

Optimisation des injections de produits de contraste gadolinés en IRM

I. Généralités

La justification et l'optimisation sont à la base de l'utilisation des produits de contraste gadolinés. Ils ne doivent être injectés que s'ils peuvent apporter des informations utiles au diagnostic, avec la quantité nécessaire et suffisante. L'évolution technologique des IRM a permis une réduction du nombre d'examen nécessitant une injection de contraste mais celle-ci reste utile dans 30 à 40% des cas actuellement. Les progrès à venir et notamment l'utilisation de l'intelligence artificielle modifieront probablement ces données.

La dose intraveineuse injectée de produit de contraste gadoliné **doit toujours être calculée en fonction du poids du patient.**

Produits de contraste gadolinés	Non spécifiques			Hépto-spécifique
	Macrocycliques			Linéaire
	Ac. gadotérique	Gadobutrol	Gadotéridol	Acide gadobénique

Tableau 1 : Produits de contrastes gadolinés actuellement utilisés en France.

II. Indications

Les indications de l'injection dépendent de la pathologie recherchée. Des recommandations spécifiques par pathologie seront proposées par les sociétés d'imagerie de spécialité pour définir les indications de l'injection pour le diagnostic initial ou pour les contrôles évolutifs de la maladie. Les indications, avec parfois des variations entre produits, sont posées conformément aux AMM respectives des produits (voir notices d'information ou sources d'information comme le Vidal).

III. Rapport bénéfice/risque

Le radiologue doit évaluer le rapport bénéfice / risque pour un patient concerné.

Bénéfices : amélioration de la performance diagnostique permettant une modification de la prise en charge du patient

Risques :

✓ **Hypersensibilité immédiate allergique ou non allergique :** Ces manifestations cliniques sont tout à fait similaires et de gravité identique à celles rencontrées avec les contrastes iodés (Grades 1 à 4 de la classification de Ring et Messmer), imposant la même prise en charge. Les accidents graves voire mortels ont été décrits avec tous les produits mais sont heureusement les plus rares. La survenue d'une réaction immédiate qui peut survenir sans antécédents ou facteur de risque doit faire réaliser un bilan biologique immédiat (tryptasémie et histaminémie) puis ultérieurement un bilan allergologique.

Un antécédent de réaction d'hypersensibilité à un produit gadoliné est le facteur de risque essentiel de récurrence et doit faire réaliser un bilan allergologique avec tests cutanés avant toute nouvelle injection.

✓ **Fibrose systémique néphrogénique (FSN)** : chez l'insuffisant rénal sévère ou le dialysé, avec l'utilisation de produit de contraste gadoliné de structure linéaire. Ce risque a quasiment disparu avec l'utilisation des macrocycliques (cf. infra).¹

✓ **Rétention intra cérébrale** : Des hypersignaux au niveau des noyaux dentelés et du globus pallidus ont été décrits après de multiples injections de chélates de gadolinium essentiellement de structure linéaire, traduisant la persistance de molécules gadolinées dans ces structures cérébrales. Il n'existe aucune preuve, à ce jour, que ces dépôts puissent être associés à des anomalies cliniques.

A la suite des décisions de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2017, l'utilisation des chélates de gadolinium linéaires est suspendue sauf pour l'exploration hépatique, l'acide gadobénique étant l'un des deux seuls chélates à avoir une excrétion biliaire partielle et le seul disponible en France. Trois chélates de gadolinium macrocycliques sont autorisés (tableau 2). L'HAS considère que l'apport clinique de ces trois produits gadolinés de structure macrocyclique est identique en termes de risques et de bénéfices cliniques. Le principe de précaution impose l'utilisation justifiée et optimisée de la plus faible dose de valeur diagnostique de chélates de gadolinium macrocycliques, en particulier lors de la surveillance de pathologie chronique et chez l'enfant.

Substance active	Ac. gadotérique	Gadobutrol	Gadotéridol	Ac. gadobénique
Nom commercial	Dotarem/Clariscan	Gadovist	Prohance	Multihance
Concentration	0,5 mmol/ml	1 mmol/ml	0,5 mmol/ml	0,5 mmol/ml
Dose clinique	0,1 mmol/kg	0,1 mmol/kg	0,1 mmol/kg	0,05 mmol/kg
Flacons	5/10/15/20 ml	2 ml	5/10/15/20 ml	10/15 ml
Seringues	5/10/15/20 ml	7,5/10/15 ml	10/15/17 ml	10/15 ml

Tableau 2 : Caractéristiques des produits de contraste autorisés par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) par voie IV.

IV. Doses cliniques

Le principe ALADA (As Low As Diagnostically Achievable) instauré pour la radioprotection doit aussi être appliqué aux chélates de gadolinium en raison des risques potentiels mais inconnus liés en particulier aux dépôts de gadolinium.

1. Macrocycliques/non spécifiques (acide gadotérique, gadobutrol, gadotéridol)

La dose clinique est de **0,1 mmol/kg**.

Soit, en volume :

- ✓ Pour les produits concentrés à 0,5 mmol/ml : **0,2 ml / kg**
- ✓ Pour le produit molaire (1 mmol/ml) : **0,1 ml / kg**

Une **demi dose** peut être injectée dans certaines indications cliniques :

- exploration de tumeur extra axiale de grande taille (méningiome, neurinome),
- recherche et exploration de tumeur hypophysaire.

Une **deuxième dose (0,1 mmol/kg)** est rarement nécessaire dans certaines indications cliniques :

- angiographie par résonance magnétique et IRM cardiaque,
- prise en charge d'un patient suspect d'AVC dans l'objectif d'une thrombolyse et/ou thrombectomie, où une perfusion de premier passage peut être suivie d'une angio IRM des TSA. Mais dans la mesure du possible une des deux techniques sera remplacée par une séquence ne nécessitant pas d'injection (ASL, 3D TOF).

Attendre au moins 7 jours entre deux injections de chélates de gadolinium chez le nouveau-né, le nourrisson de moins de 1 an et le patient en insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/kg/1,73m²).

2. Hépto-spécifique (acide gadobénique)

La dose clinique est de **0,05 mmol/kg**.

L'acquisition des images est dynamique après injection du produit de contraste, comme les macrocycliques : temps artériel, portal, tardif (5-7 minutes). La phase hépatocytaire, caractérisée par une captation par les hépatocytes normaux et une excrétion biliaire du produit de contraste gadoliné est obtenue entre 40 et 120 minutes.

V. Adéquation dose conditionnement par patient

La dose étant toujours calculée **par rapport au poids du patient**, il est important de moduler la prescription lors du rendez-vous pour éviter le gaspillage du fond de flacon non utilisé.

	Dose (mmol/kg)	Concentration (mmol/ml)		
		Ac. gadotérique	Gadotéridol	Gadobutrol
	0,1	0,5 mmol/ml		1 mmol/ml
Poids (kg)	Quantité (mmol)	Volume à injecter (ml)		Volume à injecter (ml)
50	5	10		5
55	5,5	11		5,5
60	6	12		6
65	6,5	13		6,5
70	7	14		7
75	7,5	15		7,5
80	8	16		8
85	8,5	17		8,5
90	9	18		9
95	9,5	19		9,5
100	10	20		10

Tableau 3 : Volume (ml) de produit de contraste **macrocyclique** (dose clinique 0,1 mmol/kg) à injecter en fonction du poids du patient et de la concentration de 0,5 ou 1 mmol/ml.

	Dose (mmol/kg)	Concentration (mmol/ml)	
		Acide gadobénique	
	0,05	0,5	
Poids (kg)	Quantité (mmol)	Volume à injecter (ml)	
50	2,5	5	
55	2,75	5,5	
60	3	6	
65	3,25	6,5	
70	3,5	7	
75	3,75	7,5	
80	4	8	
85	4,25	8,5	
90	4,5	9	
95	4,75	9,5	
100	5	10	

Tableau 4 : Volume (ml) de produit de contraste **hépatospécifique** (dose clinique 0,05 mmol/kg) à injecter en fonction du poids du patient et de la concentration de 0,5 mmol/ml. Une solution pratique peut consister à donner une ordonnance unique avec une prescription de contraste en fonction du poids laissant le pharmacien délivrer le bon conditionnement.

Par exemple :

« PRODUIT GADOLINE » : un flacon pour une dose de **0,1 mmol / kg**.

VI. Grossesse

Il existe peu de données cliniques sur l'utilisation des produits de contraste gadolinés pendant la grossesse. Les éléments dont on dispose actuellement sont les suivants :

- Seule une très faible quantité de gadolinium passe la barrière foeto-placentaire (<0,001% chez le macaque).²
- Les produits de contraste à base de gadolinium n'ont pas d'effet tératogène ou mutagène.³
- La cinétique de décroissance du gadolinium dans le liquide amniotique dans les modèles animaux est relativement rapide.

Cependant, la prudence reste de mise pour les raisons suivantes :

- On ne dispose d'aucune donnée sur la cinétique de décroissance du gadolinium dans les tissus du fœtus humain, en particulier dans les reins, le foie et la peau, ni de données sur l'éventuel dépôt de gadolinium dans les tissus cérébraux.
- On ne dispose pas de données sur la déchélation éventuelle des chélates de gadolinium, y compris les plus stables, dans le liquide amniotique.

Par mesure de précaution, les produits de contraste à base de gadolinium ne doivent être injectés pendant la grossesse qu'en cas de stricte nécessité, uniquement les plus stables et à la plus petite dose nécessaire pour le diagnostic.

Aucun test néonatal n'est requis actuellement après cette injection. Cependant, en cas d'injection de produit de contraste à base de gadolinium notamment au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse⁴, une déclaration au CRAT (Centre de Référence pour les agents tératogènes) est souhaitable : www.lecrat.fr⁵

VII. Allaitement

Une étude chez l'homme a montré que le passage du gadopentetate diméglumine était <0,04% dans le lait maternel.^{6,7} Par ailleurs, l'absorption digestive des sels de gadolinium est très faible.

Sur ces données, l'allaitement après administration d'un produit de contraste peut donc être poursuivi sans précaution particulière.⁸

VIII. Nouveau-né, nourrisson de moins de 1 an et enfants

Le cerveau en développement des fœtus, nourrissons et enfants est plus vulnérable aux toxiques.

Les enfants sont susceptibles de recevoir des injections de chélates de gadolinium à plusieurs reprises au cours de leur vie et donc d'avoir des temps de rétention plus longs de dépôt de gadolinium intra-cérébral.

Le recours aux chélates de gadolinium doit donc être parfaitement justifié et n'être utilisé que si les séquences disponibles ne permettent pas d'obtenir les informations utiles souhaitées.

L'adaptation de la dose à injecter au poids est ici particulièrement importante avec délai d'au moins 7 jours entre deux injections de chélates de gadolinium.

En cas d'utilisation d'acide gadotérique, la substitution par le générique disponible en France ne peut se faire qu'après 6 mois (pas d'autorisation de mise sur le marché du générique avant cet âge).

IX. Insuffisance rénale

Néphrotoxicité

La néphrotoxicité des produits gadolinés est exceptionnelle aux doses recommandées, même en cas d'insuffisance rénale. Ils peuvent être utilisés en recours en cas de risque aux PCI mais sans dépasser la dose clinique recommandée en fonction du produit utilisé.

Aucune précaution n'est à envisager en cas de prise de metformine ou d'autre anti-diabétique oral chez un patient diabétique.

Fibrose systémique néphrogénique (FSN)

Les facteurs de risque de FSN sont l'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73m²) et la dialyse. Cependant, ce risque a quasiment disparu depuis l'arrêt de l'utilisation des chélates linéaires en 2018 en Europe. Par ailleurs, les produits autorisés sur le marché (acide gadotérique, gadobutrol, gadotéridol, acide gadobénique) appartiennent au groupe II de la classification de l'American College of Radiology⁹, qui est le groupe recommandé chez les patients à risque de FSN, quel que soit leur fonction rénale.

Evaluation de la fonction rénale

Compte-tenu de l'absence de néphrotoxicité de ces produits, et du risque actuel devenu quasiment nul de FSN, la recherche d'une insuffisance rénale par dosage de la créatininémie avec estimation du DFG n'est pas systématique.

Toutefois, elle est recommandée en cas de facteur de risque rénal, lorsque des injections répétées s'avèrent nécessaires, car :

- ✓ Si DFG < 30 ml/min/1,73m² : se limiter à une dose tous les 7 jours,
- ✓ Si DFG > 30 ml/min/1,73m² : absence de restriction.

Dans ce cas, les facteurs de risque rénal doivent être recherchés par un questionnaire, comme pour les PDC iodés : pathologie rénale connue (dialyse, chirurgie rénale, cancer, greffe, rein unique), HTA traitée, diabète.

Dialyse

Chez le patient dialysé pour qui une injection est indiquée, après évaluation d'un rapport bénéfice / risque positif, une séance de dialyse pourra être prévue après l'IRM injectée, même si l'intérêt d'une telle synchronisation n'est pas démontré.

X. Substitution

Les règles concernant la substitution d'un médicament par son générique ont été profondément modifiées à partir du 1^{er} janvier 2020 dans le cadre de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2019 (art. 66) pour encourager l'utilisation des génériques.

La substitution ne concerne pour l'instant que l'acide gadotérique en intraveineux. Les trois autres molécules ne sont pas substituables, n'ayant pas de générique. Il en est de même pour la forme intra-articulaire de l'acide gadotérique.

Le pharmacien délivre le générique, quelle que soit la prescription (dénomination commune acide gadotérique, ou nom commercial du princeps Dotarem ou du générique Clariscan). Le patient ne fait pas l'avance de frais et n'a pas de restant dû.

Si la prescription est faite en Dotarem avec le seul motif médical de substitution accepté aux termes de l'arrêté (enfant de moins de 6 mois), le pharmacien délivre le Dotarem. Le tiers payant est possible, le patient ne fait pas l'avance de frais et n'a pas de restant dû, le remboursement se faisant sur la base du médicament princeps. Le caractère manuscrit de la non-substitution n'est plus obligatoire.

La présence d'un dispositif médical associé avec le médicament ne change rien aux principes de substitution uniquement fondés sur la molécule.

Si ce motif médical de substitution n'existe pas et que le patient désire la spécialité, le pharmacien délivre le Dotarem. Le patient doit avancer les frais, reçoit une feuille de soins papier qu'il devra envoyer et ne sera remboursé que sur la base du générique.

Bibliographie

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents-0>
2. Oh KY, Roberts VHJ, Schabel MC, Grove KL, Woods M, Frias AE. Gadolinium Chelate Contrast Material in Pregnancy: Fetal Biodistribution in the Nonhuman Primate. *Radiology* 2015; 276: 110–8.
3. Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005; 15: 1234–40.
4. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA* 2016; 316: 952–61.
5. http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
6. Shellock FG, Parker JR, Venetianer C, Pirovano G, Spinazzi A. Safety of gadobenate dimeglumine (MultiHance): Summary of findings from clinical studies and postmarketing surveillance. *Invest Radiol* 2006; 41: 500–9.
7. Kubik-Huch, R. A., N. M. Gottstein-Aalame, T. Frenzel, B. Seifert, E. Puchert, S. Wittek, et J. F. Debatin. Gadopentetate Dimeglumine Excretion into Human Breast Milk during Lactation. *Radiology* 2000; 216: 555-8.
8. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
9. https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf