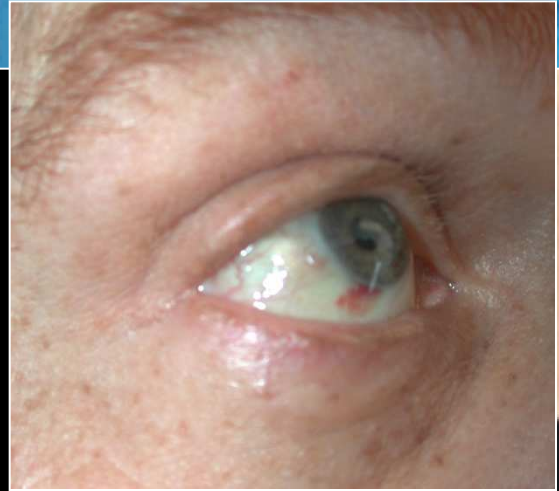
- Délai : 2 jours à quelques mois
- SR=1
- **Aucun cas avec clairance > 30 mL/min**

### • Clinique :

- *Atteinte cutanée* +++ :
  - Ressemble à la sclérodémie mais épargne tête et cou
  - Atteinte préférentielle des extrémités, souvent symétrique

Papules, plaques rouges ou foncées  
Peau boursouflée ou étirée  
Peau très dure, à consistance de bois  
« Peau d'orange » +++  
Douleurs (brûlures, démangeaisons, poignard)

- *Rétractions articulaires*
- $\pm$  *atteinte systémique* : poumons, os, muscles (y compris myocarde), plèvre, péricarde, reins, testicules



- Depuis les débuts de commercialisation : 80 M doses MAGNEVIST<sup>®</sup>, 35 M doses OMNISCAN<sup>®</sup>, 10 M doses DOTAREM<sup>®</sup>

- Quels chélates de Gadolinium?

- Agents linéaires, moins stables
- Omniscan<sup>®</sup> +++ : agent linéaire non ionique
- Quelques cas décrits avec Magnevist<sup>®</sup> : agent linéaire ionique
- Et Optimark<sup>®</sup> aux USA
- Aucun cas décrit avec un agent macrocyclique (Dotarem<sup>®</sup>, Prohance<sup>®</sup>,

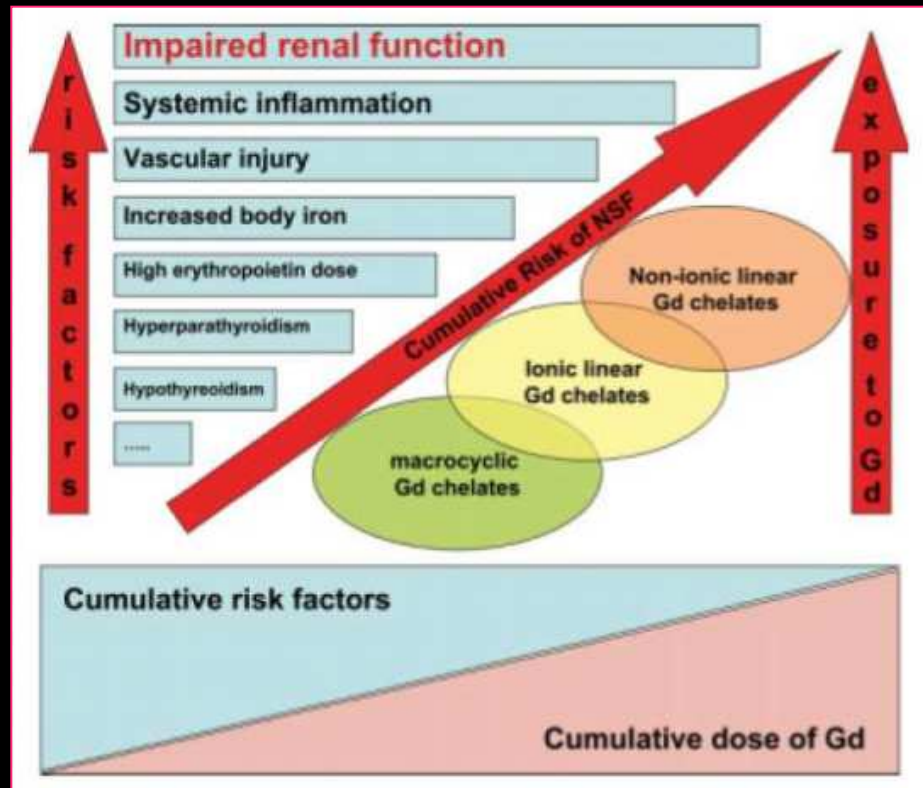
Gadovist<sup>®</sup>)

- Chez quels patients ?

- Que chez des insuffisants rénaux +++
  - Aiguë ou chronique
  - Dialysé +++ (90 % des cas)

## Mécanisme

- Libération d'ions Gadolinium libres, hautement toxiques :
  - Transmétallation, interactions avec  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ...
  - Fixation dans les tissus (peau, os, muscles...)  
→ réaction immunitaire
- Mécanismes :
  - **insuffisance rénale** (aiguë (15 cas) ou surtout chronique) : **nécessaire** : FSN ne survient que chez des patients insuffisants rénaux : 1/2 vie 90 min chez sujet à fonction rénale normale, > 30h chez insuffisants rénaux
  - **Mais tous les insuffisants rénaux ne développent pas une FSN** : autres facteurs incriminés :
    - acidose +++ : corriger une éventuelle acidose avant une IRM avec injection
    - inflammation systémique : éviter les périodes périopératoires
    - Transplantation hépatique
    - dose de Gd et dose cumulative +++



Insuffisance rénale  
 Dose de Gd  
 Type de Gd  
 Etats pro-inflammatoires

- **Aucun n'est curatif**, à part restaurer une fonction rénale normale (et encore !)
- **Amélioration (?) avec :**
  - Corticoïdes
  - Photophorèse extracorporelle
  - Plasmaphérèse
  - Transplantation rénale
- ***Intérêt de la dialyse immédiate (?) : efficacité non démontrée***
  - *Env. 78% du Gd éliminé après une séance, 96% après 2 séances et 99% après 3 séances*
  - *1 séance / jour pendant 3 jours après une IRM*

## Recommandations AFSSAPS 2009

### 1. Omniscan®, Magnevist®: haut risque de FSN

- bilan rénal avant tout examen, en particulier chez les patients âgés de plus de 65 ans
- utilisation contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 30 ml/min), chez les patients en attente ou ayant reçu récemment une transplantation hépatique et chez les nouveau-nés.
- la plus petite dose peut être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance entre à 30 ml/min et 59 ml/min) et chez les enfants. La réadministration devra être espacée d' au moins 7 jours.

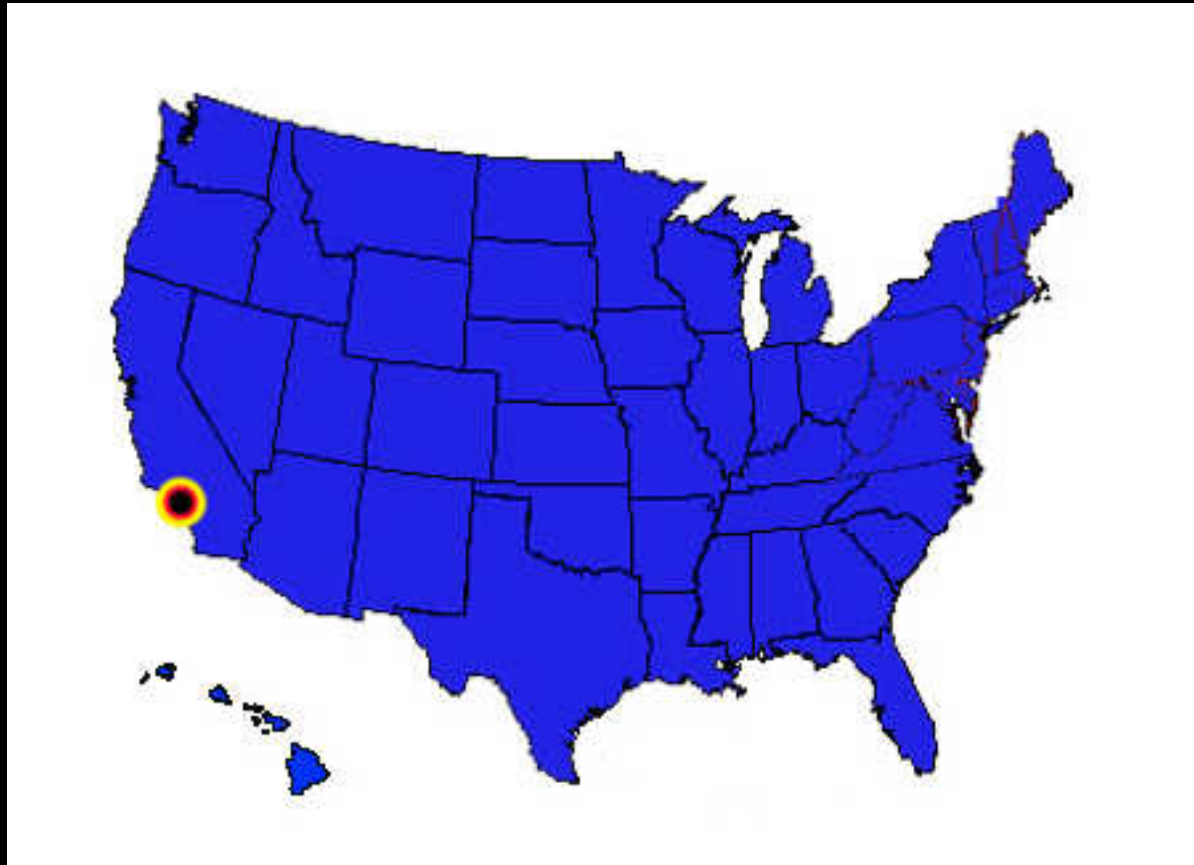
### 2. Gadovist®, Prohance®, Dotarem®: risque faible de FSN ; Multihance®: risque modéré de FSN:

- bilan rénal complet avant tout examen, en particulier chez les patients âgés de plus de 65 ans.
- la plus petite dose peut être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), chez les patients en attente ou ayant reçu récemment une transplantation hépatique, chez les nouveau-nés et chez les enfants. La réadministration devra être espacée d' au moins 7 jours.

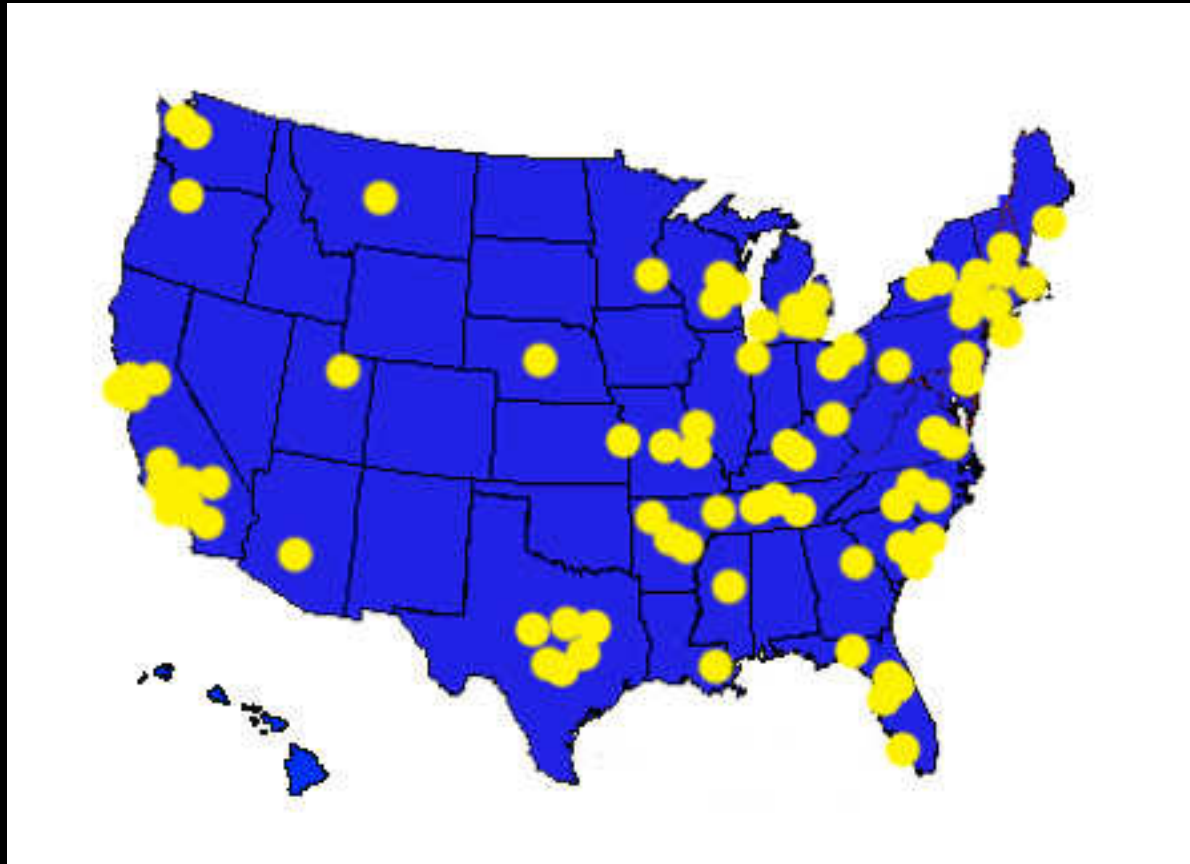
## CAT

- Identifier les sujets à risques = *les mêmes que pour une injection de PDC iodé*
- *Pas d'IRM avec injection sans connaître la clairance de la créatinine, si l'utilisation d'un PDC contre-indiqué en cas d'IR sévère est envisagée*
- Limiter la dose de Gd, espacer les examens
- Utiliser une méthode d'imagerie alternative
- Insuffisance rénale modérée (30 et 60 mL/min)
  - *Limiter la dose de Gd*
  - *Préférer un macrocyclique ou linéaire substitué*
- Insuffisance rénale sévère:
  - *Bénéfice-risque*
  - *CI Omniscan et Magnevist*
  - *Utiliser un macrocyclique*
  - *Prévoir dialyse immédiatement après IRM chez les sujets dialysés (efficacité non démontrée)*
  - *Pas de dialyse chez les sujets non dialysés*
  - *Si dialyse péritonéale avec diurèse résiduelle: préférer angioMR à angioCT*
- Ne pas utiliser de gadolinium au scanner chez les insuffisants rénaux !

1997



2005



2007



The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) :  
<http://www.icnfd.org>

**Merci de votre attention**