

# Produits de contraste en IRM

## *Indications et risques en 2019*

**Damien Galanaud**

**Service de Neuroradiologie, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris**



# Le Gadolinium

---

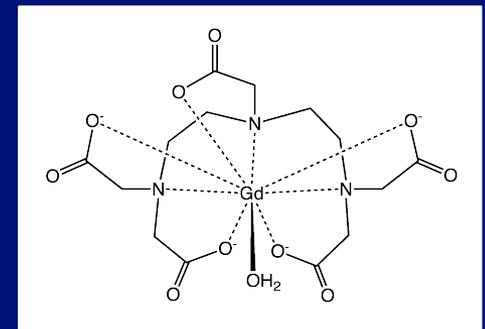
- Métal, de masse atomique 64, catégorie des terres rares
- Découvert en 1880 par Jean-Charles de Marignac
- Terre rare mais pas rare !
- Ferromagnétique au dessous de  $20^{\circ}$ , paramagnétique au delà
- Autres utilisateurs: industrie nucléaire
- Le métal est peu toxique, les sels ( $Gd^{3+}$ ) le sont par contre



# Historique de l'utilisation du gadolinium

---

- Utilisé depuis 1984 (33 ans de recul)
- Premier produit: Magnevist ®, "linéaire", simple complexe de gadolinium avec du DTPA
- Mis sur le marché en France le 22/06/1988
  - Dosé à 0.5 mmol/ml
  - Posologie: **0.1 mmol/kg** = 0.2 ml/kg de produit
  - 1/2 vie: 100 minutes
  - **Élimination rénale**
  - Gadoxetate: 50% d'élimination biliaire



# Le Gadolinium: effets

---

## - Paramagnétique

- a concentrations modérées
- diminue le T1
- utilisations: prise de contraste, angioIRM, perfusion DCE

## - Superparamagnétiques

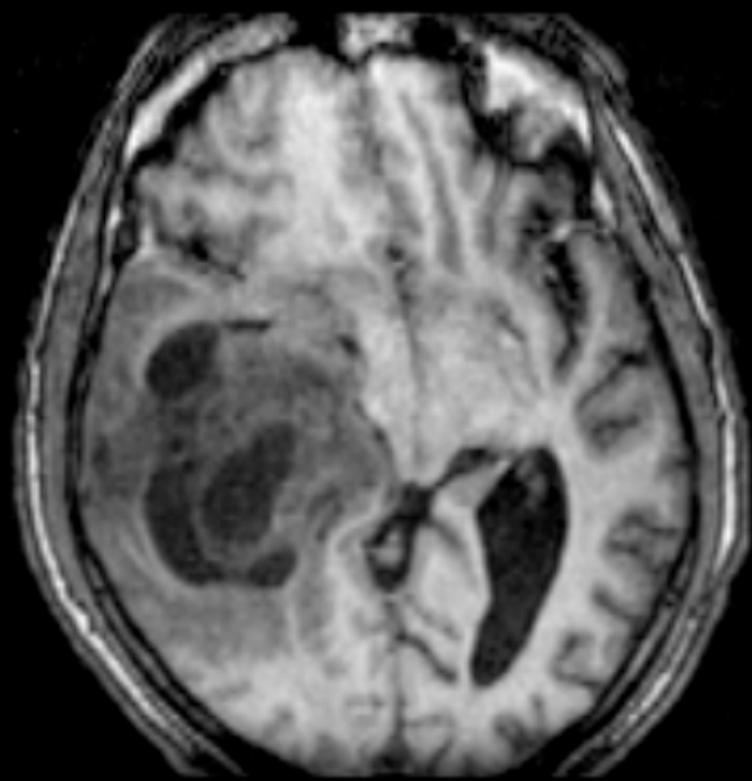
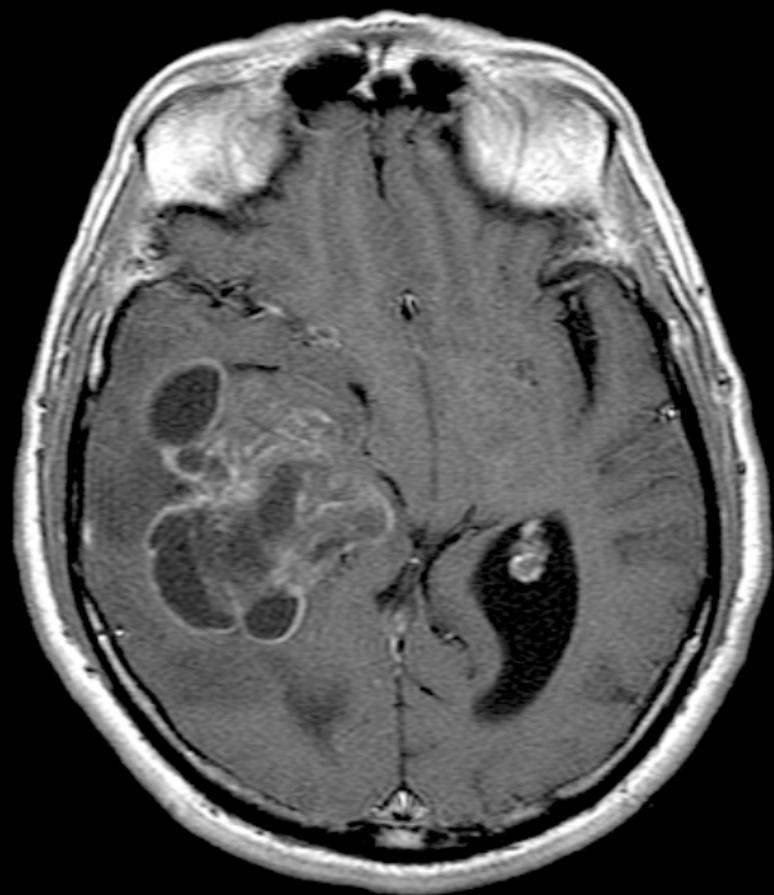
- à concentrations élevées
- augmente le T2
- utilisation: IRM de perfusion DSC

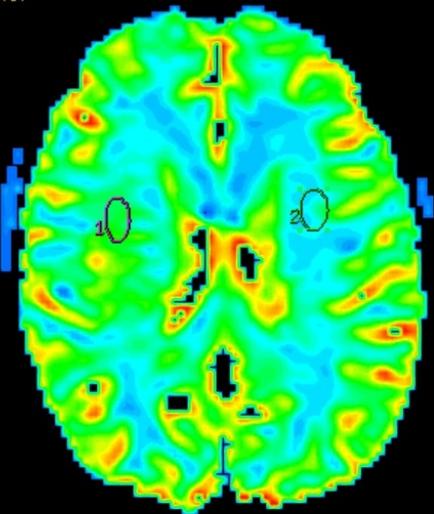
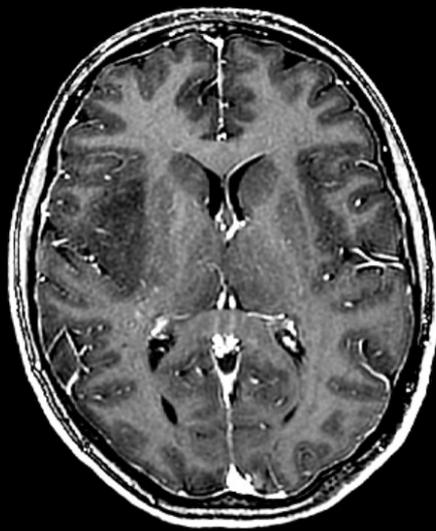
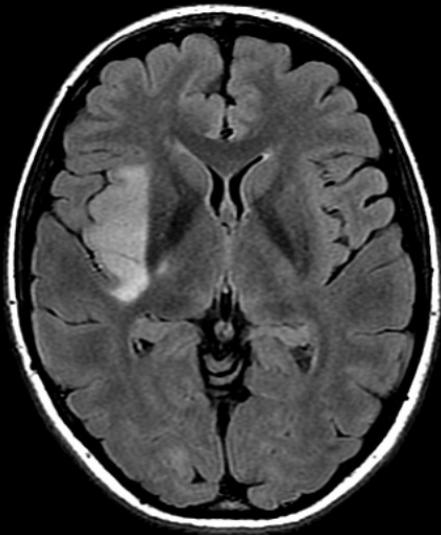


# Effet paramagnétique

---

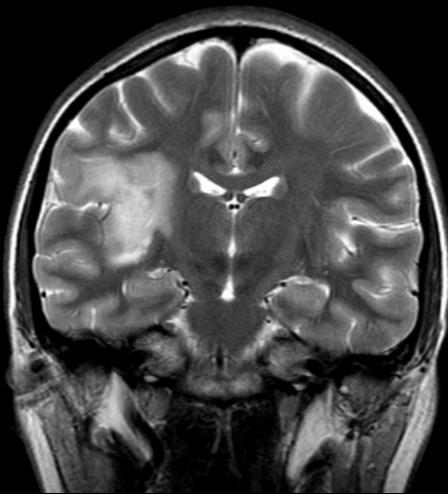
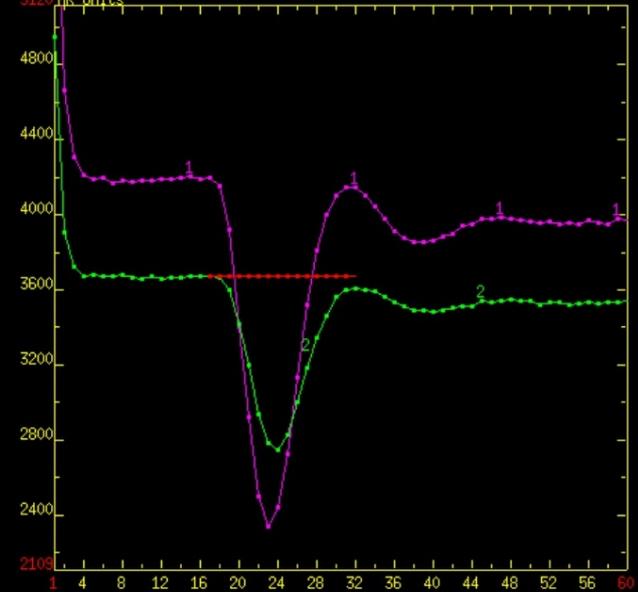
- Visible sur la séquence T1 principalement
- La "prise de contraste" est influencée par
  - La séquence 3DSE > 2DSE > FSPGR/MPR
  - Le champ magnétique 3T > 1.5T
  - L'application d'un pulse de transfert d'aimantation
  - Les paramètres d'acquisition au sens large
  - La dose de Gd...
  - *Le produit de contraste utilisé (bof...)*





Avg.	%	Dev.
288.86	174	31.011
165.39	100	45.944

5120 MR Units



# Effet T1 sans T1

---

## Sur les séquences FLAIR (crâne) et STIR (rachis)

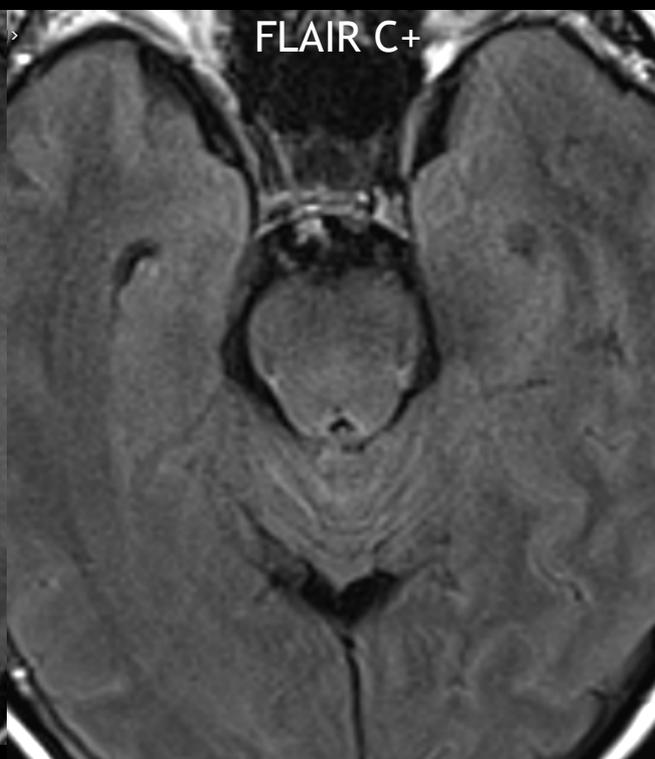
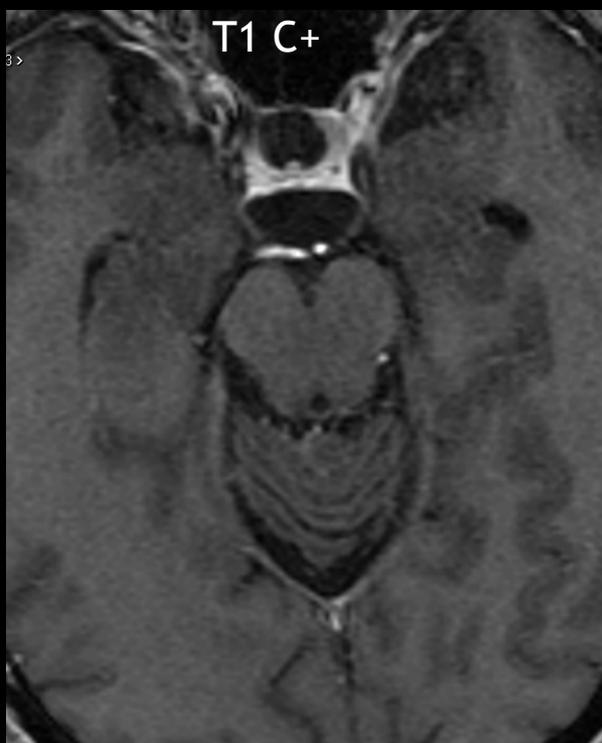
### - FLAIR-Gado

- détection de l'atteinte leptoméningée et des métastases
- préférer les séquences 3D

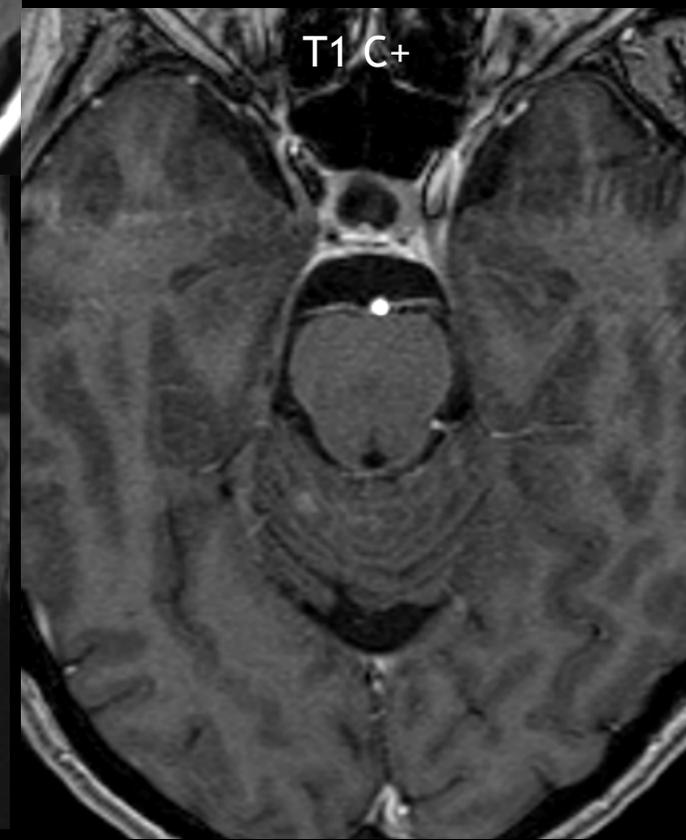
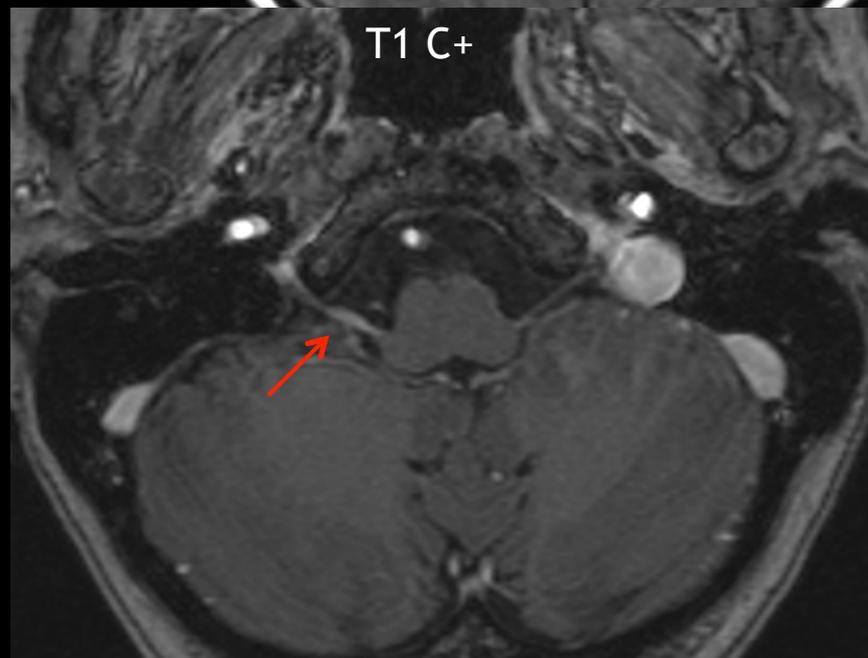
### - STIR-Gado

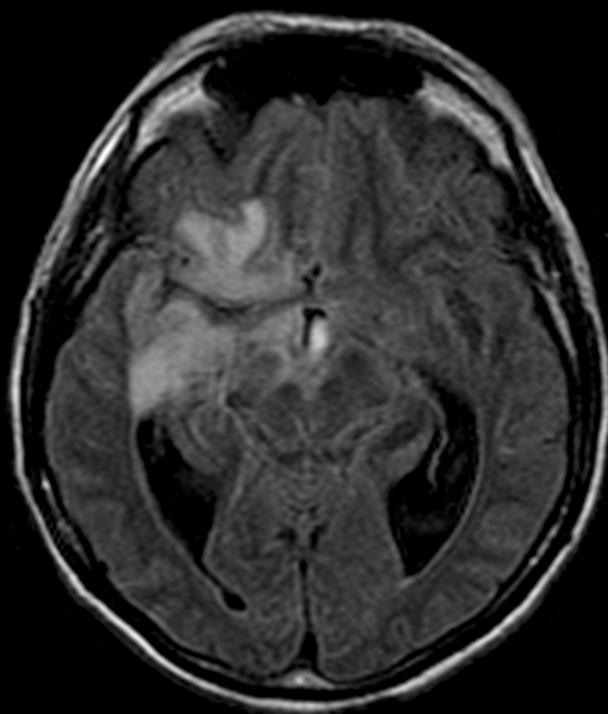
- Le TI du Gd est le même que celui de la graisse
- Permet de supprimer le signal des structures vasculaires pour visualiser les racines nerveuses (sauf si celles-ci se rehaussent)

### - Sur les séquences T2 de perfusion (leakage)

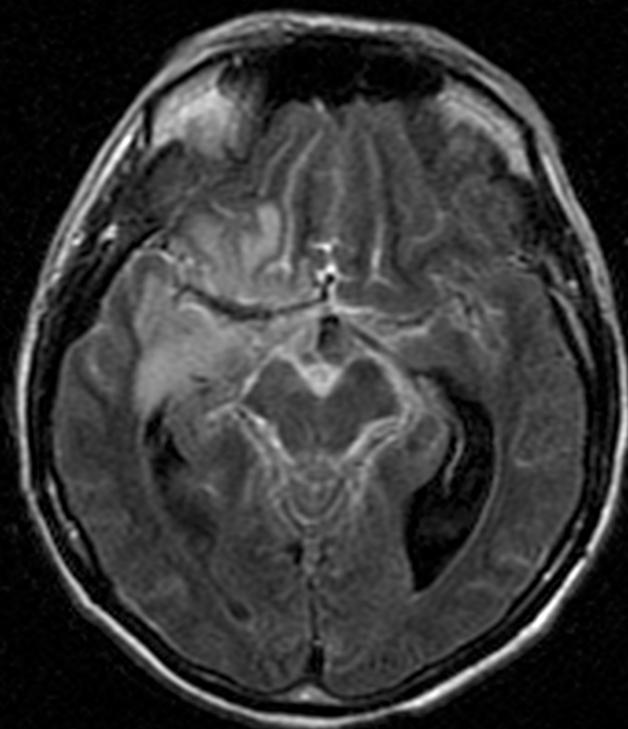


PL +  
IRM +  
=> Méningite K





FLAIR



FLAIR-Gd



T1-Gd

Méningite tuberculeuse

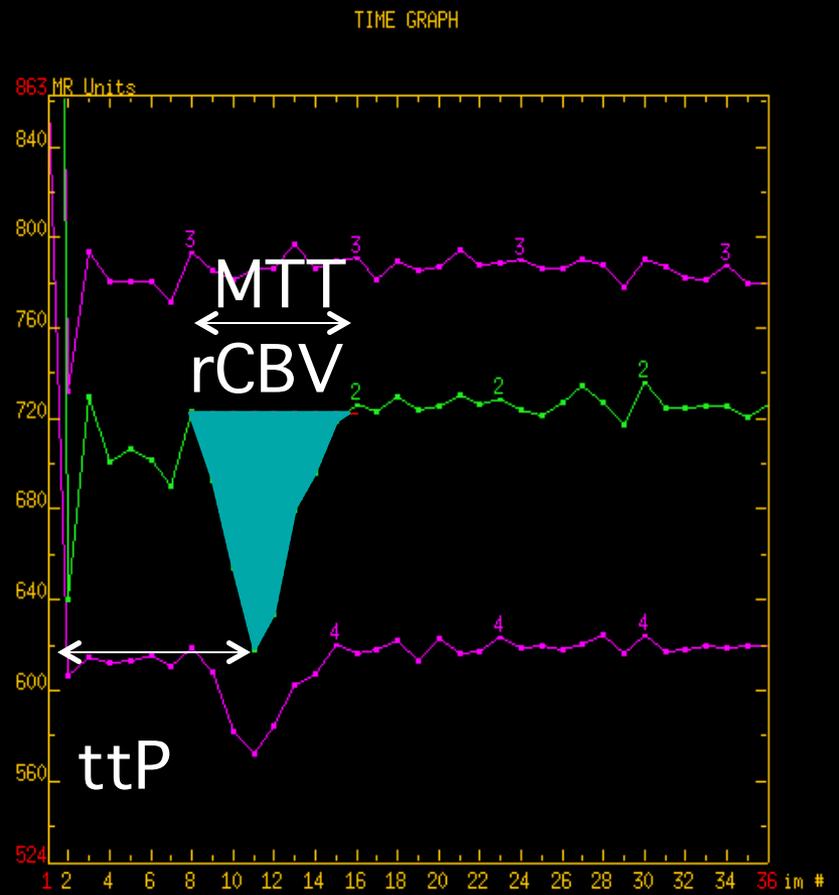
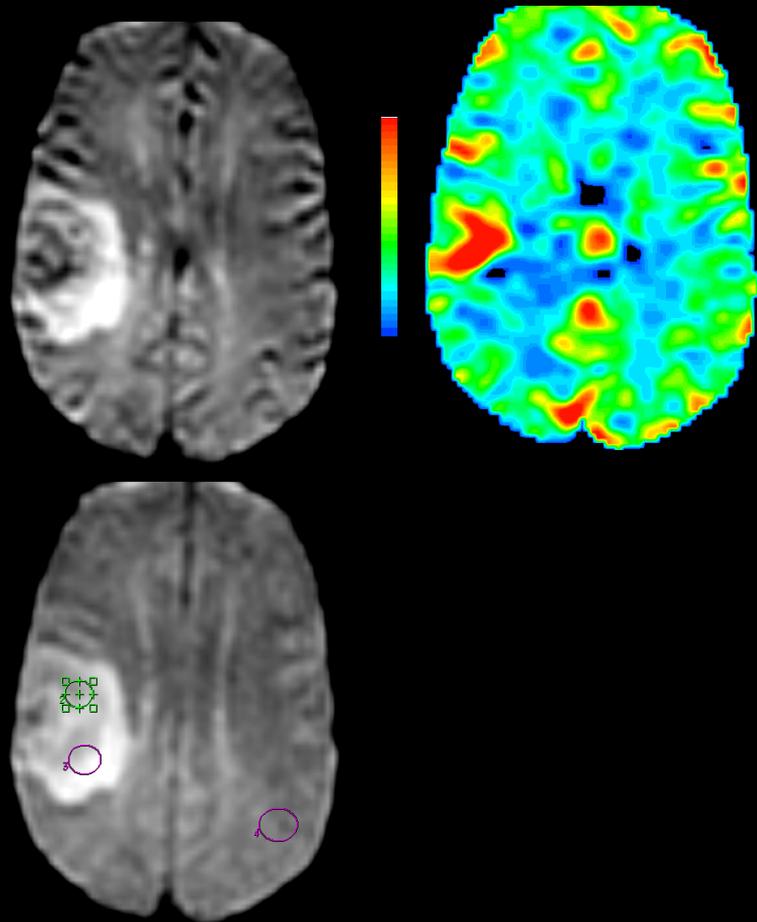


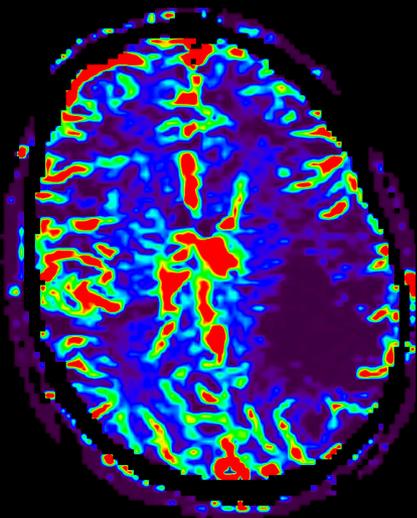
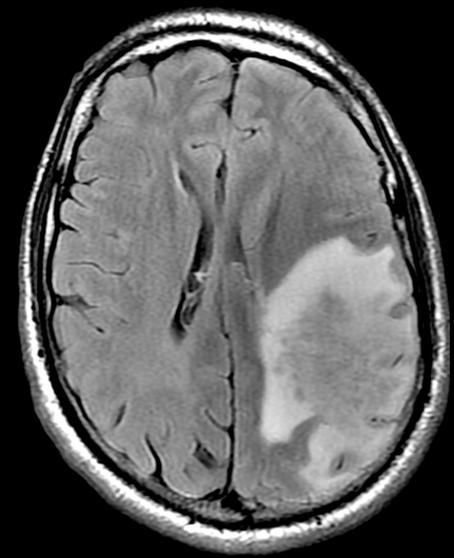
Courtoisie S Gerber, C Vandendries

# Effet Superparamagnétique

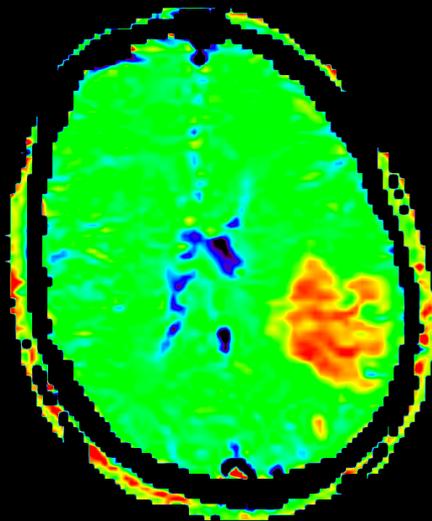
---

- Sur les séquences T2 de perfusion
- Lié au gadolinium "concentré"
- Nécessite une injection rapide, en bolus
- Permet une quantification (relative) de la perfusion cérébrale
- Le calcul nécessite
  - Une déconvolution (modélisation du profil d'entrée)
  - Une correction du leakage (effet T1)

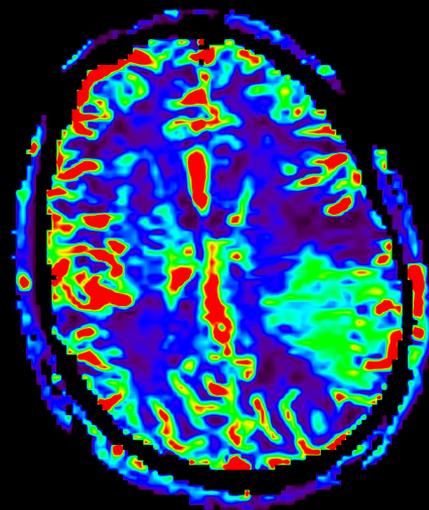




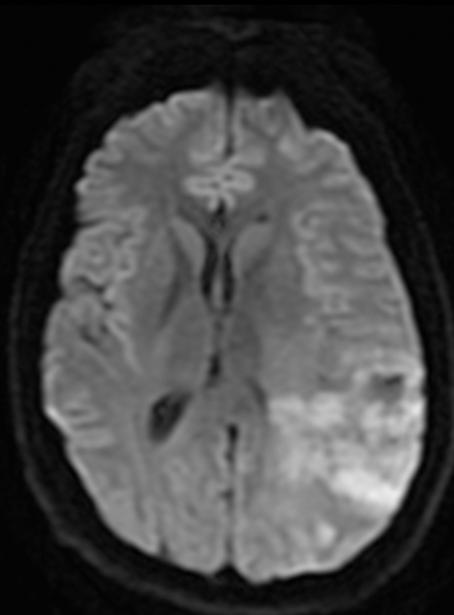
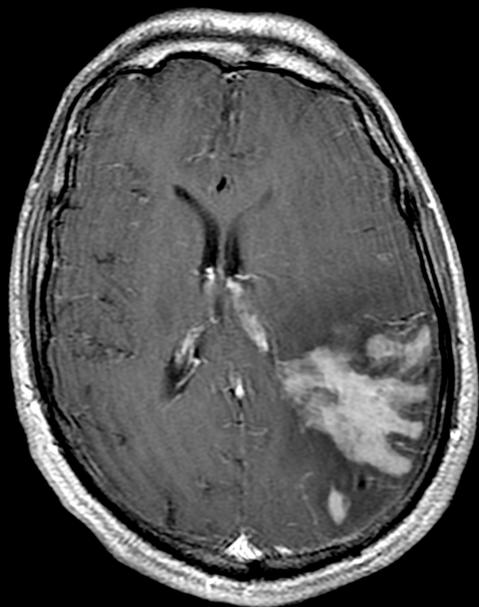
rCBV



K2



rCBV corrected



# Linéaire vs Macrocyclique

---

- Lié à la structure de la molécule
  - Linéaire: chaîne linéaire
  - Macrocyclique: complexe de plusieurs chaînes phénoliques
- Peuvent dans les 2 cas être **ioniques ou non ioniques**
- Les plus instables: les non ioniques linéaires. L'instabilité de ces molécules est connue depuis 1991.
- Tests de stabilité: en 15 jours, libération de
  - 20% du Gd des linéaires non ioniques
  - 1.1-1.9% du Gd des linéaires ioniques
  - Non détectable pour les macrocycliques

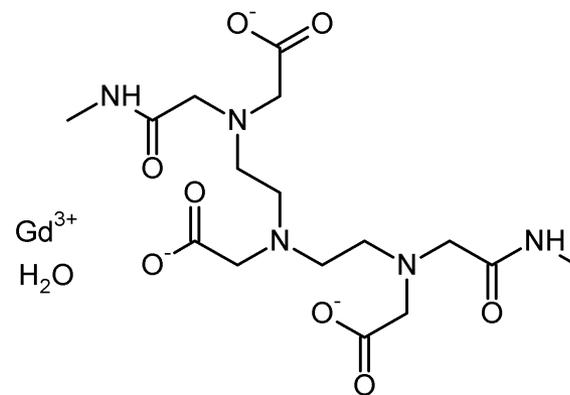
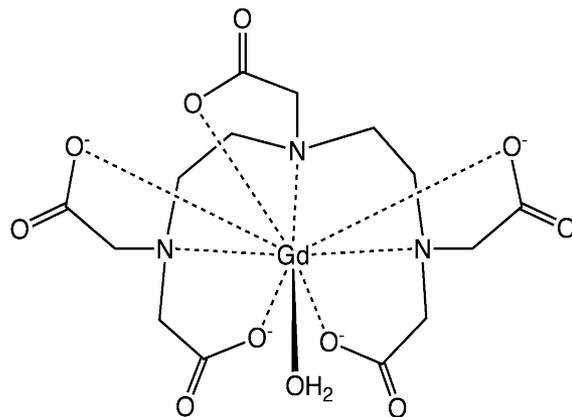
*Malayeri A, JACR 2016; Frenzel T, Invest Radiol 2008*

	<b>Ionique</b>	<b>Non ionique</b>
<b>Linéaire</b>	<b>Gadopentate</b> (Magnevist) <b>Gadofosveset</b> (Vasovist) <b>Gadoxetate</b> (Primovist) <b>Gadobenate</b> (MultiHance)	<b>Gadodiamide</b> (Omniscan) <b>Gadoversetamide</b> (OptiMark)
<b>Macrocyclique</b>	<b>Gadoterate</b> (Dotarem)	<b>Gadobutrol</b> (Gadovist) <b>Gadoteridol</b> (ProHance)

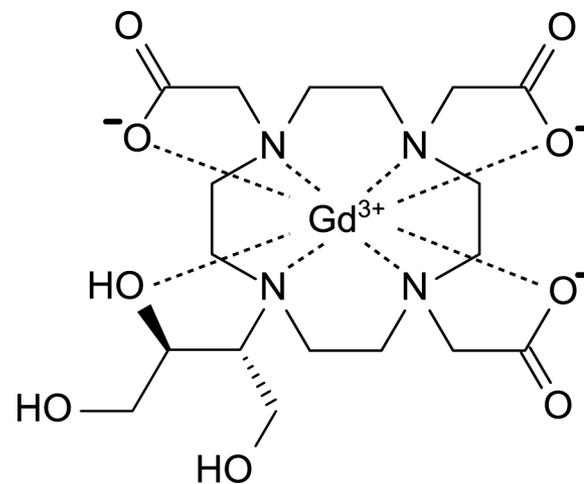
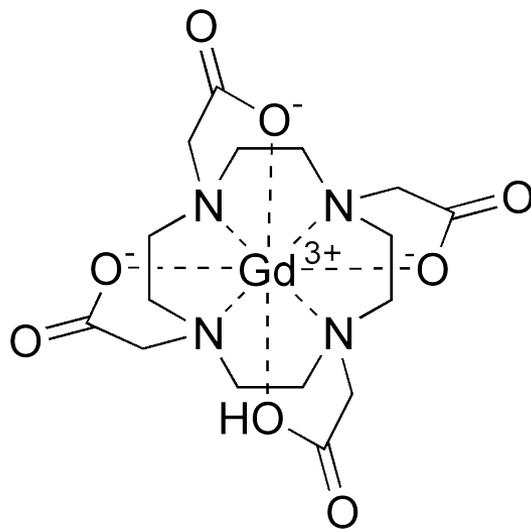
## Ionique

## Non Ionique

### Linéaire



### Macrocyclique



# Utilisations "atypiques"

---

- Validées par l'AMM
  - Double dose pour la recherche de métastases
    - Date de l'époque où les IRM étaient 2D, 1.5T
    - Obsolète à l'heure actuelle (3T, séquences 3DFLAIR et 3DSE et... Gamma knife !)
  - Triple dose pour l'angio IRM

## Posologie

Chez l'adulte, comme chez l'enfant et le nourrisson, la posologie recommandée est de 0,2 ml de produit par kilo de poids corporel (0,1 mmol/kg).

L'examen devra être réalisé dans les 45 minutes suivant l'injection. L'amélioration optimale du contraste est généralement observée dans les premières minutes suivant l'administration du produit.

Dans quelques cas exceptionnels comme la confirmation du caractère unique d'une métastase ou la détection de tumeurs leptoméningées, une deuxième injection de 0,4 ml/kg (0,2 mmol/kg) peut être administrée.

En angiographie chez l'adulte, selon la région explorée et les paramètres techniques, la dose administrée peut aller jusqu'à 0,6 ml/kg (0,3 mmol/kg).

# Utilisations "atypiques"

---

- Non validées par l'AMM
  - Intra cochléo vestibulaire
  - Cisterno IRM
  - Intra articulaire
  - En remplacement du produit de contraste iodé avant réalisation de FAV pour dialyse (!)
  - ....

# Gadolinium et Grossesse

---

- **Contre indiqué en théorie pendant la grossesse**
- Peu d'étude en fait disponibles
  - Risque théorique accru de dépôts chez l'enfant
  - Mais le Dotarem ne passe pas la barrière foeto placentaire et on n'injecte bien les nouveau nés
  - Seul effet rapporté chez l'animal (haute dose): RCIU
- **Conduite pratique suggérée**
  - N'injecter qu'en cas d'absolue nécessité
  - Surveiller tumeurs, adénomes, SEP par des examens sans IV
  - Si possible retarder l'injection après l'accouchement
  - S'il faut injecter, utiliser évidemment des macrocycliques

# Gadolinium et Allaitement

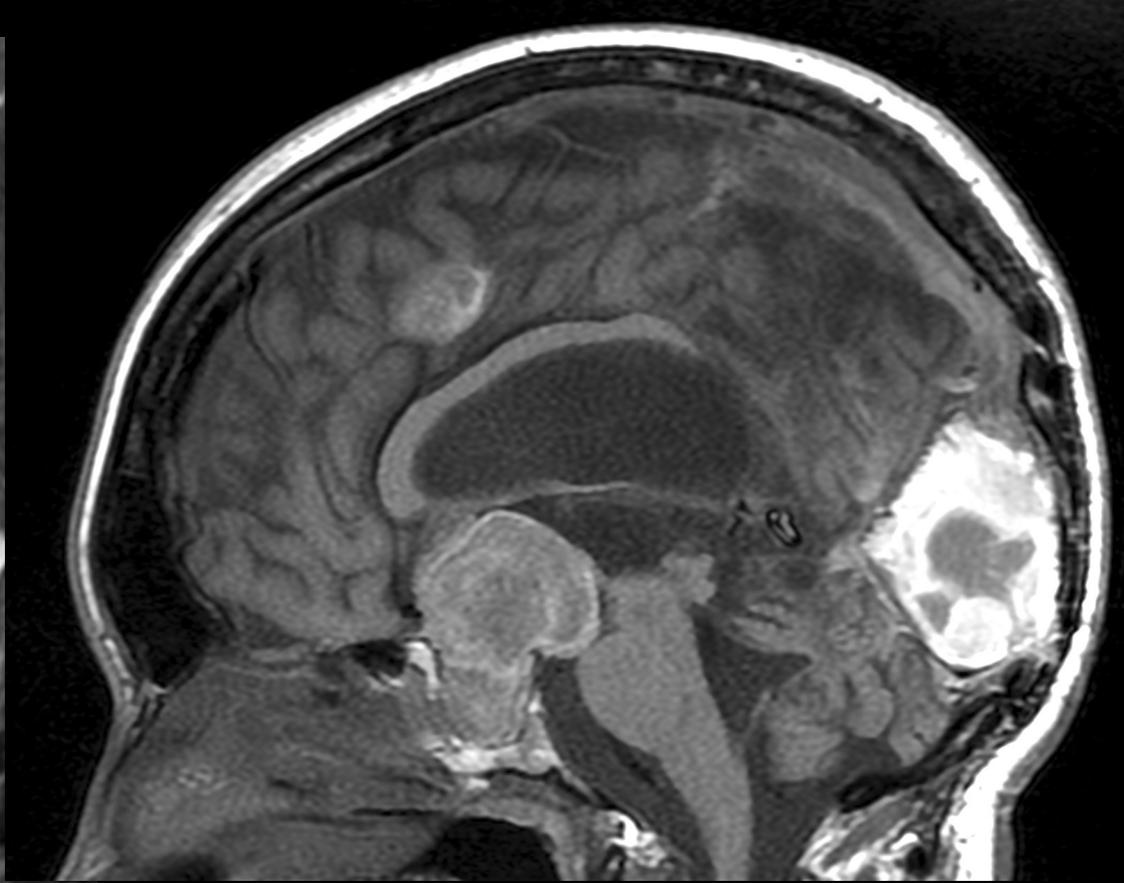
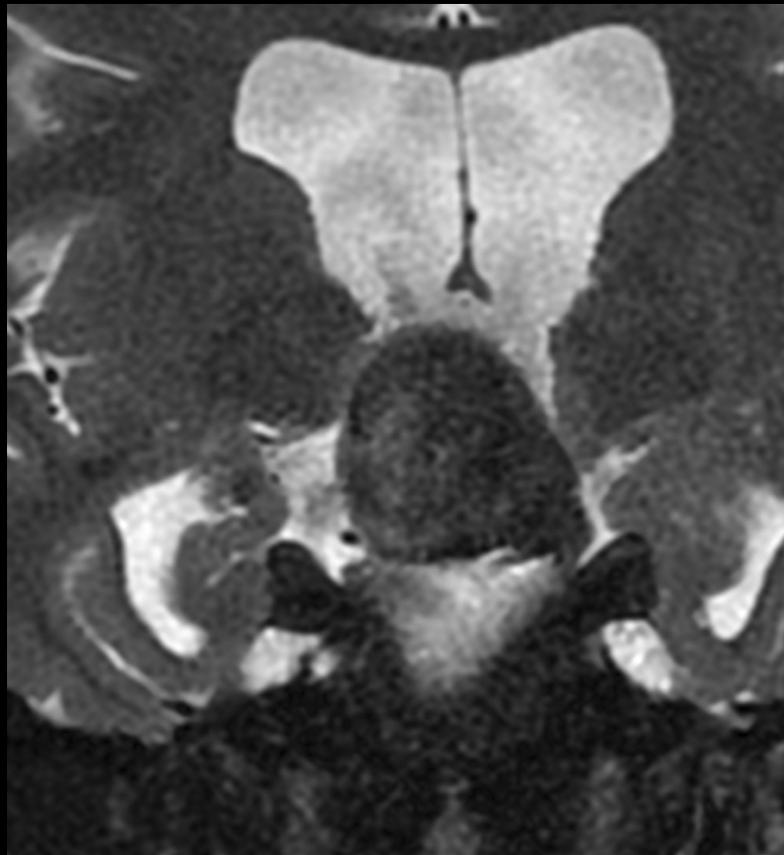
---

- Passage dans le lait maternel en quantités minimales
- Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez l'enfant ainsi exposé
- Il était autrefois conseillé de jeter le lait pendant 48 heures, uniquement en France
- Cette recommandation semble avoir disparu et il est conseillé de juger au cas par cas

# "Séquestration" du Gadolinium

---

- Chez des sujets à fonction rénale normale
- Prise de contraste persistante des lésions plusieurs heures après l'injection de gadolinium
- A été décrit dans les histiocytoses
- $Gd^{3+}$ , produit de contraste ou complexe (?)
- Risque potentiel (?)

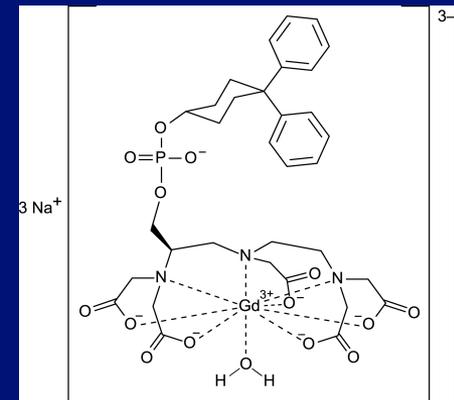


Patient de 21 ans suivi pour une maladie d'Erdheim Chester.  
A eu une IRM cardiaque la veille

# Produits à rémanence vasculaire

## - Vasovist®

- Chélate de gadolinium à haut poids moléculaire
- Linéaire, ionique
- Se complexe à l'albumine
- Reste plus longtemps dans les vaisseaux
- Applications: imagerie de l'aorte et des membres inférieurs



# Effets secondaires "classiques" du Gd

---

- Très rares
- Douleurs, sensations de chaud ou de froid au point d'injection
- Nausées, vomissements
- Douleurs oculaires
- Hémolyse
- Réactions allergiques mineures (rash, prurit) ou graves (œdème de Quinck, choc anaphylactique, asthme)
- Liste non exhaustive !

# Fibrose systémique néphrogénique

---

- Premier cas en 1997 (publié en 2000), cause initialement inconnue
- Lien avec l'injection de Gd suggéré en 2006
- A touché 10 000 patients environ
- Insuffisance rénale sévère ou terminale
- A disparu depuis 2009

# NSF: facteur de risque

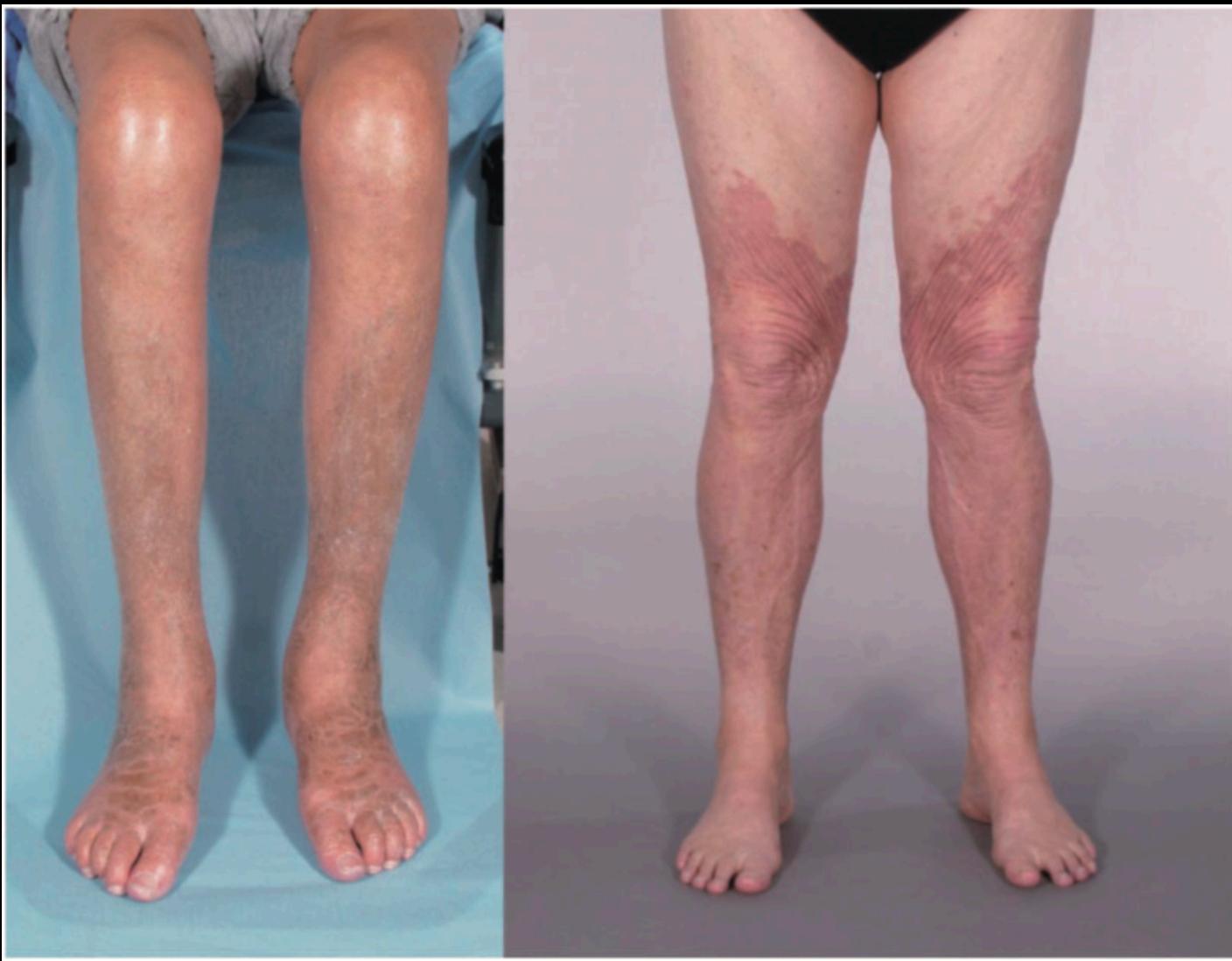
---

- Insuffisance rénale
  - Surtout si GFR < 30, patients dialysés
  - Y compris en cas d'insuffisance rénale aiguë (et ne disparaît pas après correction de la créat)
- Produit de contraste linéaire: Omniscan +++, mais aussi cas rapportés avec Magnevist, OptiMark
- Aucun cas rapporté avec ProHance et Dotarem, quelques cas très douteux avec Gadovist

# NSF: manifestations cliniques

---

- Délai extrêmement variables (heures-années)
- Premier signe: gonflement des extrémités
- Puis induration cutanée, douleurs, rougeurs, diminution de l'amplitude des mouvements, sensation de faiblesse musculaire
- Gravité très variable
- Surmortalité (40% à 18 mois contre 16% dans le groupe contrôle)
- A l'autopsie: dépôts de gadolinium dans la peau, les vaisseaux, le cœur.

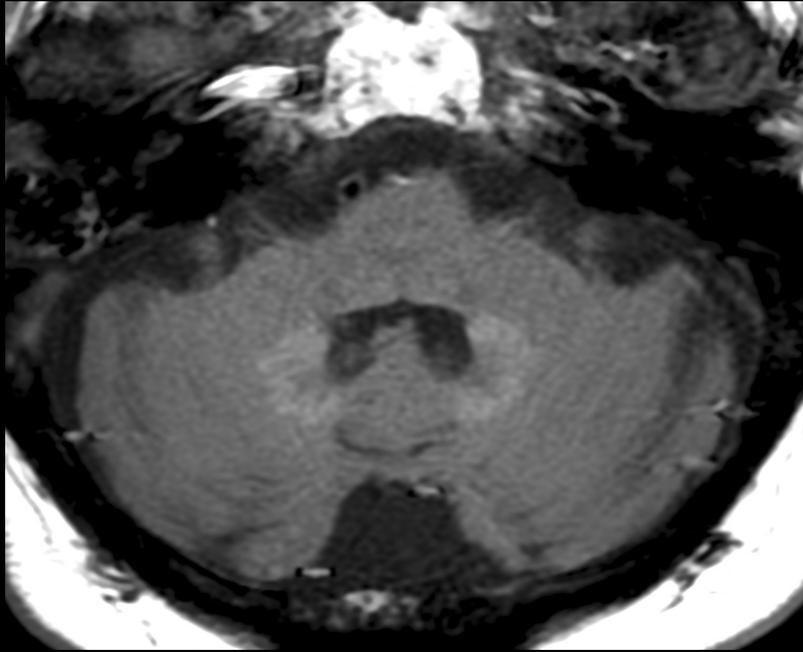


*Markmann et al., Clin Nephrol 2008*

## NSF: mécanisme physiopathologique

---

- "stagnation" du produit du contraste chez les insuffisants rénaux terminaux (>24h contre 90 minutes)
- Echange dans le plasma au sein de la molécule entre le Gd et d'autres ions (Zn, Cu, Fe, Ca)
- Le Gd libéré se fixe aux anions pour former des complexes stables qui se déposent dans les tissus
- Ces complexes sont englobés par les macrophages qui fabriquent alors du TGF $\beta$ , déclenchant la réaction de fibrose

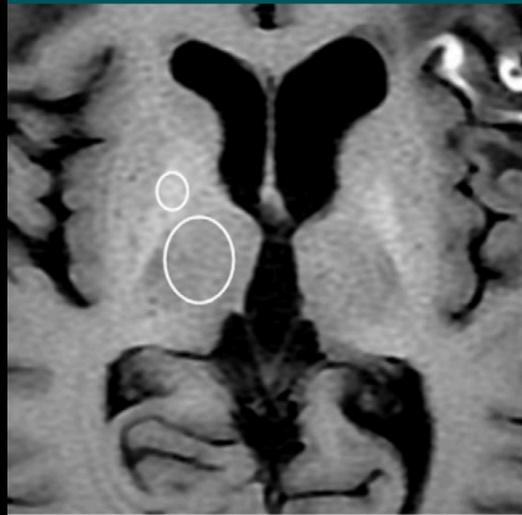


Patient suivi pour une maladie d'Erdheim Chester depuis >10 ans. Multiples IRM cérébrales, cardiaques, abdominales. Pas d'insuffisance rénale

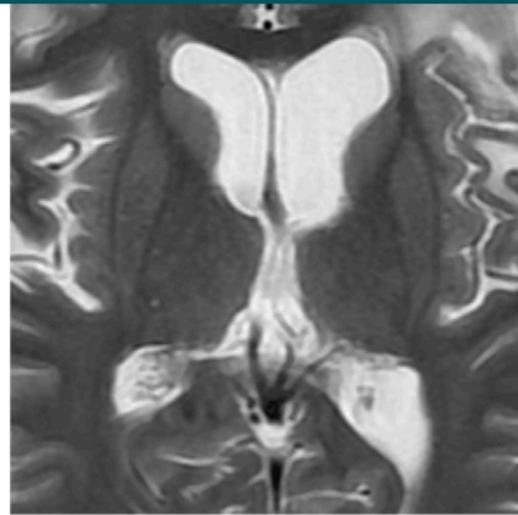
# High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-based Contrast Material<sup>1</sup>

Tomonori Kanda, MD, PhD  
Kazunari Ishii, MD, PhD  
Hiroki Kawaguchi, MD  
Kazuhiro Kitajima, MD, PhD  
Daisuke Takenaka, MD, PhD

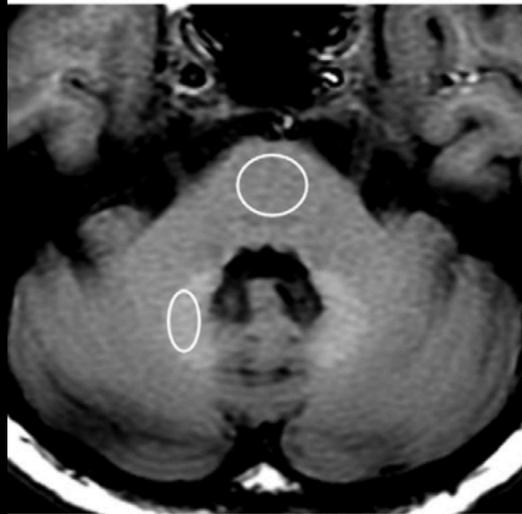
Figure 1



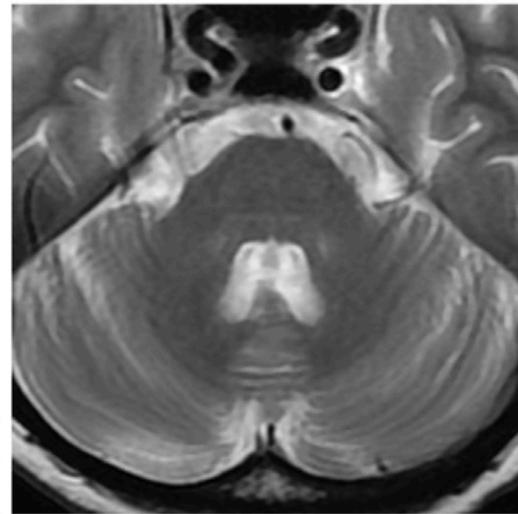
a.



b.



c.



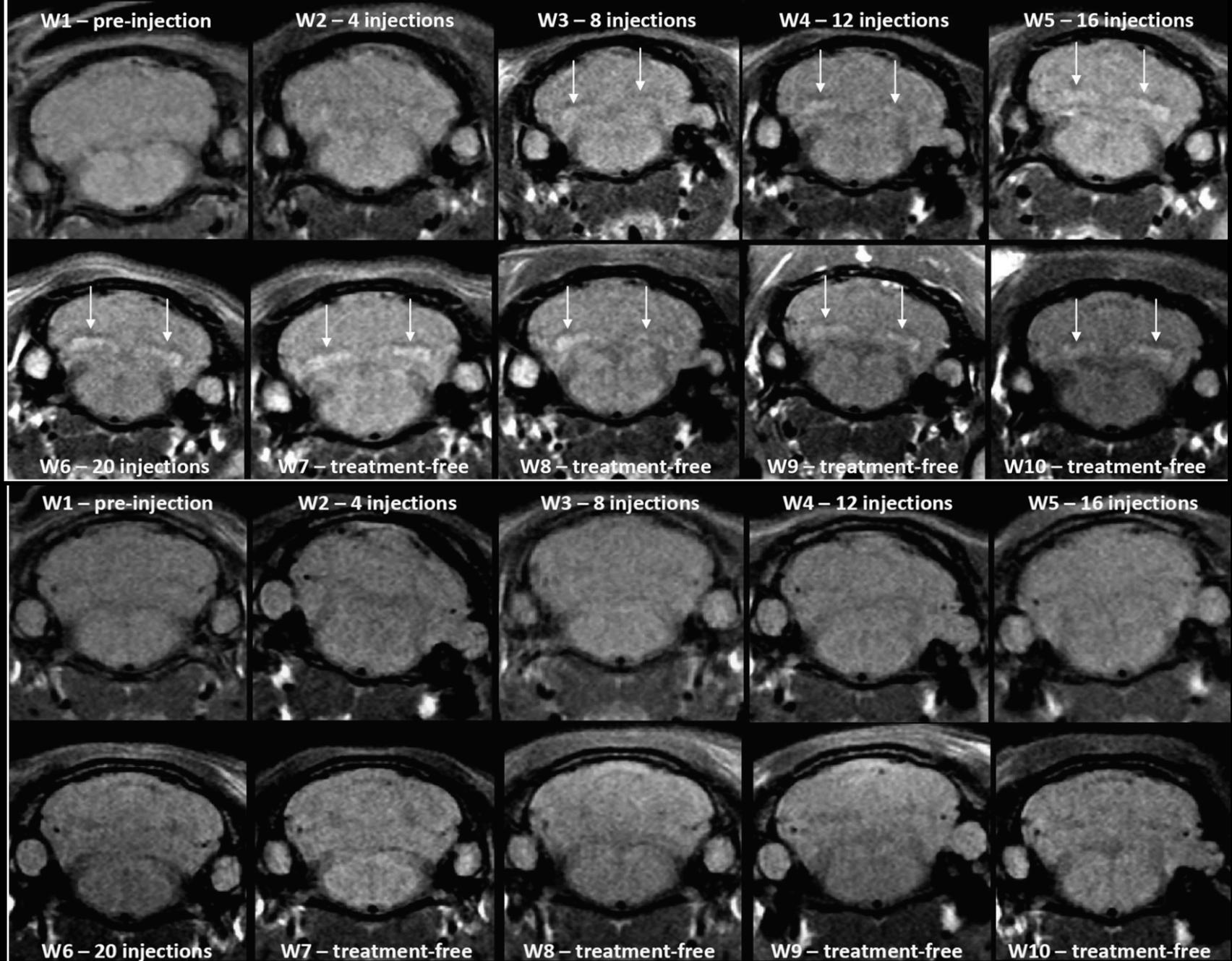
d.

*Kanda et al., Radiology 2014*

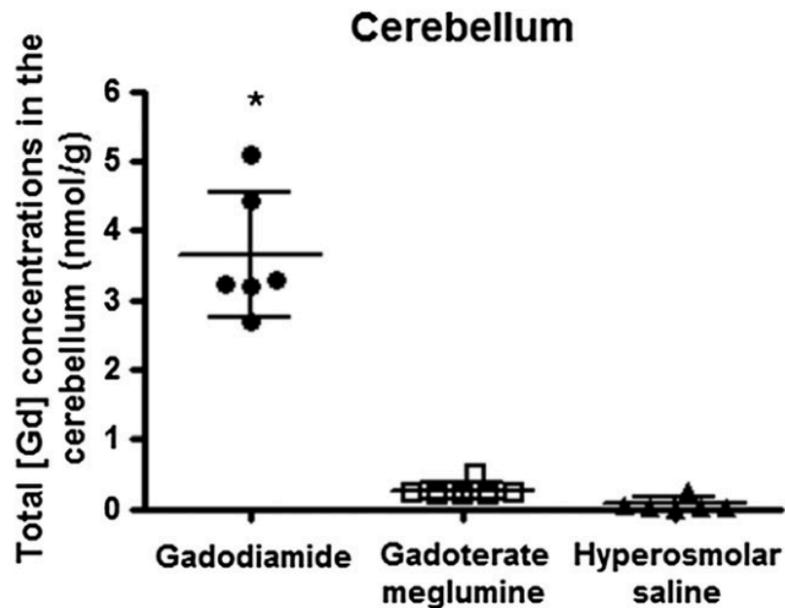
# Accumulation de Gd dans les noyaux gris

---

- Décrite en 2014 par Kanda et al.
- Augmentation progressive du signal des noyaux dentelés, lenticulaires et des pulvinares sur les séquences T1 sans injection
- Rapportée uniquement avec les produits de contraste linéaires
- **Sujets à fonction rénale normale**
- Ne semble pas réversible

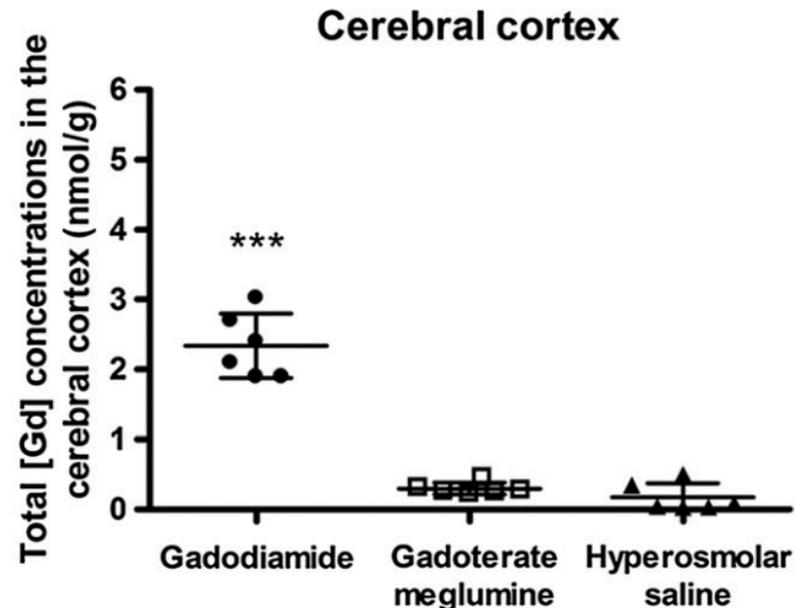


*Robert et al., Invest Radiol 2015*



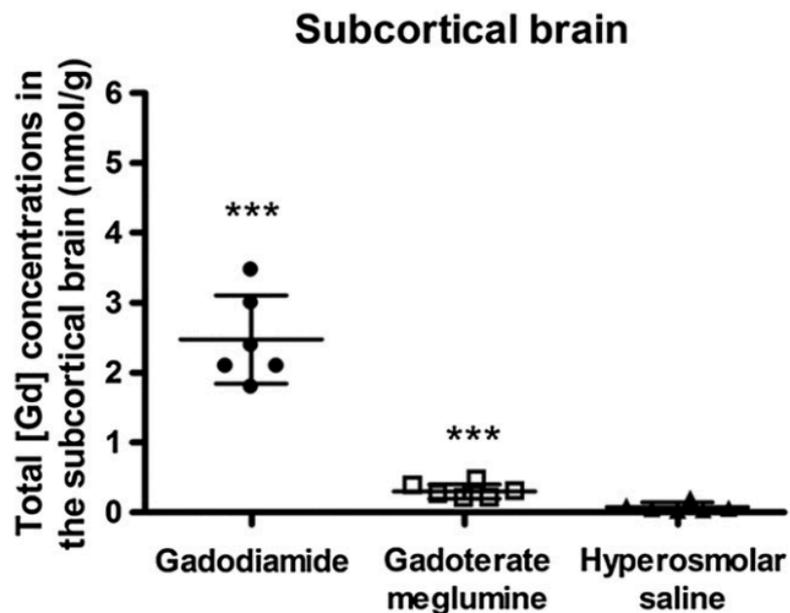
\*  $p < 0.05$  vs. other groups

A

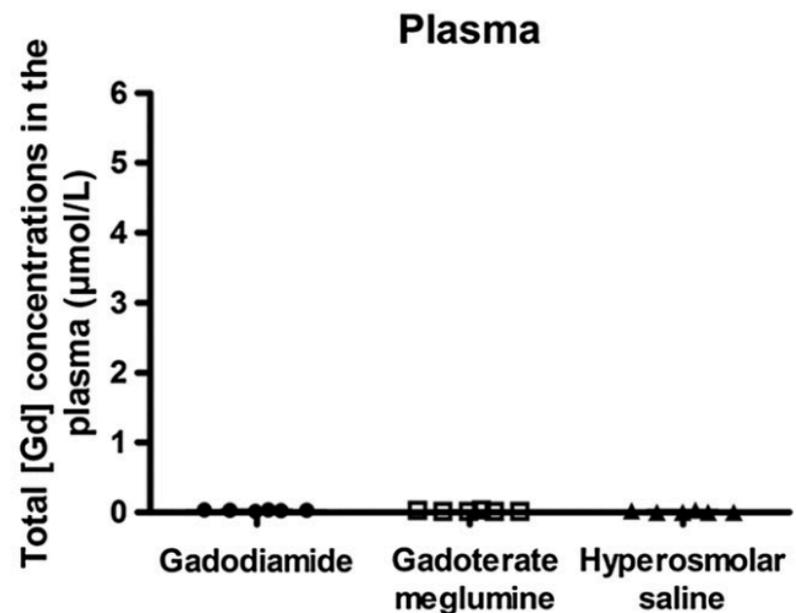


\*\*\*  $p < 0.001$  vs. other groups

B



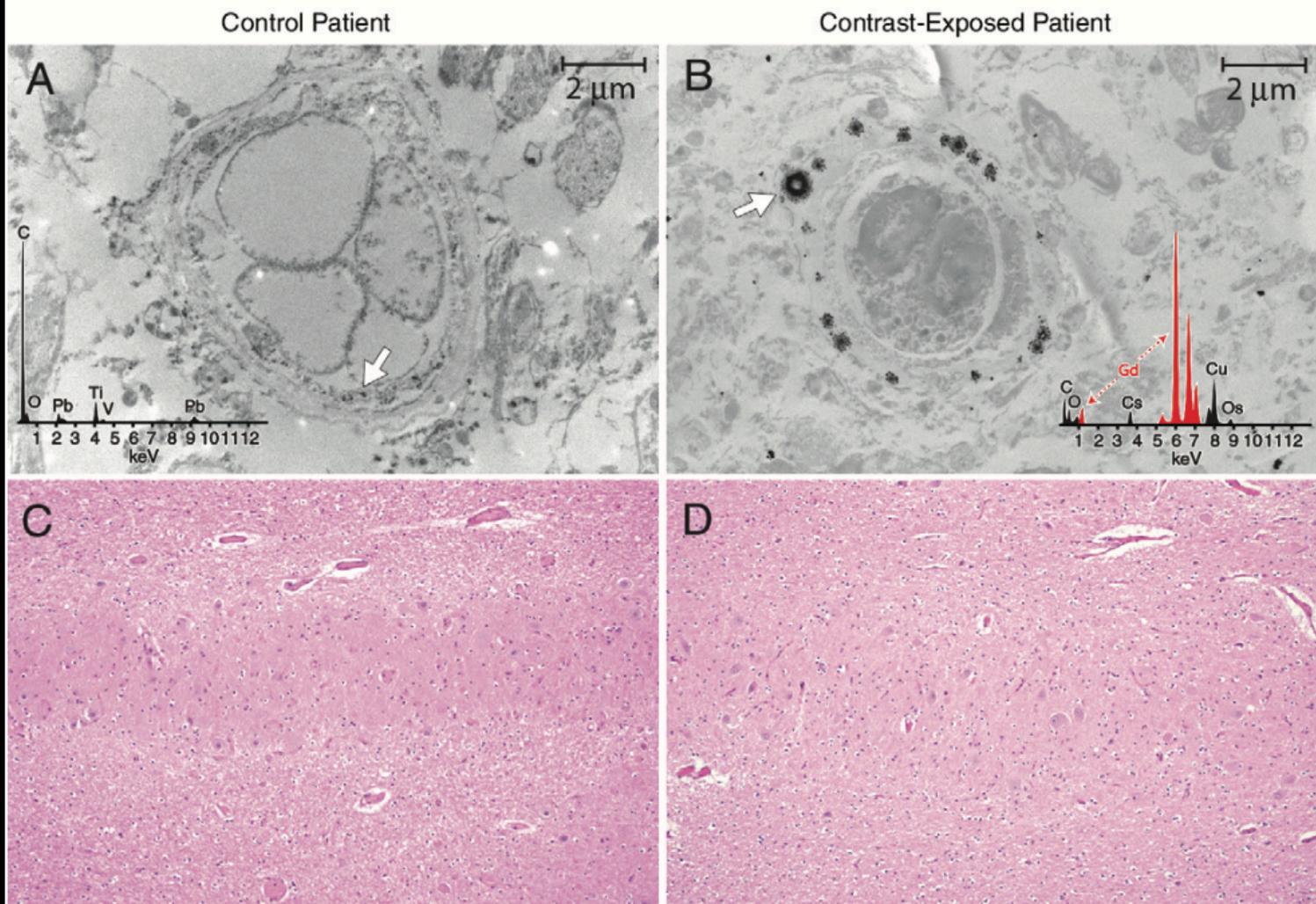
\*\*\*  $p < 0.001$  vs. other groups



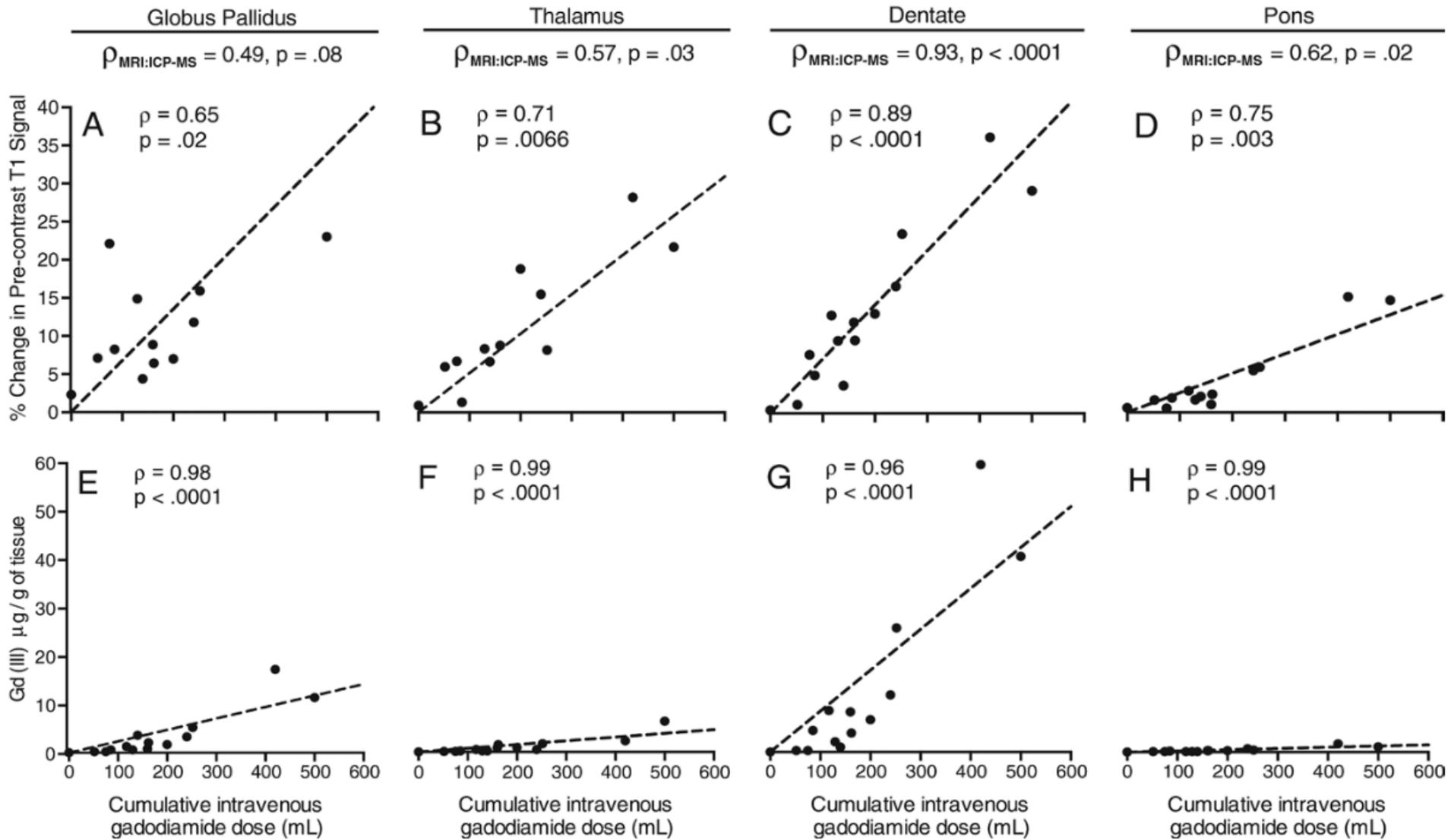
# Accumulation de G: Etudes anapath

---

- McDonald *et al* (13 patients), Kanda *et al.* (5 patients)
- Etude en spectro de masse et en ME
- Dépôts de gadolinium dans l'endothelium capillaire et l'interstitium
- De 0.1 à 0.58  $\mu\text{g}$  par gramme de tissu cérébral
- Corrélé à la dose reçue
- Corrélé aux changements en T1
- Indépendant de l'âge, du sexe et du délai entre le DC et l'injection de Gd
- Pas de modification histologique en revanche



**Figure 3:** Tissue localization and cellular response to gadolinium deposition. *A, B*, Transmission electron micrographs (0.2% lead citrate stain; original magnification,  $\times 10\,000$ ) of dentate nuclei tissue samples of *A*, control patient 4 and, *B*, contrast group patient 13. X-ray spectra are also shown for selected electron-dense foci (arrow); gadolinium peaks in spectra are indicated by red overlay. *C* = carbon, *Cs* = cesium, *Cu* = copper, *Gd* = gadolinium, *O* = oxygen, *Os* = osmium, *Pb* = lead, *Ti* = titanium, *V* = vanadium. *C, D*, Photomicrographs from light microscopy (hematoxylin-eosin stain; original magnification,  $\times 100$ ) of dentate nuclei from, *C*, control patient 4 and, *D*, contrast group patient 13.



*McDonald et al., Radiology 2008*

## Accumulation de G: que savons nous ?

---

- Ces hypersignaux correspondent bien à des dépôts de Gd
- Dans les zones où se déposent "habituellement" les métaux (dentelés, pallidum, pulvinars)
- Rapportés principalement avec des linéaires (Omniscan)
- Pas d'anomalie de signal retrouvée ni de dépôts chez l'animal avec le Dotarem
- Pas de signes neurologiques associés à ces dépôts

# Accumulation de Gd: questions en suspend

---

- Nature du dépôt: chélate, phosphate, Gd libre ?
- Conséquences à très long terme ?
- Traitement ? Efficacité des agents chélateurs douteuse (échec dans la NSF)

# Timeline

---

- 1984: Mise sur le marché du Magnevist (France:1986)
- 2006: Description de la fibrose systémique néphrogénique
- 2014: Description des hypersignaux T1 des NGC
- 2015: Preuve que ces hypersignaux sont du Gadolinium
- 2016: Début des recommandations de réduire les injections (ECTRIMS); le NIH déconseille l'utilisation des produits linéaires
- 10/03/2017: recommandation de l'EMA de retirer les molécules linéaires (Omniscan, Multihance, Magnevist, MultiHance)
- 15/01/2018: retrait en France d'Omniscan et Magnevist

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2017/03/WC500223209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/03/WC500223209.pdf)

# Comment gérer le risque ?

---

- **Respecter l'AMM**
  - Injection exclusivement IV
  - Respecter les doses
- Inscrire la dose injectée et le produit dans le CR
- Proscrire les double/triples doses
- **N'utiliser que des macrocycliques**
- Respecter un délai entre deux injections, surtout si la fonction rénale est limitée
- Grouper les examens en cas de nécessité d'exploration de régions multiples (crâne + rachis par exemple)

# Comment gérer le risque ?

---

- **Eviter les injections multiples chez les sujets jeunes**
  - Suivis systématiques de SEP non injectés (ECTRIMS 2016)
  - Suivi de la plupart des adénomes hypophysaires: idem
  - Suivi des gliomes de bas grade: plus discutables, mais à envisager dans certains cas
  - Ne pas injecter dans les bilans systématiques à IRM normale
  - Informer ces patients du risque (?)
- **Substitution à discuter** en cas de risque élevé
  - Angioscanner si insuffisance rénale ?
  - ARM non injectée
  - ASL



# Autres produits de contraste en IRM

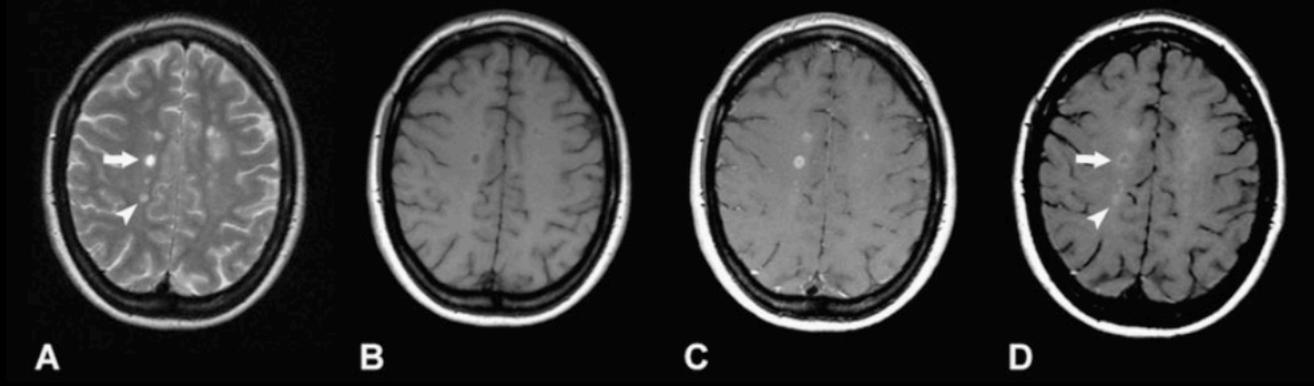
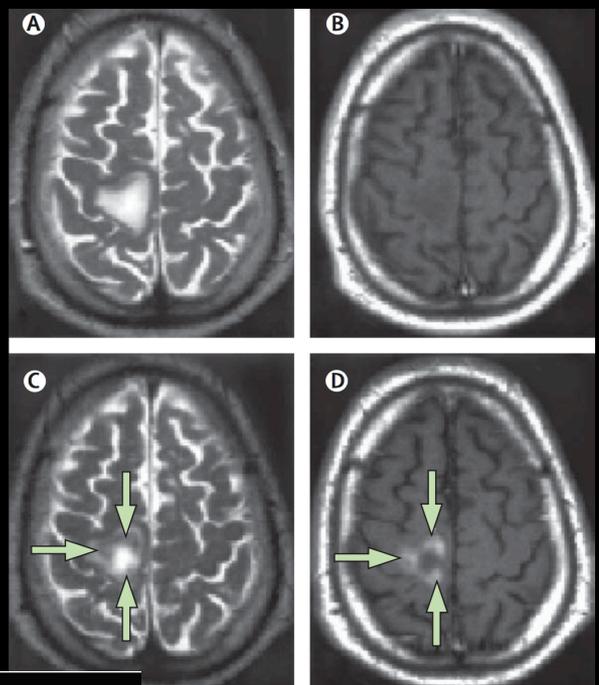
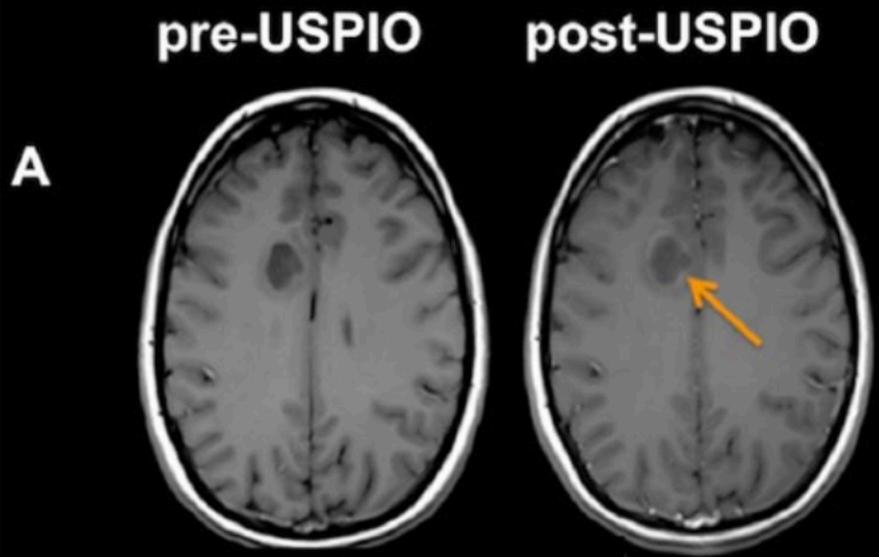
---

- Développés pour des applications spécifiques
  - Imagerie de l'infiltration macrophagique (USPIO)
  - Produits à rémanance vasculaire
- Développés pour remplacer le gadolinium
  - A base de manganèse
  - A base de fer

# USPIO

---

- Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide
- Particules de fer colloïdal à effet superparamagnétique
- Utilisés dans l'imagerie des tumeurs hépatiques (Sinerem®)
- Peuvent permettre de réaliser une imagerie spécifique des macrophages
- Intérêt théorique pour caractériser l'inflammation dans la sclérose en plaques
  - Réalisation d'une acquisition Gd<sup>+</sup> puis d'une infusion d'USPIO
  - Nouvelle imagerie le lendemain
  - Calcul du mismatch entre lésions Gd<sup>+</sup> et lésions USPIO<sup>+</sup>
  - Associées à une plus grande perte tissulaire
- Non commercialisés ou retirés du marché



*Maarouf et al., Mult Sclerosis 2016*  
*Bakshi et al., Lancet Neurol 2008*  
*Vellingha etl al., Brain 2008*

# Alternatives au gadolinium

---

- Aucune n'a pour le moment dépassé le stade expérimental
- **Produits à base de Fer**
  - Théoriquement non toxique
  - Ferritine, en complexe colloïdal ou en nanotubes
  - Pas si simple à utiliser en pratique ! (cf Sinerem)
- **Produits à base de Manganèse**
  - Le Manganèse est superparamagnétique
  - MEMRI (Manganese Enhanced MRI)
  - Utilisé chez l'animal et quelques études chez l'homme
  - Profil de sécurité à déterminer ("physiologique" mais l'excès de Mn peut causer un Parkinson secondaire)