

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

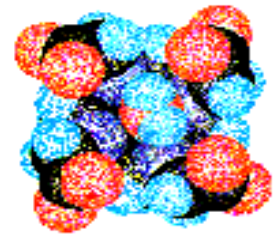
2. BIODISTRIBUTION

- ✓ 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, Dyprosium)
- 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

1. Agents non spécifiques extra-cellulaires

- ✓ Cinétique similaire aux PC iodés hydrosolubles : diffusion dans l'espace extracellulaire du parenchyme hépatique : secteur vasculaire (injection IV) puis interstitiel
- ✓ Hyperosmolaires
- ✓ 2 groupes :

Stabilité

Chélates de gadolinium *macrocycliques*

- DOTAREM® Guerbet, ionique
- PROHANCE® Bracco, non ionique
- GADOVIST® Bayer Schering

Chélates de gadolinium *linéaires substitués*

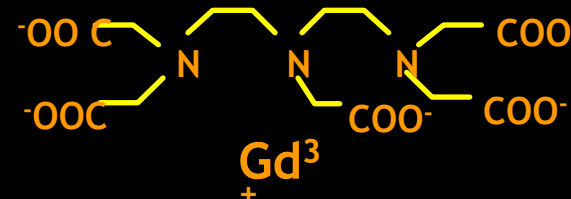
- MULTIHANCE® Bracco, ionique
- VASOVIST® Bayer Schering
- PRIMOVIST® Bayer Schering

Chélates de gadolinium *linéaires*

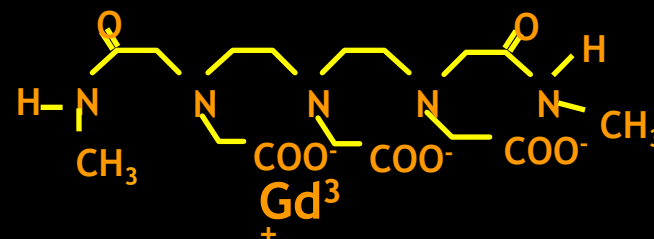
- MAGNEVIST® (Gd-DTPA gadopentetate diméglumine) Bayer Schering, ionique
- OMNISCAN® (Gd-DTPA-BMA gadodiamide) GE, non ionique

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

Gd-DTPA (MAGNEVIST)

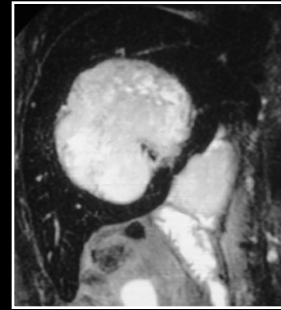


Gd-DTPA-BMA (OMNISCAN)



2. Classification pharmacocinétique

2. Agents spécifiques

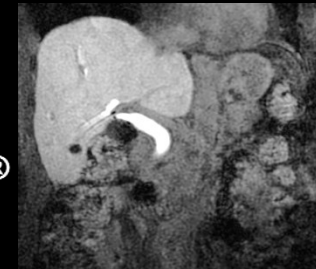


- FOIE

- ✓ 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

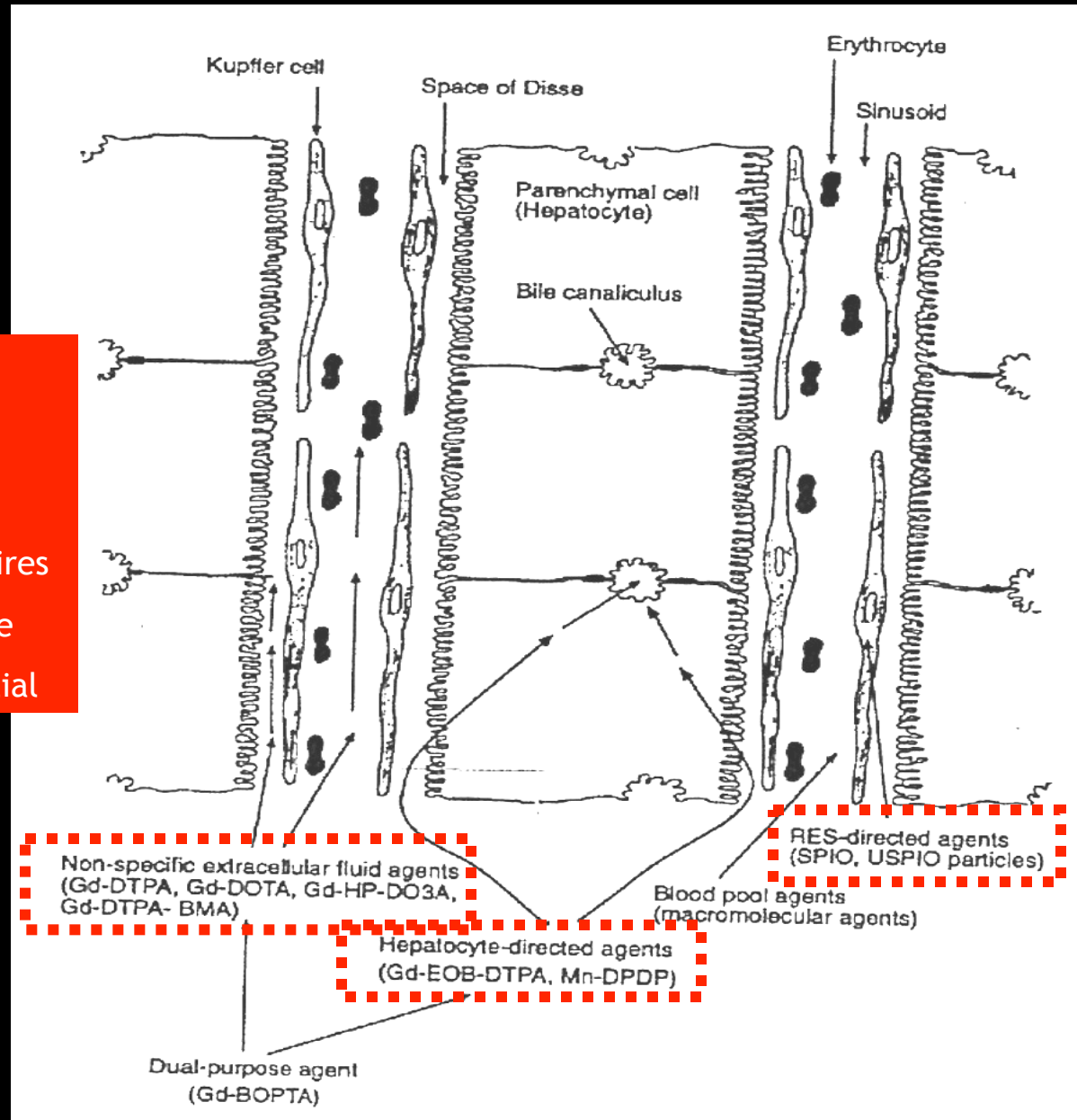
- ✓ agents du système réticulo-endothélial : **SINEREM®** (AMI 227)

- 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

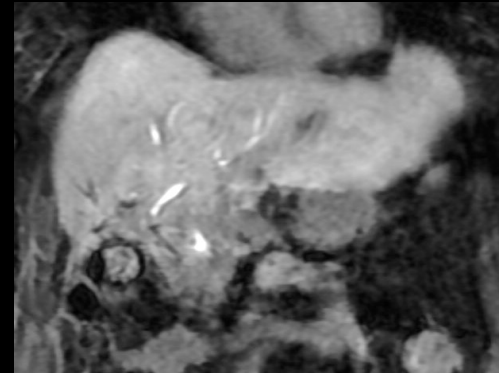


3. Imagerie hépato-biliaire

1. Agents hépato-biliaires

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

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



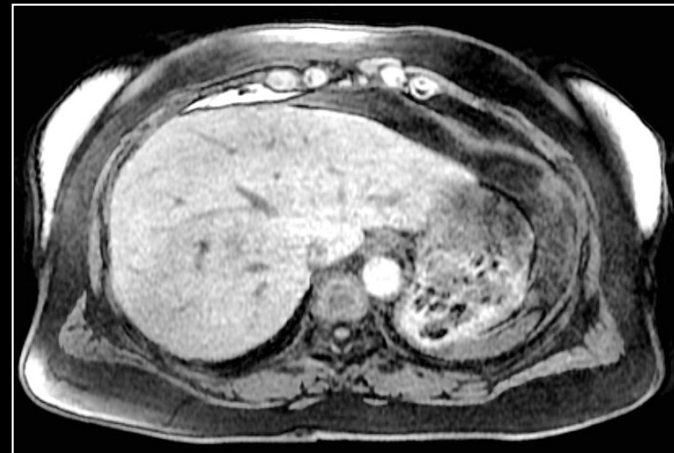
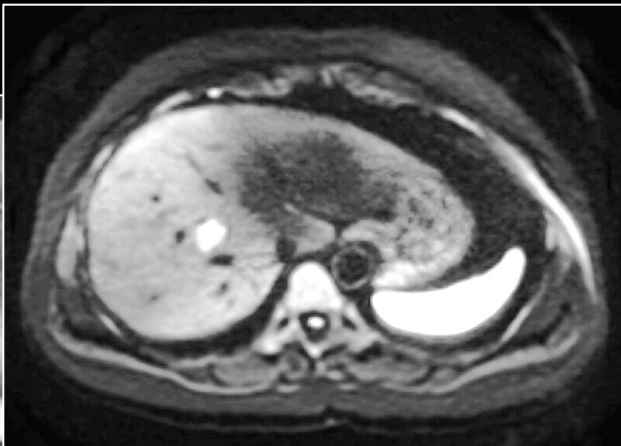
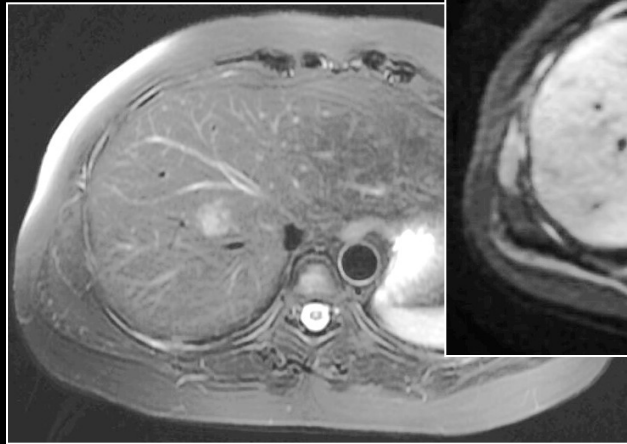
Espace
Extracellulaire

Captation d'une fraction
par les hépatocytes normaux 4 %

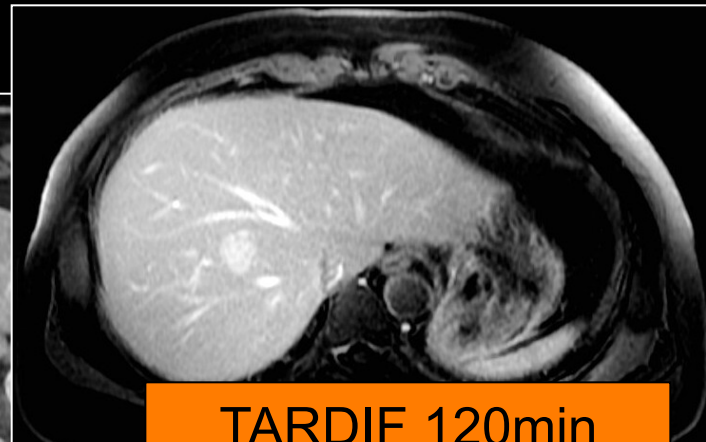
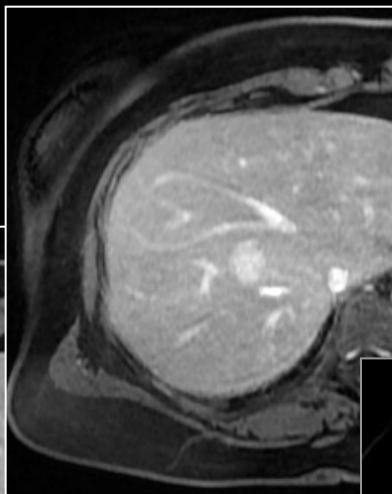
- ✓ Double intérêt :

Imagerie dynamique
caractérisation lésionnelle

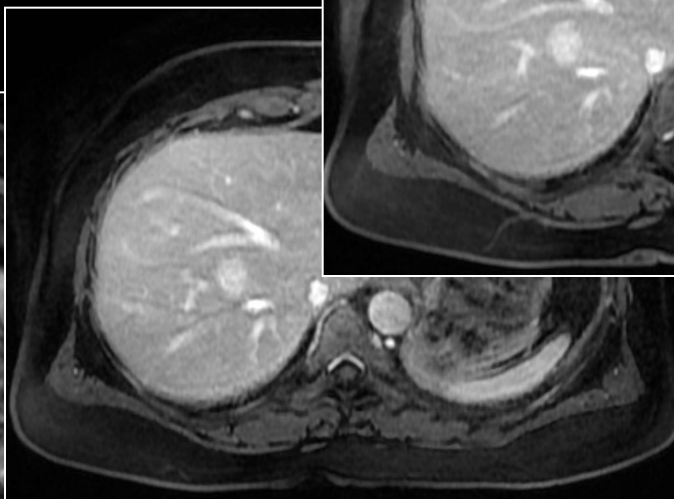
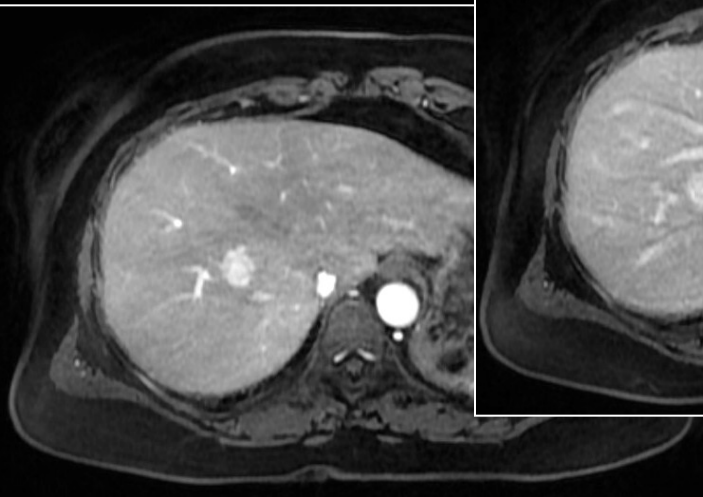
Imagerie spécifique
hépatique aux temps tardifs
(40 à 120 min)



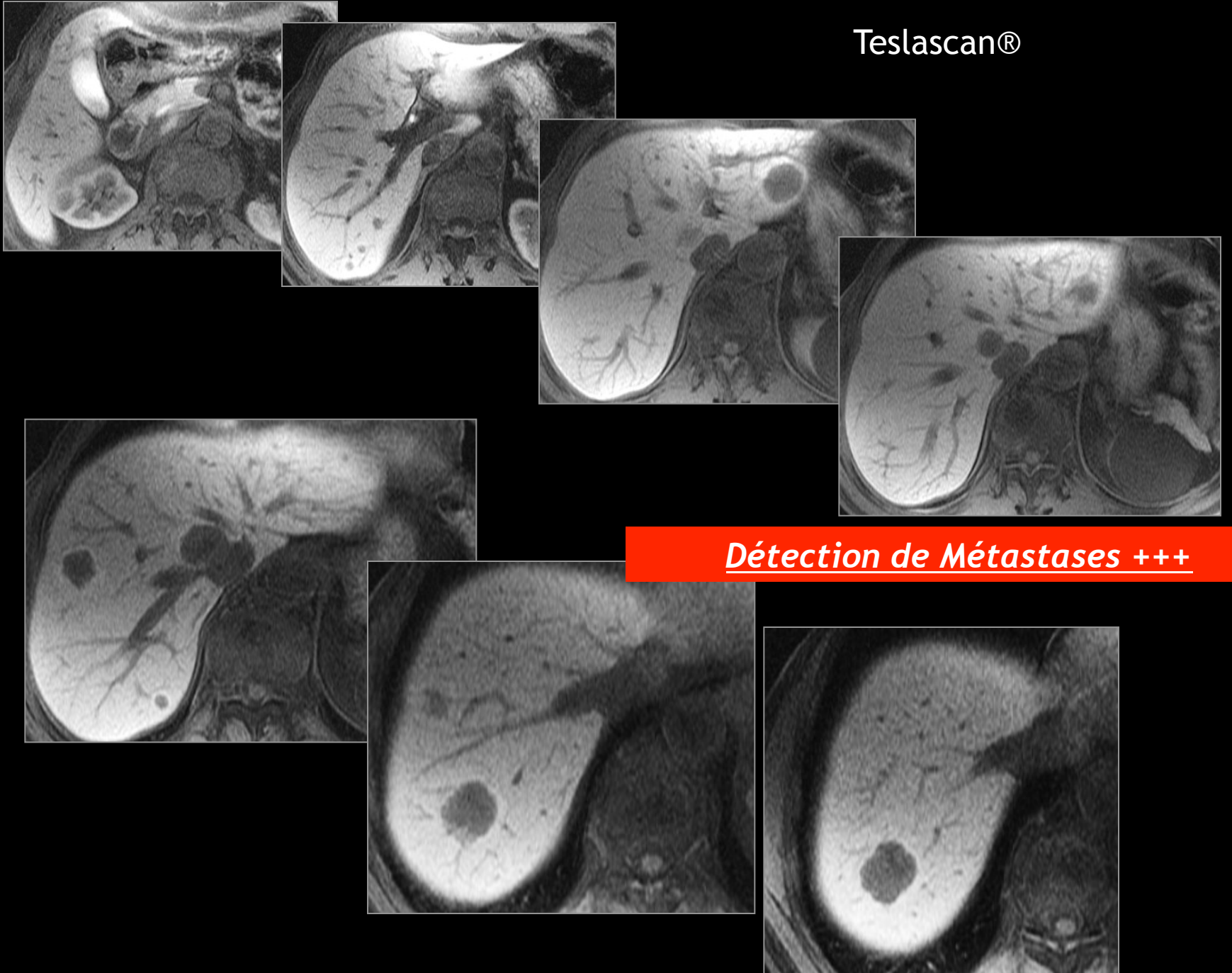
Multihance®



TARDIF 120min



Teslascan®



Détection de Métastases +++

3. Imagerie hépato-biliaire

2. Agents du système réticulo-endothélial (SPIO)

1. **ENDOREM® (AMI 225) (Guerbet)**

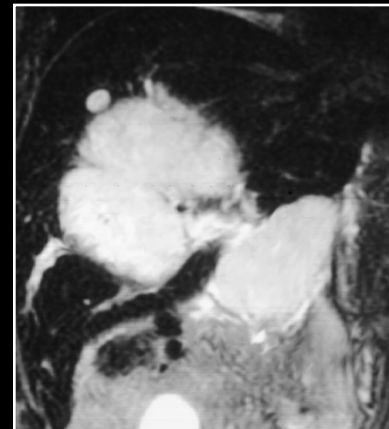
- ✓ Captation par les cellules de Kupfer du foie (rate, moelle osseuse, ganglions)
- ✓ Contraste tissulaire : Agent T2
- ✓ Métabolisme : voies métaboliques physiologiques du fer

- ✓ 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



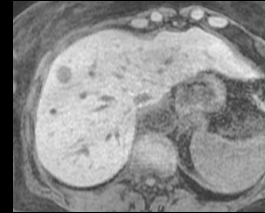
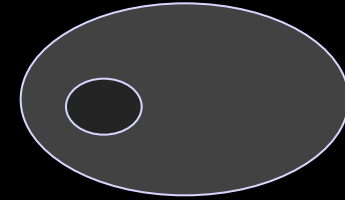
Détection lésion focale non hépatocytaire +++

Différenciation HNF, adénome, CHC différencié délicate

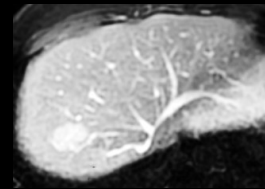
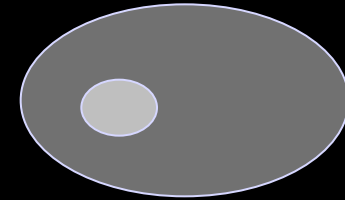
3. Imagerie hépato-biliaire

Conclusion

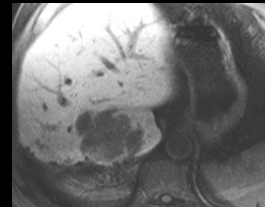
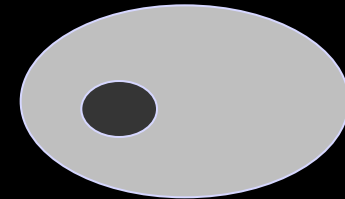
Foie pathologique sans agent de contraste
Imagerie T1: lésion en iso, hypo ou hypersignal



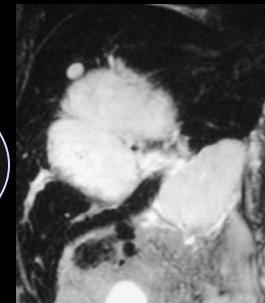
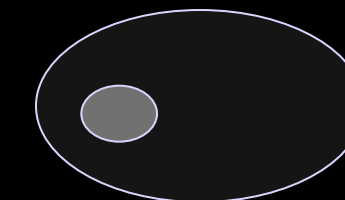
Agent paramagnétique:
rehaussement tumeur > rehaussement foie



Agent hépatocytaire paramagnétique:
rehaussement prolongé du foie sain



Agent superparamagnétique:
effondrement prolongé du signal du foie sain



4. Imagerie vasculaire

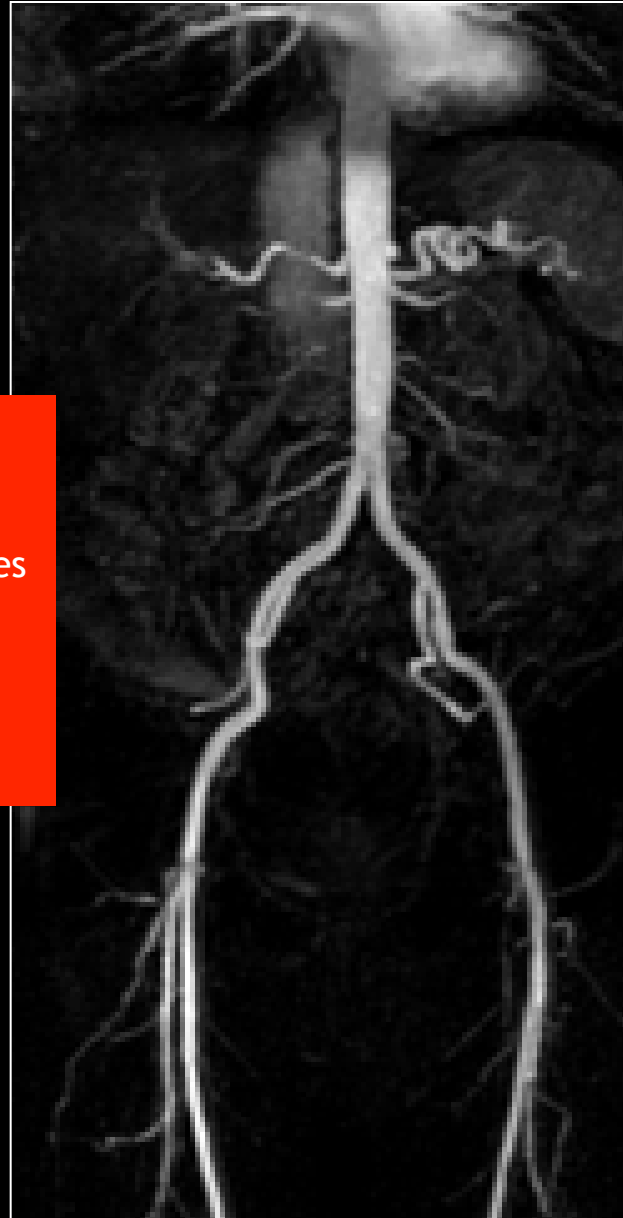
2 possibilités:

-Agents non spécifiques extra-cellulaires

Multihance®

-Agents à rémanence vasculaire

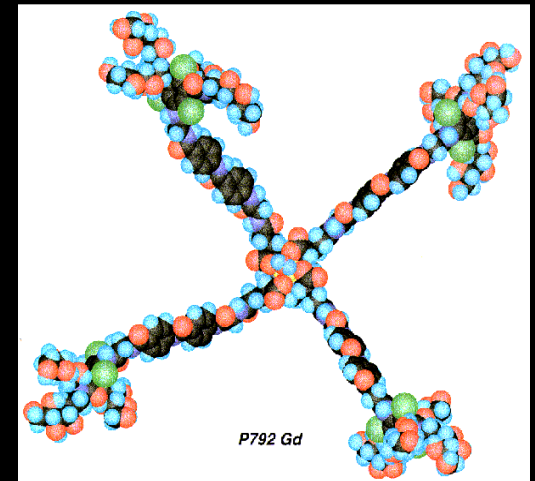
Vasovist®



4. Imagerie vasculaire

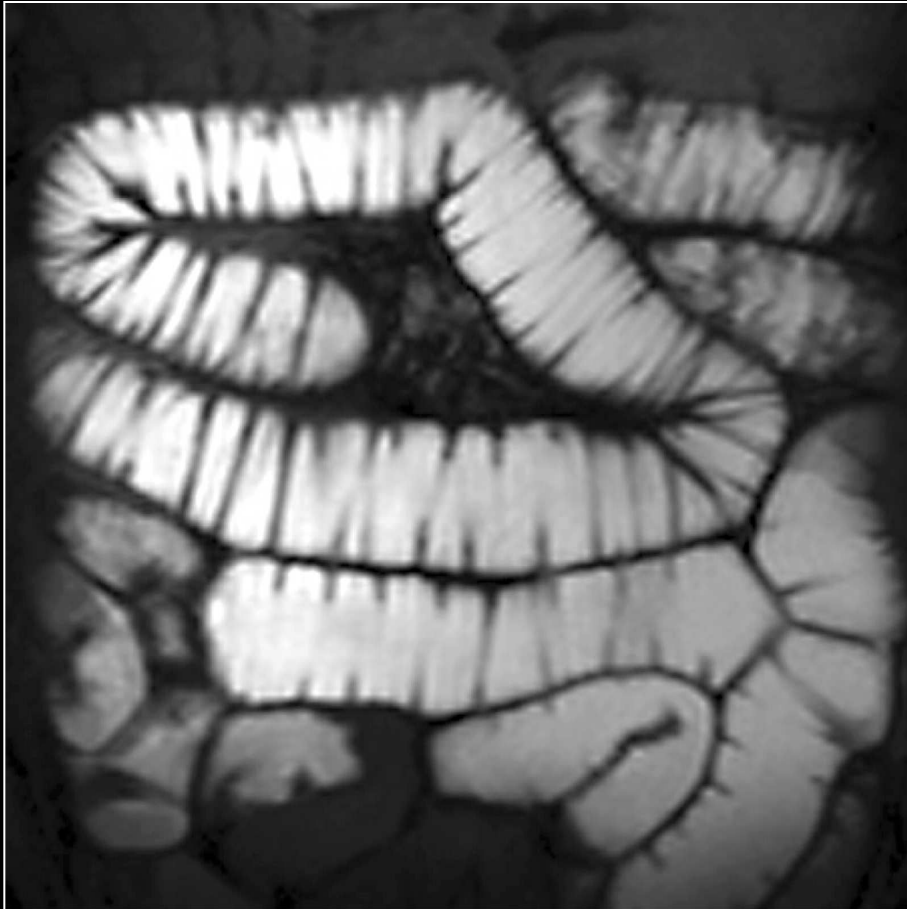
Agents à rémanence vasculaire : VASOVIST®

- 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®

- ✓ Cristaux disposés à la surface de microbilles de substance non absorbées par la muqueuse digestive (polystyrène)
- ✓ Administration par voie orale
- ✓ Abaissement du signal en T1 et T2 : meilleure distinction des structures avoisinantes
- ✓ Contre-indication : perforation d'organes creux ou occlusion intestinale

2. Plus simple: jus de fruit contenant du manganèse : ananas ++, myrtille (effet similaire)

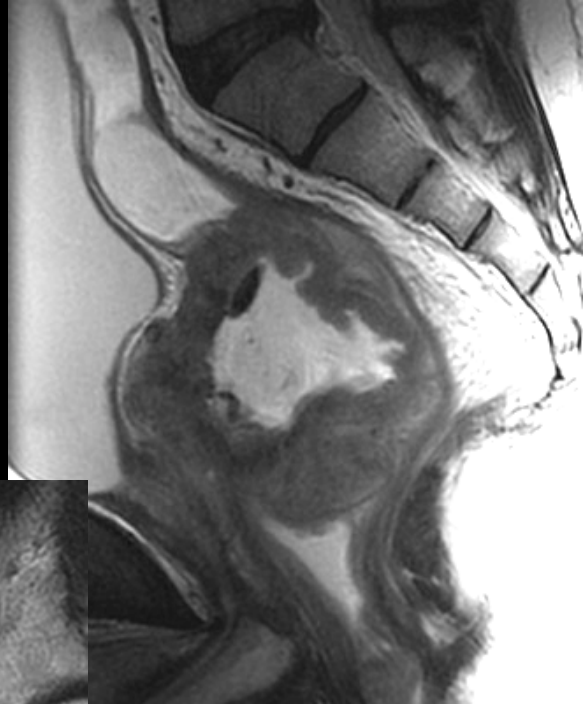
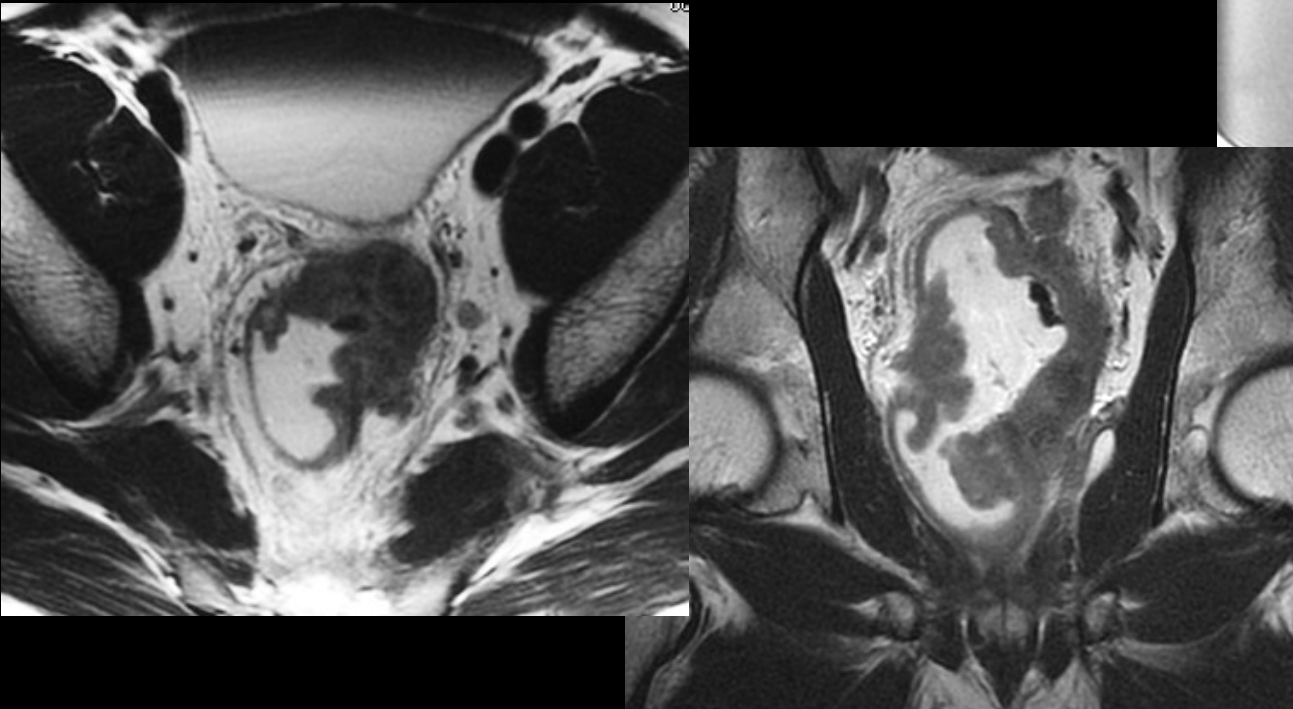
6. Agents de balisage du tube digestif

Agents endo-luminaux positifs et négatifs

- T2 : eau / méthylcellulose
- 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^{ers} cas en 1997, imputabilité des PDC gadolinés en 2006

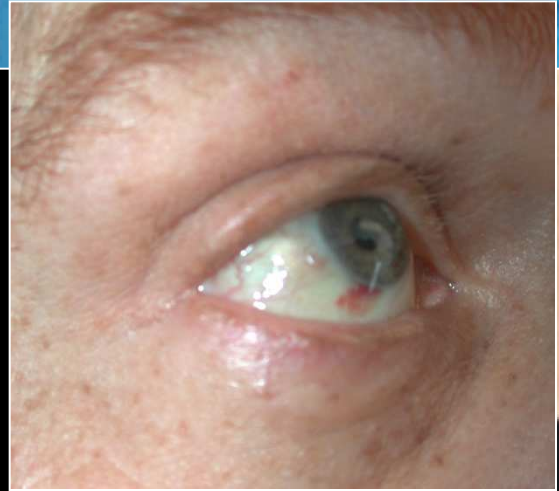
- Délai : 2 jours à quelques mois
- SR=1
- **Aucun cas avec clairance > 30 mL/min**

• 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)

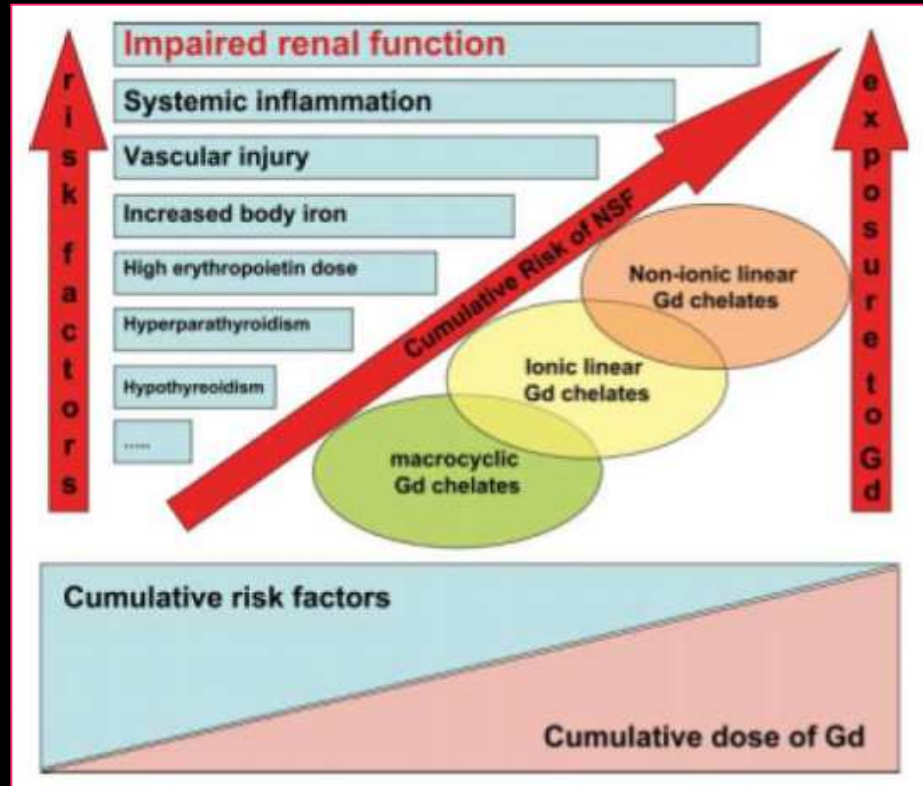
- *Rétractions articulaires*
- \pm *atteinte systémique* : poumons, os, muscles (y compris myocarde), plèvre, péricarde, reins, testicules



- 200 M d'IRM avec injection
- Depuis les débuts de commercialisation : 80 M doses MAGNEVIST[®], 35 M doses OMNISCAN[®], 10 M doses DOTAREM[®]
- **Quels chélates de Gadolinium?**
 - Agents linéaires, moins stables
 - Omniscan[®] +++ : agent linéaire non ionique
 - Quelques cas décrits avec Magnevist[®] : agent linéaire ionique
 - Et Optimark[®] aux USA
 - Aucun cas décrit avec un agent macrocyclique (Dotarem[®], Prohance[®], Gadovist[®])
- **Chez quels patients ?**
 - Que chez des insuffisants rénaux +++
 - Aiguë ou chronique
 - Dialysé +++ (90 % des cas)
 - Avec une dose supérieure à la dose standard

Mécanisme

- Libération d'ions Gadolinium libres, hautement toxiques :
 - Transmétallation, interactions avec Ca^{2+} , 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

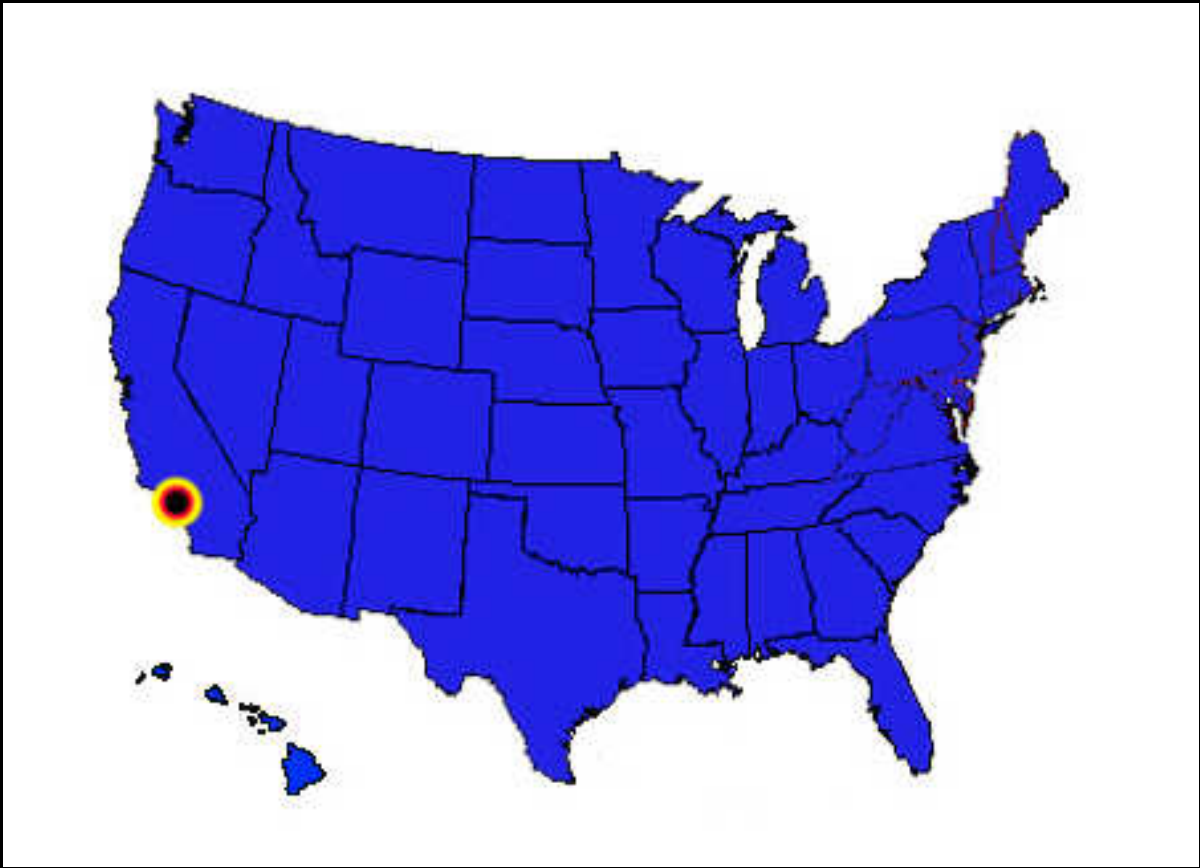
- bilan rénal avant tout examen, en particulier chez les patients âgés de plus de 65 ans
- utilisation contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 30 ml/min), chez les patients en attente ou ayant reçu récemment une transplantation hépatique et 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:

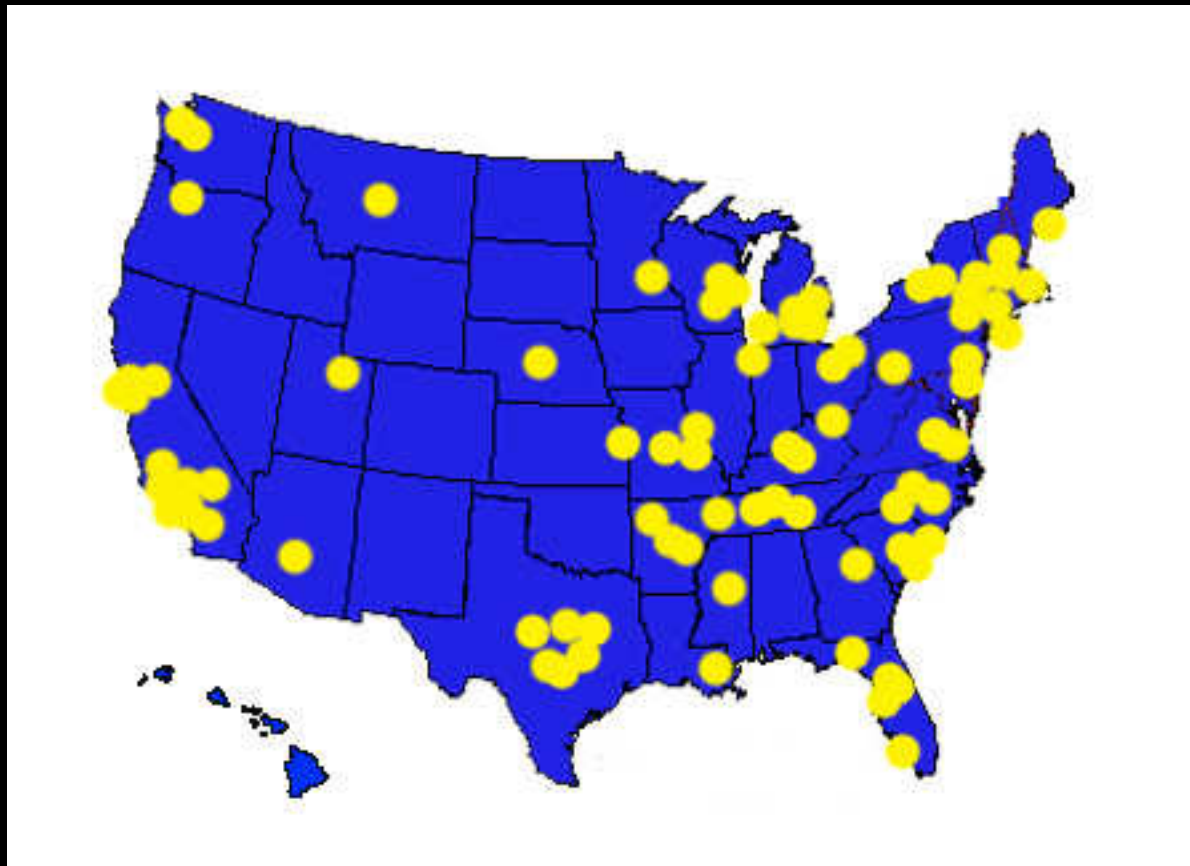
- bilan rénal complet avant tout examen, en particulier chez les patients âgés de plus de 65 ans.
- la plus petite dose peut être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), chez les patients en attente ou ayant reçu récemment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

- 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