

SEP et IRM :

Dernières données sur le Gadolinium

Dr Basile Wittwer – Service de neurologie CHR Mercy

Dr Rémi Duprès – Service de radiologie CHR Mercy

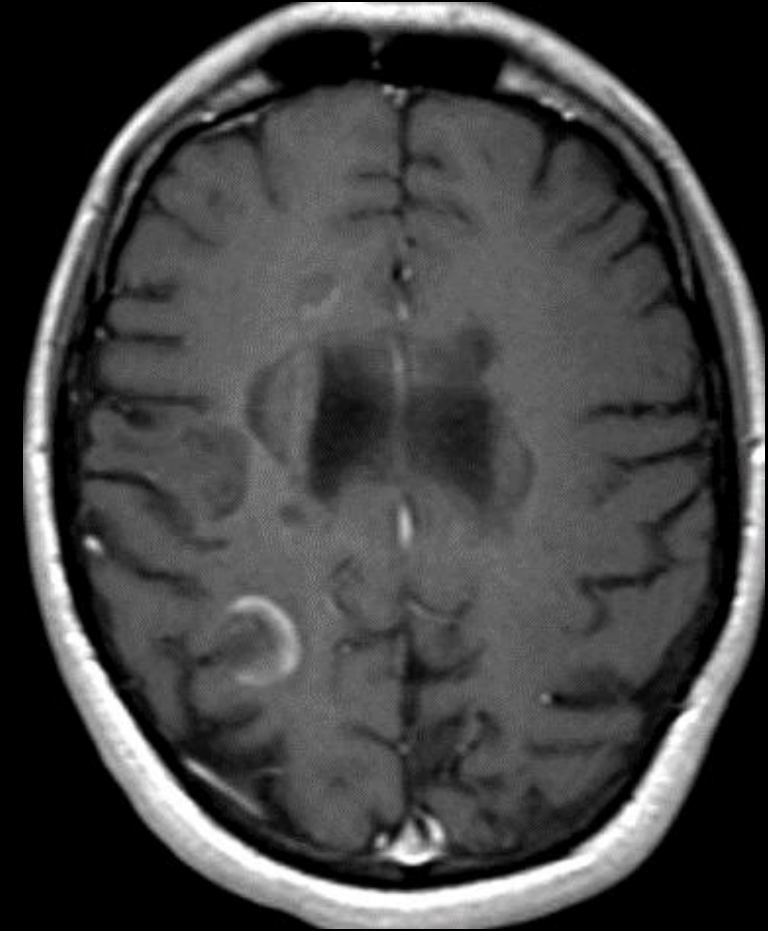
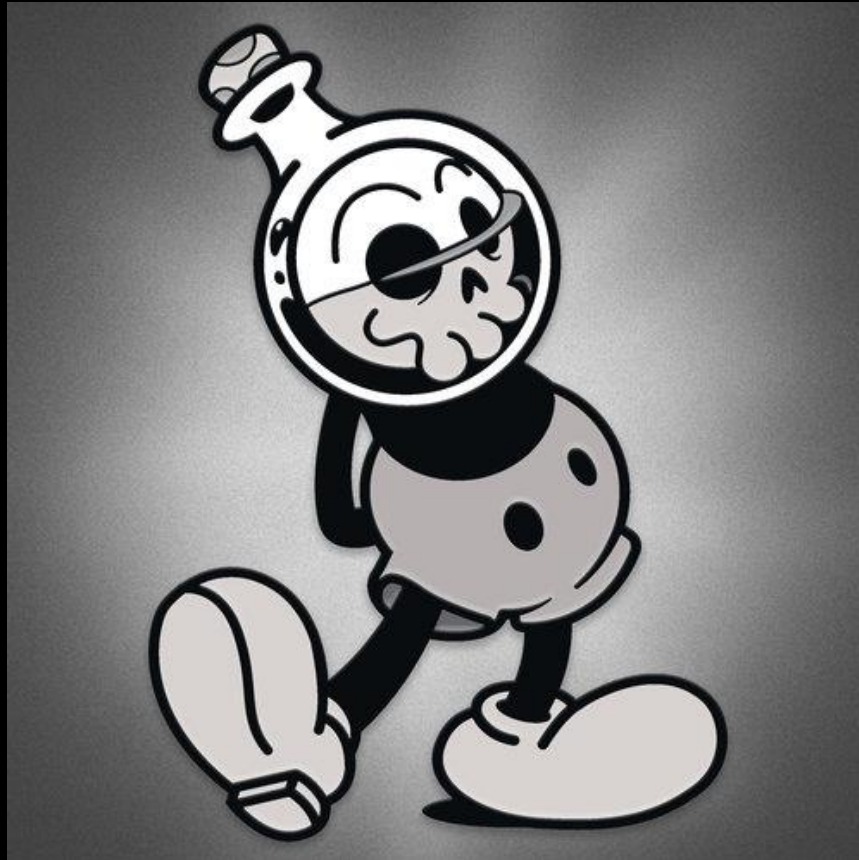
SEP et IRM : Dernières données sur le Gadolinium

Gd

64
157.25



Gadolinium

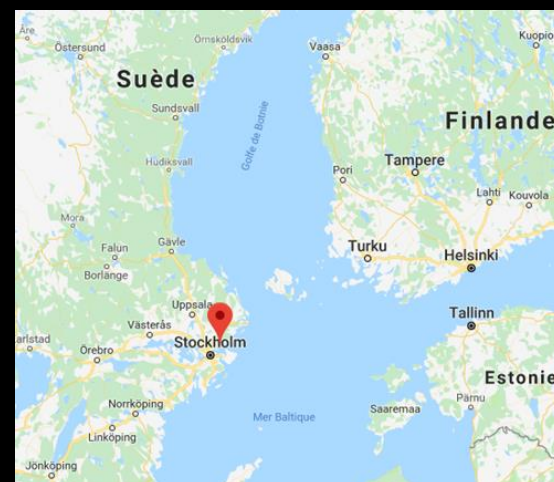


Le Gado et les PdC Gadolinés en 5 minutes !

Gadolinium

Le moment culture générale !

- **Découverte en 1794** dans les environs du village d'Ytterby en Suède d'une roche, baptisée plus tard Gadolinite, par le chimiste et géologue finnois **Johan Gadolin**
- Cette même roche, **en 1880**, sera étudiée par le chimiste suisse **Jean-Charles Galissard de Marignac** qui effectuera une analyse spectroscopique d'échantillons obtenus à partir de gadolinite. Il repérera alors des raies correspondant à un élément chimique encore inconnu à cette époque



- Il faudra alors attendre **1886** pour que le chimiste français **Paul Emile Lecoq de Boisbaudran** isole le gadolinium

Le Gado et les PdC Gadolinés en 5 minutes !

Gadolinium

Le moment culture générale !

- Le gadolinium est un métal faisant partie des **terres rares**. Il est gris argent, malléable et ductile à la température ambiante
- Le gadolinium est caractérisé par une diversité minéralogique très faible. En effet, il n'existe qu'un minéral connu dont il est le constituant principal : la lepersonnite (Gd)
- Il est plutôt **présent en solution solide dans divers minéraux riches en terres rares**
- Aujourd'hui, le gadolinium est principalement extrait de :
 - La monazite, de formule $(\text{Ce,La,Th,Nd,Y})\text{PO}_4$
 - La bastnäsite, de formule $(\text{Ce,La,Y})\text{CO}_3\text{F}$



Tableau périodique des éléments

Le tableau périodique des éléments est présenté avec des annotations pour l'élément Fer (Fe) et une mise en évidence de l'élément Gadolinium (Gd) par un cercle rouge. Les annotations pour le Fer incluent ses états d'oxydation, sa première énergie d'ionisation, son électroaffinité, sa configuration électronique et sa masse atomique relative. Le tableau est également divisé en blocs de métaux et non-métaux, et par origine des éléments.

Le Gado et les PdC Gadolinés en 5 minutes !

Gadolinium

Le moment culture générale !

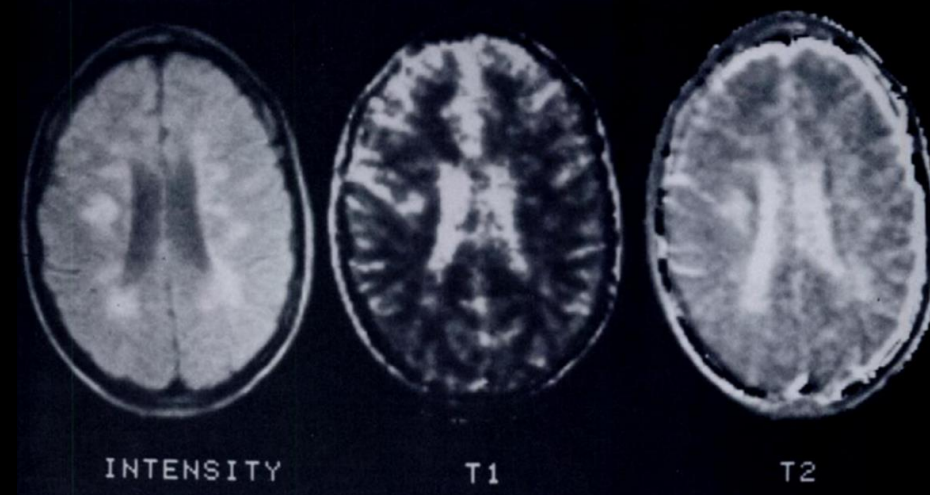
- Le gadolinium est utilisé dans divers secteurs :
 - Complexé avec un chélateur ou un ligand, le gadolinium est utilisé comme **agent de contraste dans l'imagerie par résonance magnétique**
 - Il est possible d'ajouter du gadolinium à de l'acier au chrome pour **améliorer la dureté et les propriétés de transformation de l'alliage**
 - Le granat de gadolinium-galium, de formule $Gd_3Ga_5O_{12}$, est utilisé pour **fabriquer des lasers**
 - Le granat de gadolinium-galium est également utilisé en tant que **substrat dans la fabrication de composants hyperfréquence en couche mince**
 - Le gadolinium est utilisé comme **substance phosphorescente dans les tubes cathodiques**
 - Le gadolinium permet, grâce à ces propriétés, la **confection d'alliages supraconducteurs**
 - Le gadolinium, sous sa forme oxydée de formule Gd_2O_3 , est utilisé comme **absorbant neutronique dans certains réacteurs nucléaires** pour limiter la réactivité en début de vie. En effet, le gadolinium présente de bonnes propriétés neutrophage

Work in Progress: Methods of Contrast Enhancement for NMR Imaging and Potential Applications

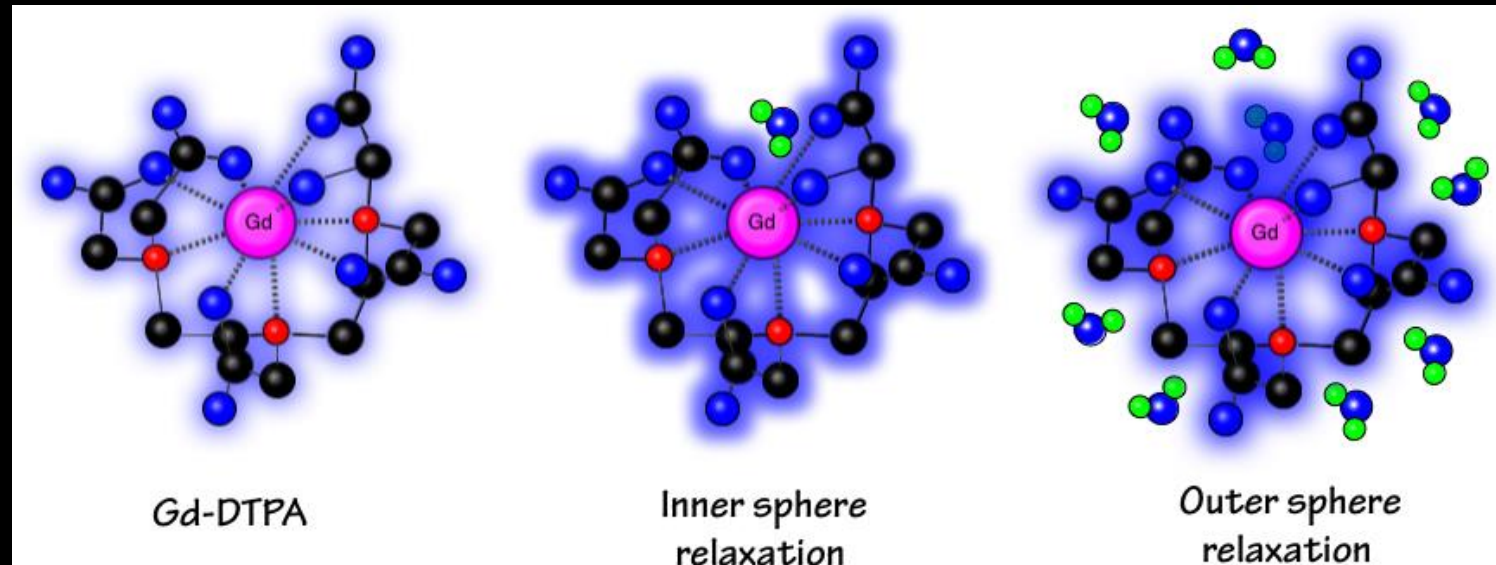
A Subject Review¹

Robert C. Brasch, M.D.

Radiology 147: 781-788, June 1983



- La base du diagnostic en IRM repose sur les **variations de l'intensité de signal des tissus pathologiques** :
 - Dépendant de propriétés biologiques intrinsèques de ces tissus (temps de relaxation T1, T2 et densité protonique)
 - De l'équipement (puissance et qualité des gradients, champ)
- Principe d'action des Agents de Contraste en IRM : **réduction des temps de relaxation T1 et/ou T2 par interaction entre spin nucléaire (proton de l'eau) et spin électronique de l'ion du PdC (électrons non appariés)**



PdC Gadolinés

Mécanismes d'actions

Produits de contraste iodés

Produits de contraste en IRM

- Administration par voie orale ou parentérale
- Élimination rénale
- Absence de passage de la barrière hémato encéphalique intègre

L'augmentation de l'intensité du signal en radiologie est lié à la concentration du produit iodé dans la zone cible

Mécanisme direct

L'augmentation de l'intensité du signal en IRM relève de la manière dont l'agent de contraste réduit le temps de relaxation

Mécanisme indirect

PdC Gadolinés

Classifications

- **CONTRASTE**
 - Agents T1 augmentant le contraste en T1 : agents de contraste positif
 - Agents paramagnétiques : gadolinium
 - Agents T2 augmentant le contraste en T2 : agents de contraste négatif
 - Agents superparamagnétiques - Agents de susceptibilité magnétique
- **BIODISTRIBUTION**
 - non spécifiques, espace extracellulaire
 - spécifiques : organes cibles
 - système réticulo-endothélial, hépatocytes,...
- **TAILLE** (SPIO, USPIO)

Tableau 1. — Classification des principaux produits de contraste utilisés en IRM (modifié d'après référence 2).

Classification of MR contrast agents (modified from reference 2).

	Agents paramagnétiques	Agents superparamagnétiques
Secteur extra-cellulaire	Gd-DOTA (Dotarem®) Gd-DTPA (Magnevist®) Gd-DTPA-BMA (Omniscan®) Gd-HPDO3A (Prohance®)	—
Cellules de Kupffer	—	SPIO (Endorem®, Resovist®) USPIO (Sinerem®)
Hépatocytes et voies biliaires	Gd-EOB-DTPA (Eovist®) Gd-BOPTA Mn-DPDP	—
Secteur vasculaire	Albumine-Gd-DTPA Dextran-Gd-DTPA Polylysine-Gd-DTPA	USPIO (Sinerem®)
Secteur lymphatique		USPIO (Sinerem®)

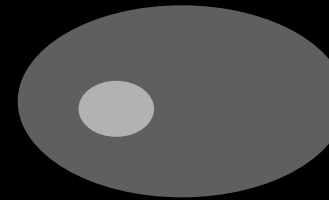
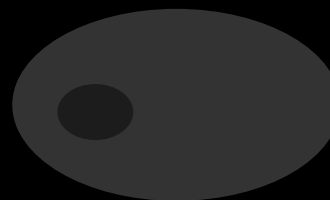
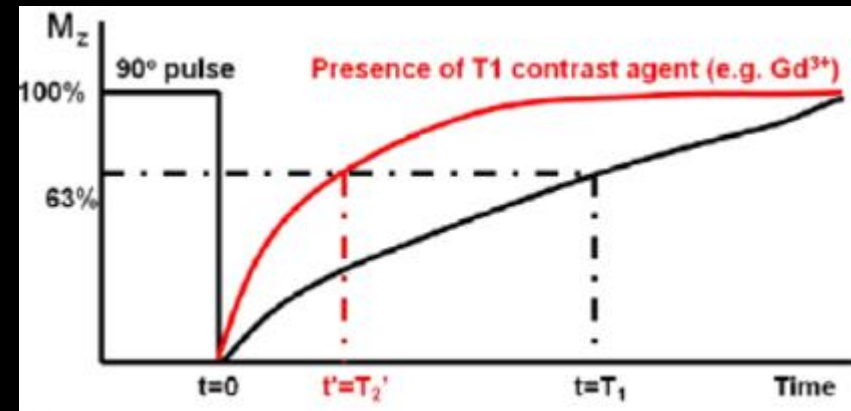
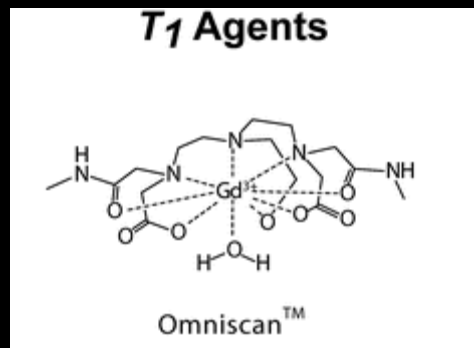
Le Gado et les PdC Gadolinés en 5 minutes !

PdC Gadolinés

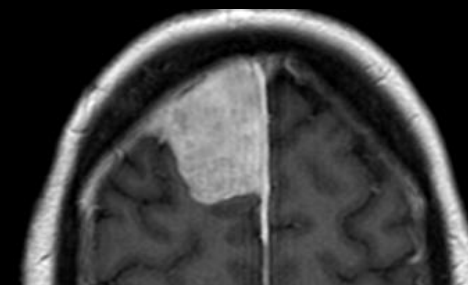
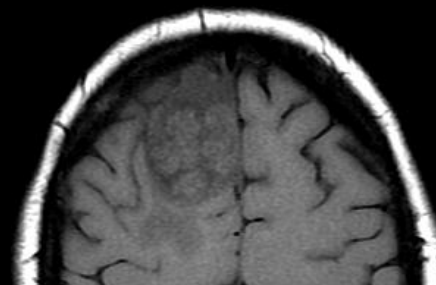
Classifications selon le contraste

Agents de contraste paramagnétiques

- Agents T1 : ↓ du temps de relaxation T1 → ↑ du contraste en T1 (= positifs)
- C'est le raccourcissement des temps de relaxation T1 qu'ils entraînent sur les noyaux d'hydrogène situés à leur proximité qui sera à l'origine de la modification des contrastes
- 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)



Rehaussement lésion > rehaussement parenchyme sain



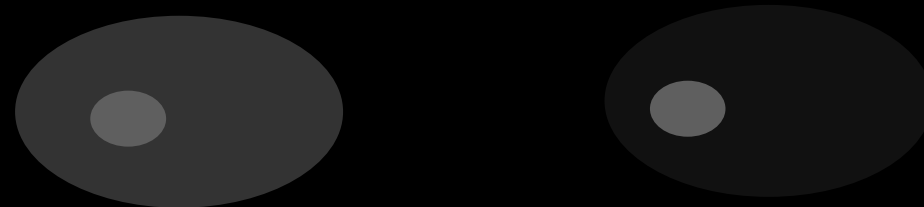
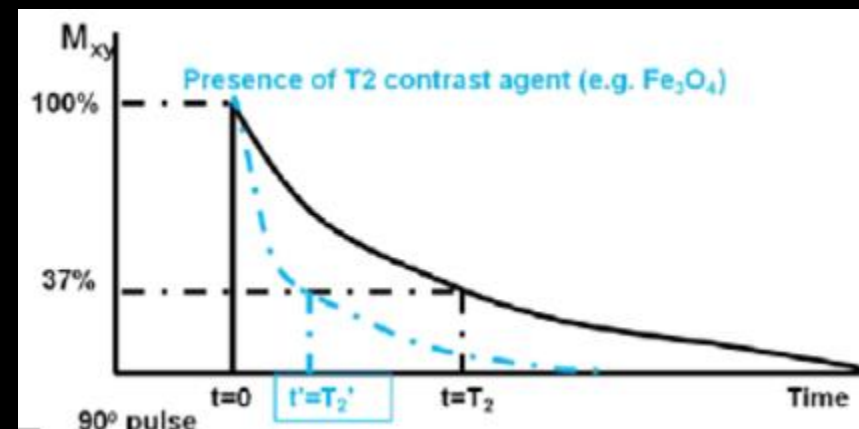
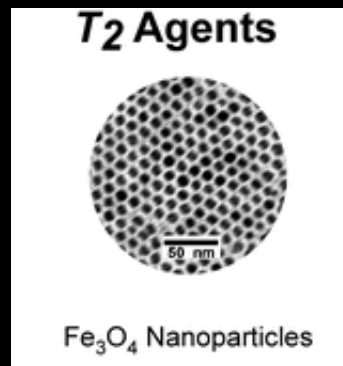
Le Gado et les PdC Gadolinés en 5 minutes !

PdC Gadolinés

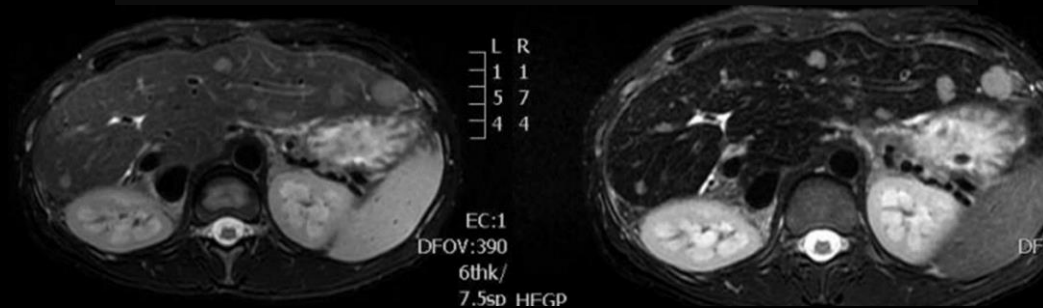
Classifications selon le contraste

Agents de contraste superparamagnétiques

- Agents particuliers : **composés de ferrites** (particules composites dont la dégradation conduit aux formes paramagnétiques du fer)
- Composé d'un noyau d'oxyde de fer entouré d'un dextran
- **Capturé 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**
- 1 seul domaine à magnétisation très élevée : **effet T2, et T2***
- **SPIO** SuperParamagnetic Iron Oxyde / **USPIO** Ultrasmall SuperParamagnetic Iron Oxyde



Effondrement prolongé du signal du parenchyme sain



Le Gado et les PdC Gadolinés en 5 minutes !

PdC Gadolinés

Classifications selon le contraste

Agents de contraste superparamagnétiques

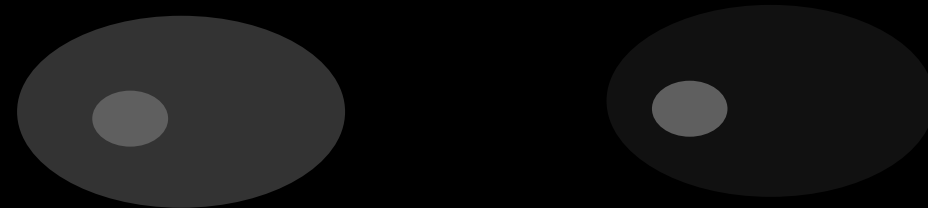
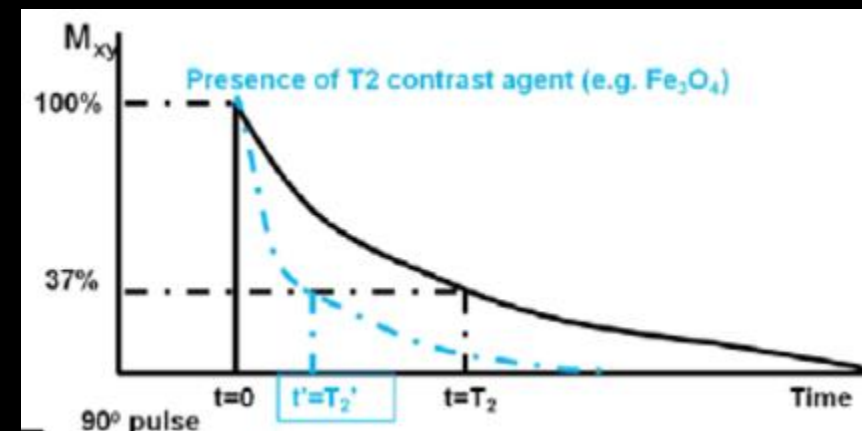
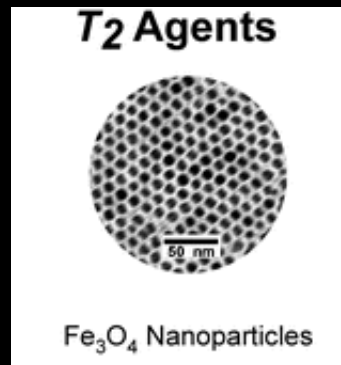
- Agents particuliers : **composés de ferrites** (particules composites dont la dégradation conduit aux formes paramagnétiques du fer)
- Composé d'un noyau d'oxyde de fer entouré d'un dextran
- **Capturé par le système réticulo-endothélial (SRE) au niveau du foie, de la rate, des ganglions et de la moelle 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**
- **1 seul de**
- **SPIO SuperParamagnetic Iron Oxide**

- **SPIO :**

- Ferucarbotran = **CLIAVIST** : retiré du marché le 02/05/2011

- Nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques = **ENDOREM** : retiré du marché le 01/06/2012

- **USPIO : Ferrumoxsil = LUMIREM** : retiré du marché le 20/02/2017



Effondrement prolongé du signal du parenchyme sain

Le Gado et les PdC Gadolinés en 5 minutes !

PdC Gadolinés

Classifications selon la biodistribution

Agents de contraste non spécifiques extra-cellulaires

- Diffusion dans l'espace extracellulaire : secteur vasculaire puis interstitiel
- Cinétique similaire aux PC iodés hydrosolubles
- Hyperosmolaires

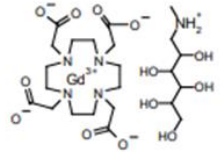
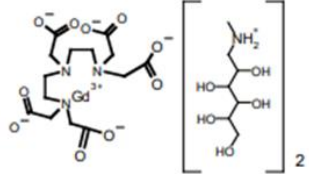
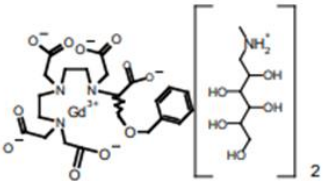
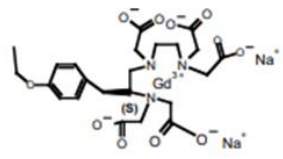
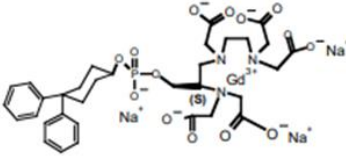
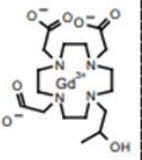
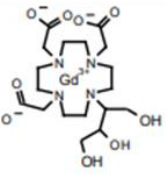
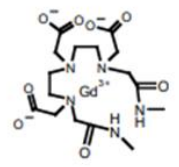
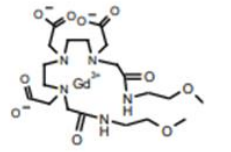
• 2 groupes :

– Chélates de gadolinium macrocycliques

- DOTAREM® (Gd-DOTA acide gadotérique)
- PROHANCE® (Gd-HP-DO3A gadotérol)
- GADOVIST® (Gd-BT-DO3A gadobutrol)

– Chélates de gadolinium linéaires

- MAGNEVIST® (Gd-DTPA gadopentétate diméglumine)
- PRIMOVIST / EOVIIST (Gd-EOB-DTPA acide gadoxétique)
- MULTIHANCE (Gd-BOPTA acide gadobénique)
- VASOVIST / ABLAVAR (MS325 gadofosveset)
- OMNISCAN® (Gd-DTPA-BMA gadodiamide)
- OPTIMARK (Gd-DTPA-BMEA gadoversétamide)

	Complexes macrocycliques	Complexes linéaires		
Ioniques	 Gd-DOTA, acide gadotérique, Dotarem®	 Gd-DTPA, acide gadopentétique, Magnevist®	 Gd-BOPTA, acide gadobénique, MultiHance®	
		 Gd-EOB-DTPA, acide gadoxétique, Primovist/Eovist®	 MS325, gadofosveset, Vasovist/Ablavar®	
Non-ioniques	 Gd-HP-DO3A, gadotérol, ProHance®	 Gd-BT-DO3A, gadobutrol, Gadovist/Gadavist®	 Gd-DTPA-BMA, gadodiamide, Omniscan®	 Gd-DTPA-BMEA, gadoversétamide, OptiMARK®

PdC Gadolinés

Classifications selon la biodistribution

Agents de contraste spécifiques

• FOIE

- agents du système réticulo-endothélial : ENDOREM[®], CLIAVIST[®]
- agents hépato-biliaires :
 - Chélates de manganèse : Mn-DPDP: TESLASCAN[®]
 - Chélates de gadolinium : Gd-BOTA: MULTIHANCE[®], PRIMOVIST[®]

retiré du marché le 01/06/2012

retiré du marché le 02/05/2011

retiré du marché le 07/08/2012

• VASCULAIRE

- agents extra-cellulaires : chélates de Gd, MULTIHANCE[®]
- agents à rémanence vasculaire : VASOVIST[®] (Bayer Schering)

retiré du marché le 01/12/2016

• GANGLIONS

- agents du système réticulo-endothélial : SENEREM[®] (AMI 227)

retiré du marché le 13/12/2007

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

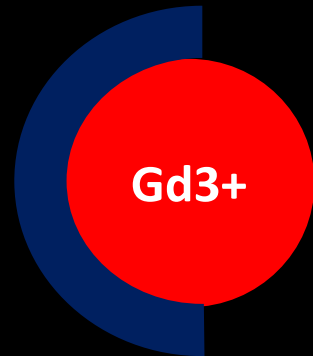
retiré du marché le 01/05/2001

Le Gado et les PdC Gadolinés en 5 minutes !

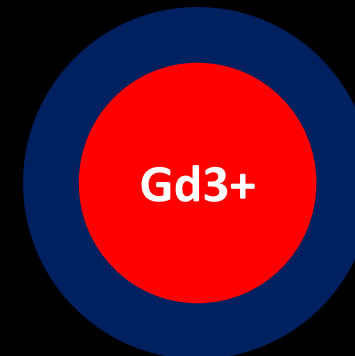
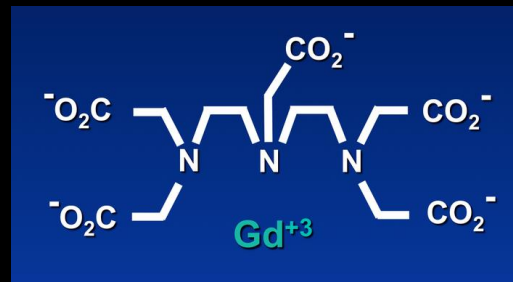
PdC Gadolinés

Toxicité potentielle

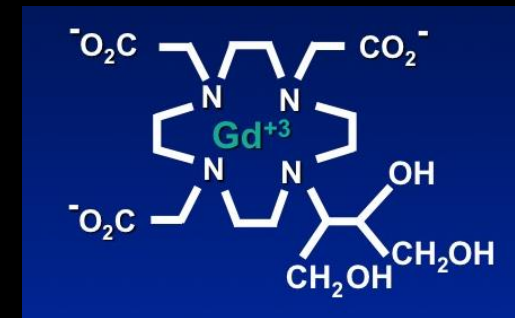
- Le gadolinium ne peut être utilisé sous sa forme ionique libre Gd^{3+} à cause de sa haute toxicité. Il possède en fait le même rayon ionique que l'ion calcium Ca^{2+} , élément important dans l'équilibre de l'organisme, lequel serait fortement perturbé si l'on injectait du Gd^{3+} (blocage des canaux calciques et des réactions enzymatiques dépendantes du calcium)
- Il est néanmoins possible de masquer cette toxicité en séquestrant cet ion dans des molécules ligands appartenant à deux grandes familles : les polyaminocarboxylates linéaires et macrocycliques
- On obtient ainsi des chélates de gadolinium, aussi appelés contrastophores



Chélate de Gd linéaire



Chélate de Gd macrocyclique

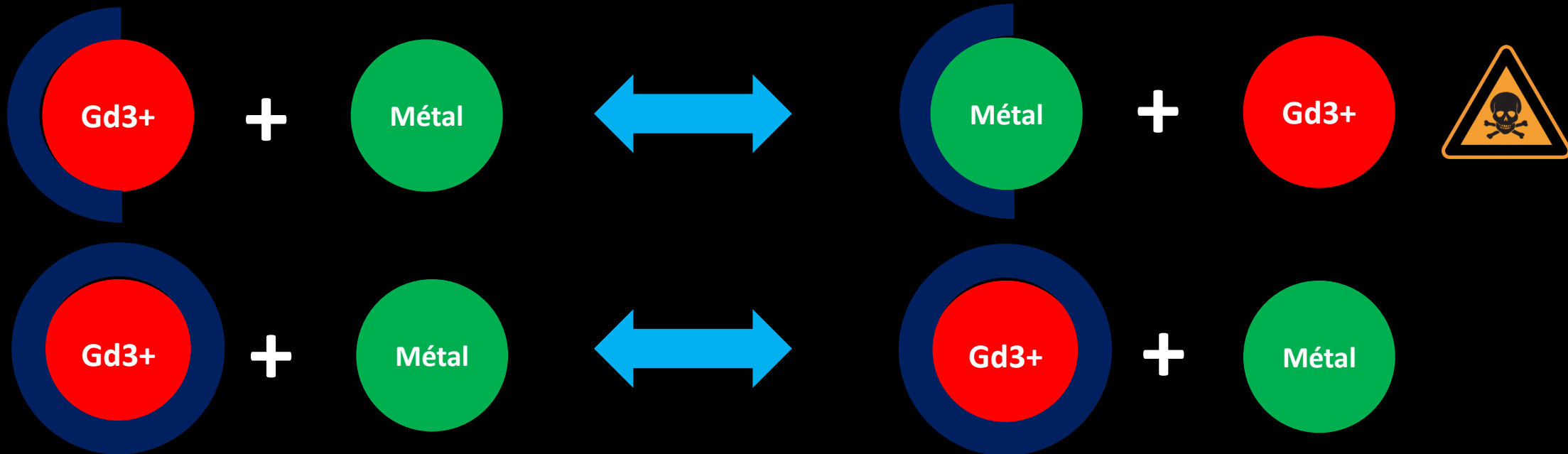


Le Gado et les PdC Gadolinés en 5 minutes !

PdC Gadolinés

Toxicité potentielle

- Objectif : Empêcher la présence de Gd^{3+} « libre »
- La stabilité des chélates de Gadolinium dépend de leur structure moléculaire
- Stabilité cinétique des CGs macrocycliques supérieure à celle des CGs linéaires
- Réactions de compétition : échanges métal-métal : Transmétallation
- Compétition possible pour le ligand d'ions endogènes tels que Fe^{3+} , Cu^{2+} , Ca^{2+} et Zn^{2+} avec le Gd^{3+}



PdC Gadolinés

Toxicité potentielle

- Les agents de contraste IRM sont des molécules destinées à améliorer la qualité des diagnostics en imagerie par résonance magnétique

Chem. Rev. 1999, 99, 2293–2352

2293

Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications

Peter Caravan,* Jeffrey J. Ellison, Thomas J. McMurry, and Randall B. Lauffer

EPIX Medical, Inc., 71 Rogers Street, Cambridge, Massachusetts 02142

In the rushed world of modern medicine, radiologists, technicians, and nurses often refrain from calling the agents by their brand names, preferring instead the affectionate “gado.” They trust this clear, odorless “magnetic light”, one of the safest class of drugs ever developed. Aside from the cost (\$50–80/bottle), asking the nurse to “Give him some gado” is as easy as starting a saline drip or obtaining a blood sample.

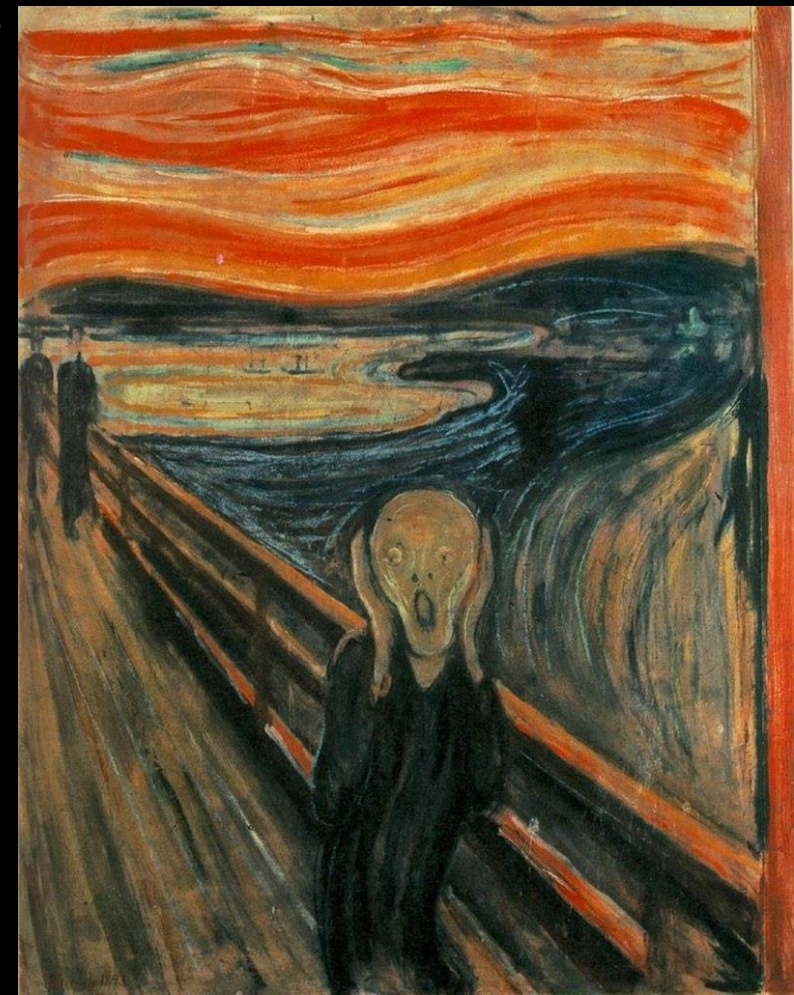
- Depuis plusieurs années se pose le problème de la toxicité de ces agents, notamment depuis l'apparition dans les années 2000 d'une nouvelle pathologie, la **fibrose systémique néphrogénique**, que l'on a pu relier à l'injection de Gadolinium, chez des patients souffrant d'insuffisance rénale

Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients

Shawn E Cowper, MD · Howard S Robin, MD · Steven M Steinberg, MD · Lyndon D Su, MD · Samardeep Gupta, MD
Philip E LeBoit, MD  

Published: September 16, 2000 · DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02694-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02694-5)

- Plus récemment, de nombreuses études tendent à soulever le problème des dépôts de Gadolinium dans les tissus chez des sujets indemnes de toute altération de la fonction rénale, notamment osseux, et cérébral



- Plusieurs études ont montré la **présence permanente de Gadolinium dans certaines régions de l'encéphale chez des patients non insuffisants rénaux ayant subi plusieurs IRM injectées, sur des périodes de plusieurs années**

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

Mars 2014, Radiology

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

- 19 patients ayant passé au moins 6 IRM injectées / 16 patients dans le groupe contrôle = au moins 6 IRM non injectées
- **IRM** : *augmentation significative du signal sur les séquences T1 du noyau dentelé (comparativement au pont) et du globus pallidus (comparativement au thalamus) dans le groupe IRM injectées*
- **Conclusion** : *l'hypersignal T1 du noyau dentelé et du globus pallidum est une conséquence possible du nombre d'administration de produit de contraste gadoliné*

Rétention de Gadolinium dans le tissu cérébral

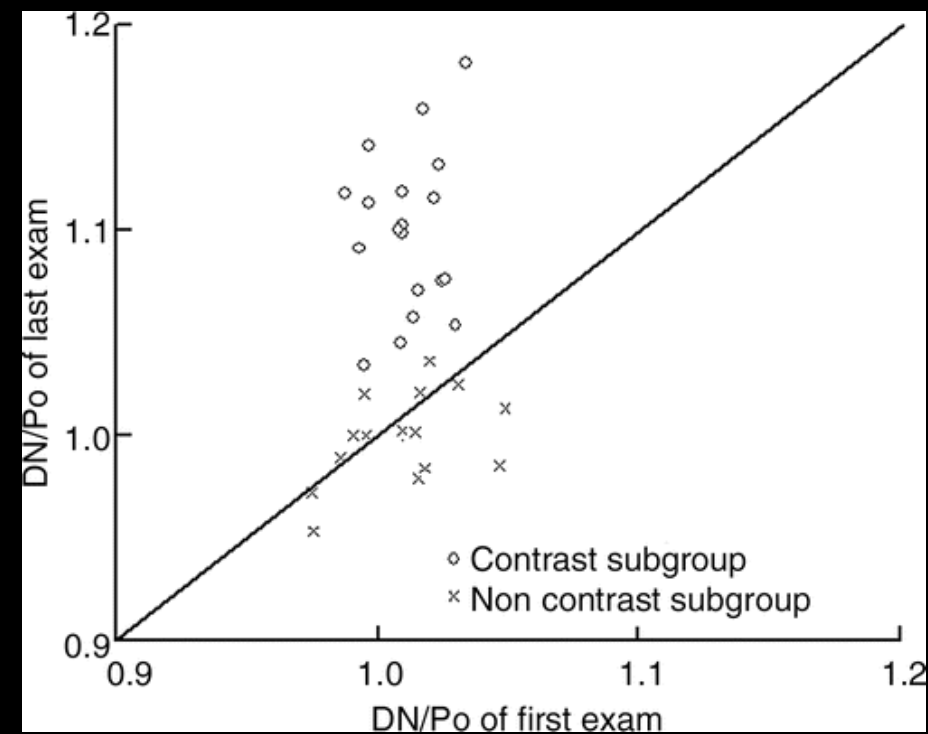
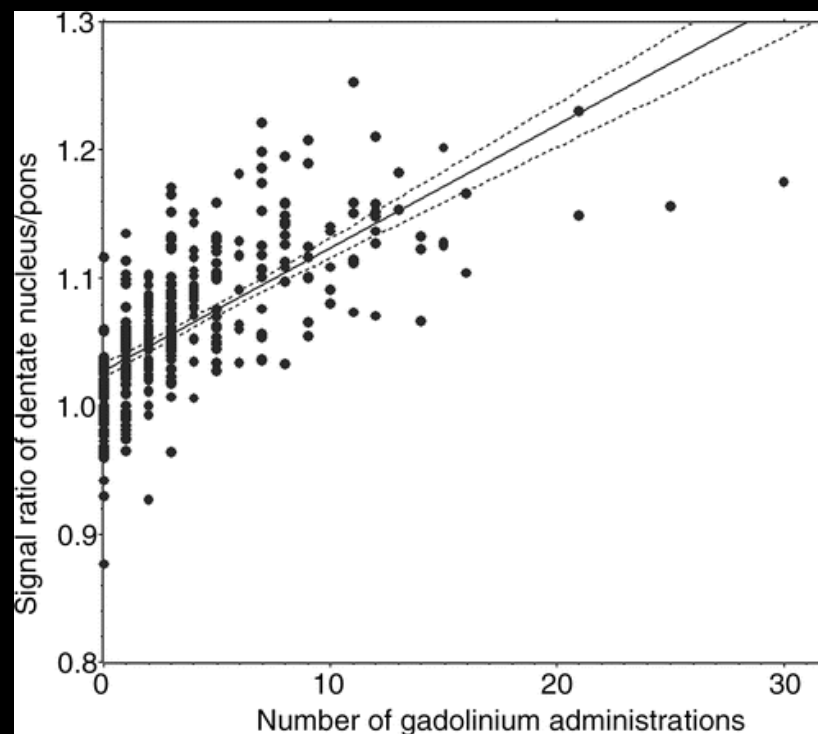
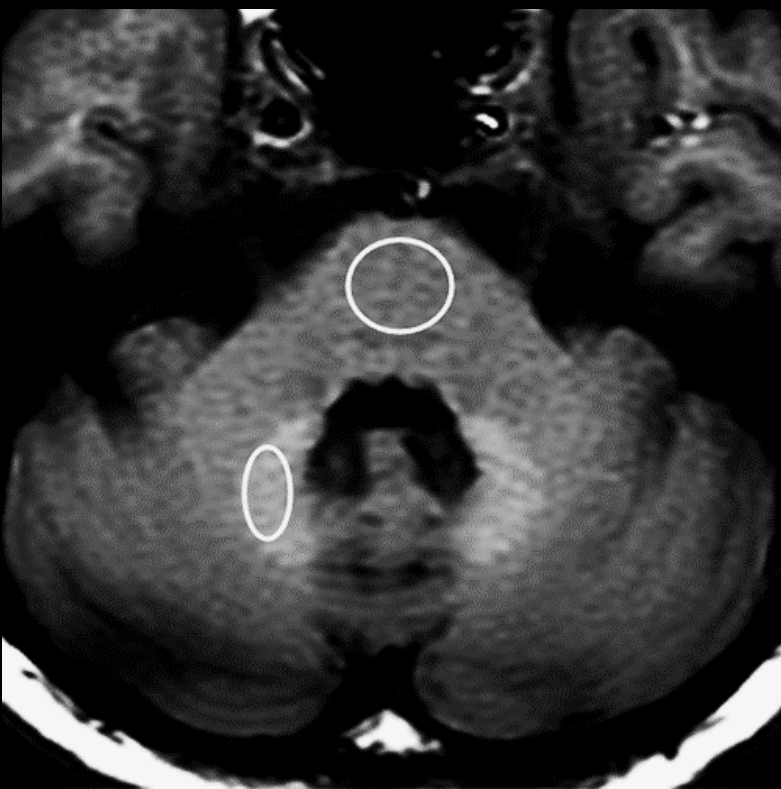
PdC Gadolinés

Dépôts de gadolinium au niveau cérébral

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

Mars 2014, Radiology

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



Rétention de Gadolinium dans le tissu cérébral

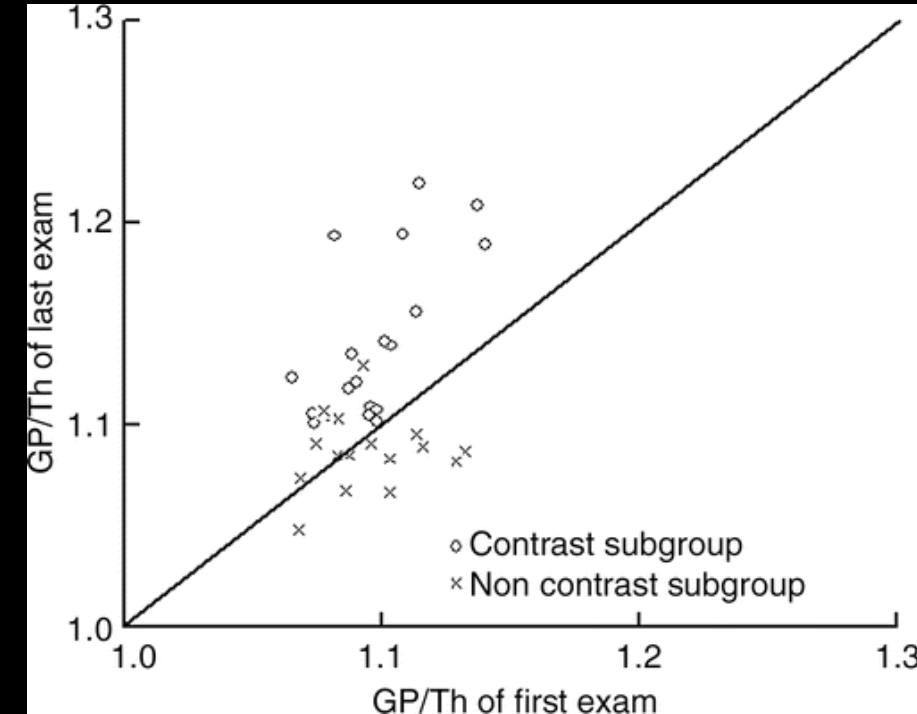
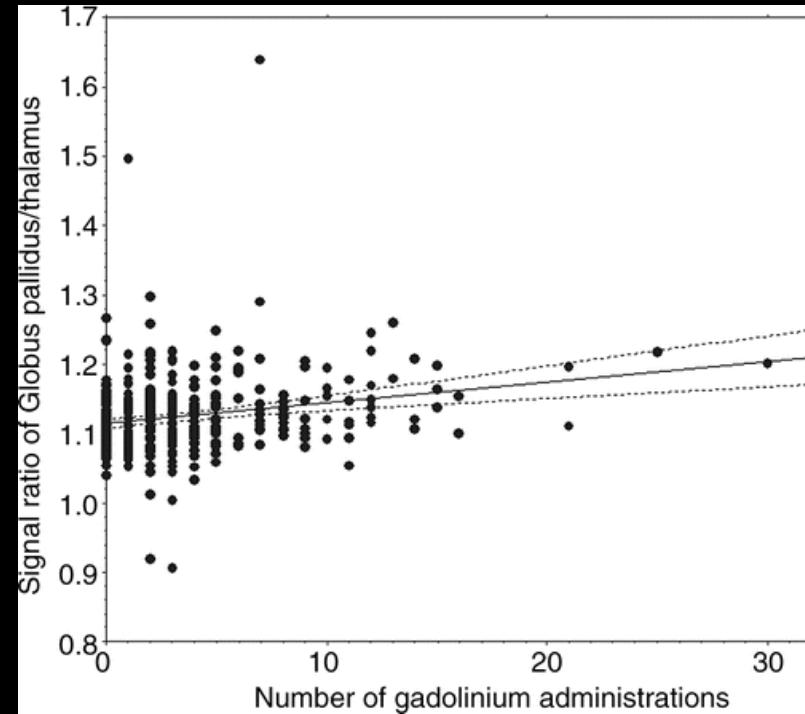
PdC Gadolinés

Dépôts de gadolinium au niveau cérébral

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

Mars 2014, Radiology

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



Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy

*Juillet 2015,
Radiology*

Tomonori Kanda, MD, PhD Toshio Fukusato, MD, PhD Megumi Matsuda, MD Keiko Toyoda, MD, PhD Hiroshi Oba, MD, PhD Jun'ichi Kotoku, PhD Takahiro Haruyama, MD, PhD Kazuhiro Kitajima, MD, PhD Shigeru Furui, MD, PhD

- Autopsie de 5 patients ayant bénéficié d'IRM avec injection / 5 patients n'ayant jamais eu d'injection de Gado
- Pas d'insuffisance rénale chronique ou aiguë
- **Spectroscopie** : détection de gadolinium chez tous les sujets du groupe Gado (en moyenne $0,25\mu\text{g/g}$ de tissu cérébral) avec un concentration significativement plus élevée dans chaque région du cerveau, comparativement aux sujets du groupe contrôle. Noyau dentelé et globus pallidus étaient les deux régions qui montraient les concentrations les plus importantes ($0,44\mu\text{g/g} \pm 0,63$ vs $0,12\mu\text{g/g} \pm 0,16$)
- **Conclusion** : accumulation de Gadolinium dans le cerveau (surtout ND et GP), même chez les sujets n'ayant pas d'insuffisance rénale

Juin 2015,
Radiology

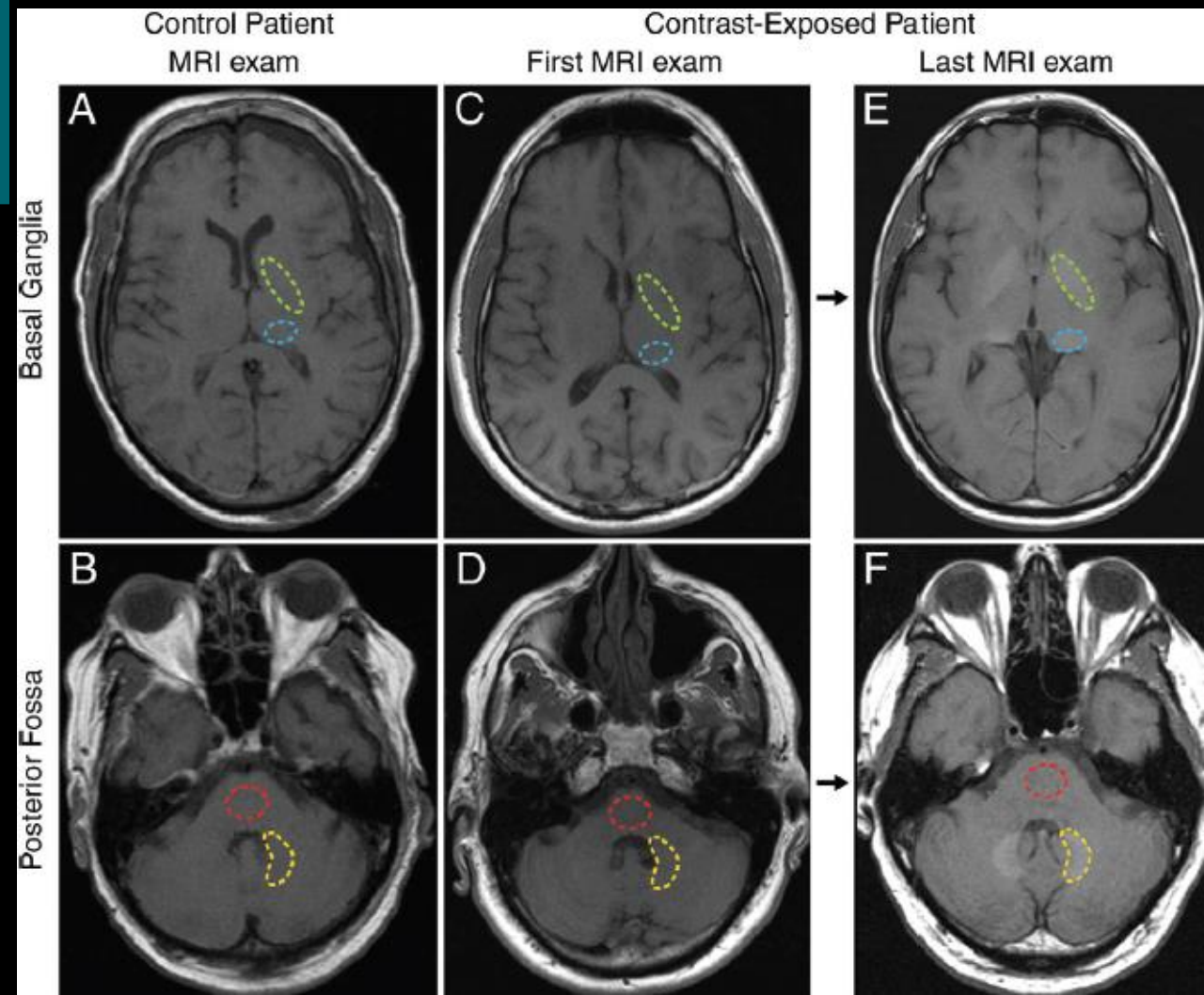
Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging¹

Radiology

Robert J. McDonald, MD, PhD
Jennifer S. McDonald, PhD
David F. Kallmes, MD
Mark E. Jentoft, MD
David L. Murray, MD, PhD
Kent R. Thielen, MD
Eric E. Williamson, MD
Laurence J. Eckel, MD

- 13 patients dans le groupe contraste (4-29 IRM avec injection) / 10 patients dans le groupe contrôle. **Pas d'insuffisance rénale, ni de trouble de la fonction hépatique**
- **IRM** : augmentation du signal sur les séquences T1 du globus pallidum, thalamus, noyau dentelé, pont. **Corrélation entre la dose de Gadolinium administrée et l'augmentation du signal surtout dans les noyaux dentelés**

Figure 1: Axial T1-weighted MR images through, A, C, E, basal ganglia and, B, D, F, posterior fossa at level of dentate nucleus. Images are shown for, A, B, control group patient 4, and the, C, D, first and, E, F, last examinations performed in contrast group patient 13. Regions of interest used in quantification of signal intensity are shown as dashed lines for globus pallidum (green), thalamus (blue), dentate nucleus (yellow), and pons (red).



Rétention de Gadolinium dans le tissu cérébral

PdC Gadolinés

Dépôts de gadolinium au niveau cérébral

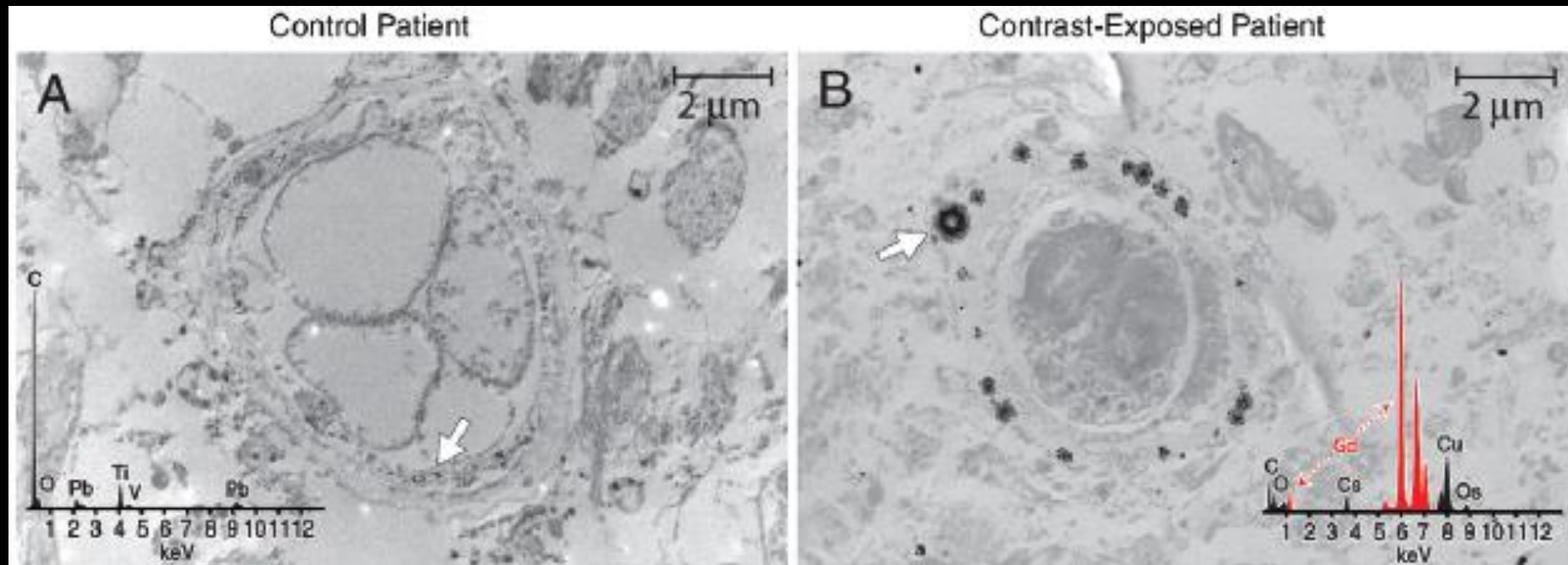
Juin 2015,
Radiology

Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging¹

Radiology

- **Autopsie (spectrométrie de masse)** : présence de Gadolinium dans les tissus cérébraux (0,1 à 58,8µg/g de tissu) dans le groupe contraste. Noyau dentelé ++. Forte corrélation entre la dose cumulée de Gado et la concentration dans les tissus
- **Microscope électronique à transmission** : présence de Gadolinium dans l'endothélium des vaisseaux, mais une partie traverse la BHE pour se retrouver dans l'interstitium

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.



Robert J. McDonald, MD, PhD
Jennifer S. McDonald, PhD
David F. Kallmes, MD
Mark E. Jentoft, MD
David L. Murray, MD, PhD
Kent R. Thielen, MD
Eric E. Williamson, MD
Laurence J. Eckel, MD

Rétention de Gadolinium dans le tissu cérébral

PdC Gadolinés

Juin 2015,
Radiology

Gadolinium Retention in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus Is Dependent on the Class of Contrast Agent¹

Alexander Radbruch, MD, JD
Lukas D. Weberling
Pascal J. Kieslich, MSc
Oliver Eidel
Sina Burth
Philipp Kickingereder, MD
Sabine Helland, PhD
Wolfgang Wick, MD
Heinz-Peter Schlemmer, MD, PhD
Martin Bendszus, MD

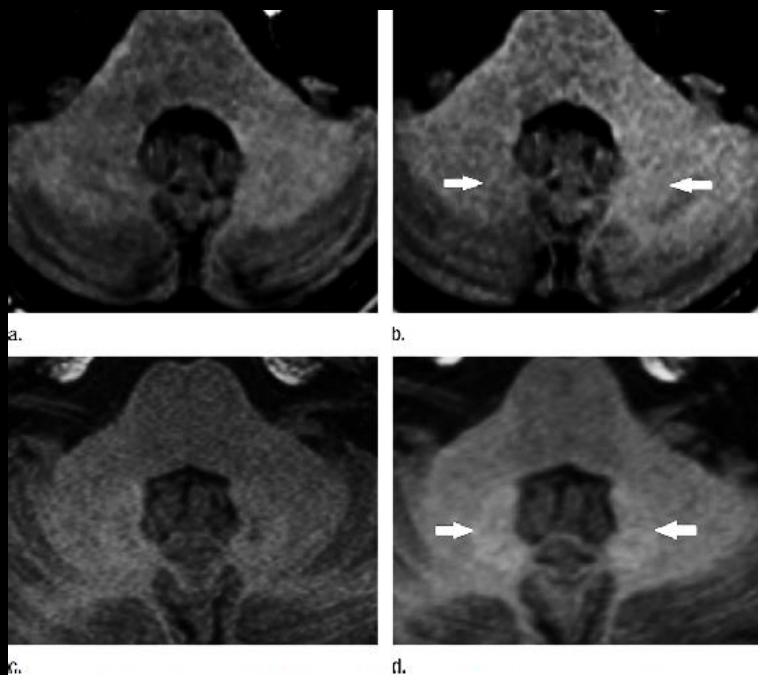


Figure 4: Unenhanced T1-weighted MR images of the typical finding of hyperintensities in the DN (arrows). Images were acquired (a) before and (b) after six administrations of macrocyclic GBCA and (c) before and (d) after six administrations of linear GBCA.

Dépôts de gadolinium au niveau cérébral

- Libération d'ions Gd^{3+} serait plus importante avec les chélates linéaires / macrocycliques
- 2 groupes de 50 patients ayant passé au mois 6 IRM avec injection de Gadolinium : 1 groupe avec des chélates linéaires / 1 avec les macrocycliques
- **IRM** : *augmentation significative du signal sur les séquences T1 du globus pallidum, et noyau dentelé après injections répétitives de chélates de Gadolinium linéaire. Pas d'augmentation significative avec les macrocycliques*
- L'augmentation du signal dépend de la dose cumulée de Gado injectée

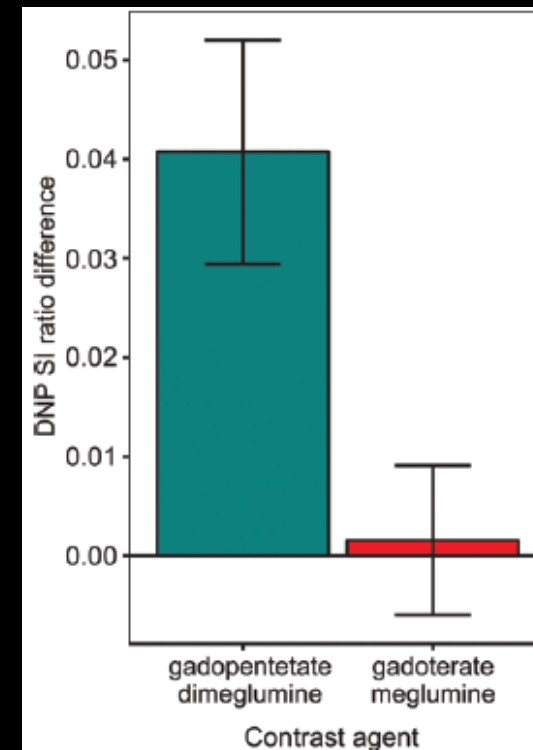


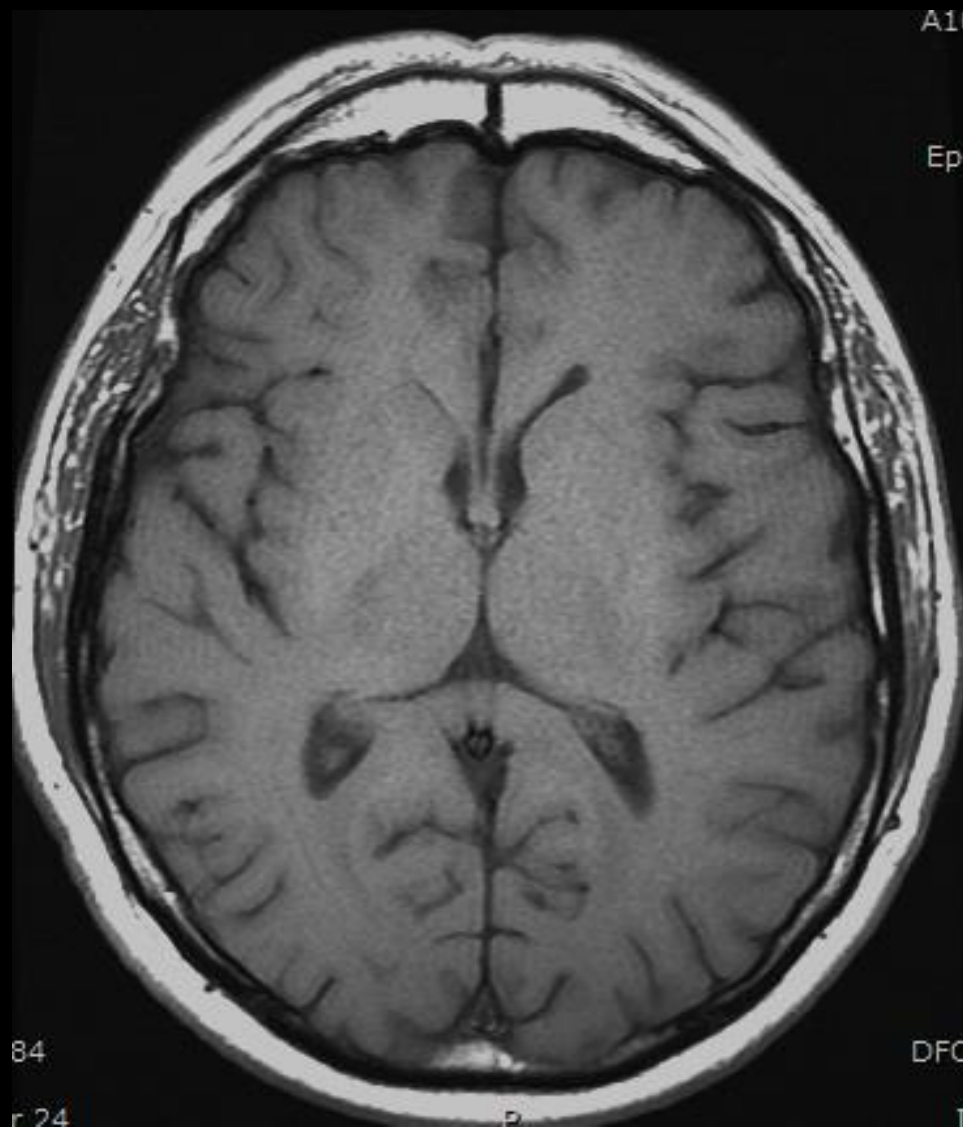
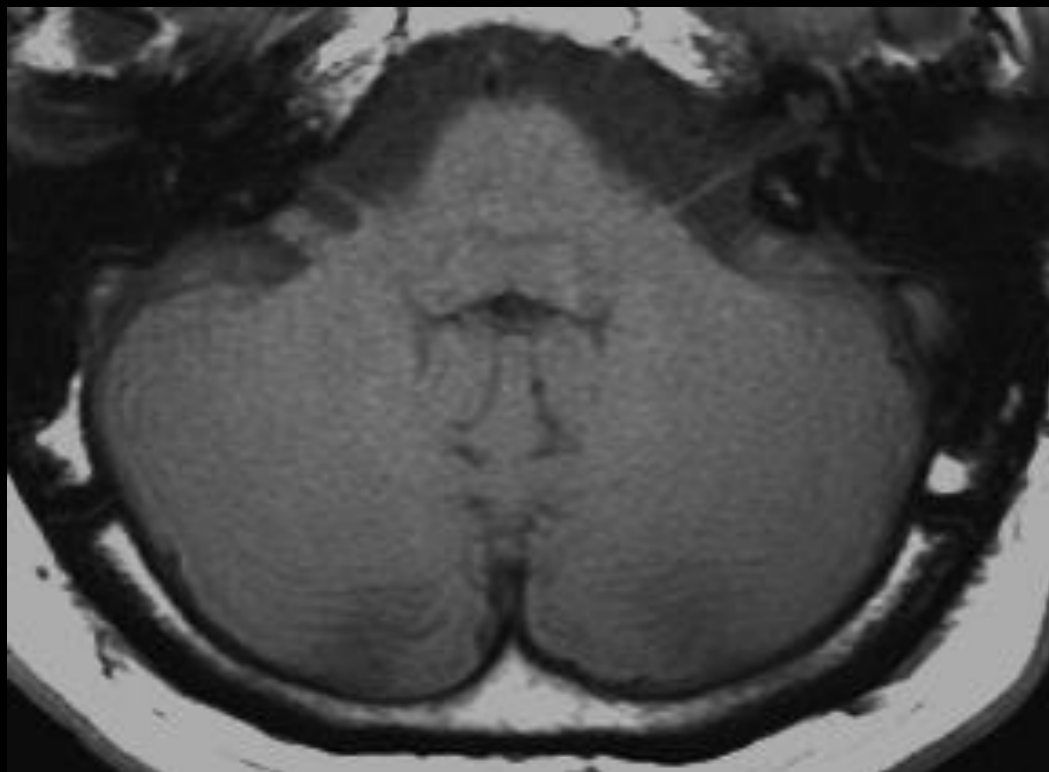
Figure 3: Graph of the mean DN-to-pons (DNP) SI ratio differences between the last and first MR imaging examinations for the two patient groups. Error bars represent the 95% CIs.

Rétention de Gadolinium dans le tissu cérébral

PdC Gadolinés

2011 : 3 IRMs injectées

Mythe ou réalité ?!



Rétention de Gadolinium dans le tissu cérébral

PdC Gadolinés

Mythe ou réalité ?!

2012 : + 4 IRMs injectées = 7 IRMs

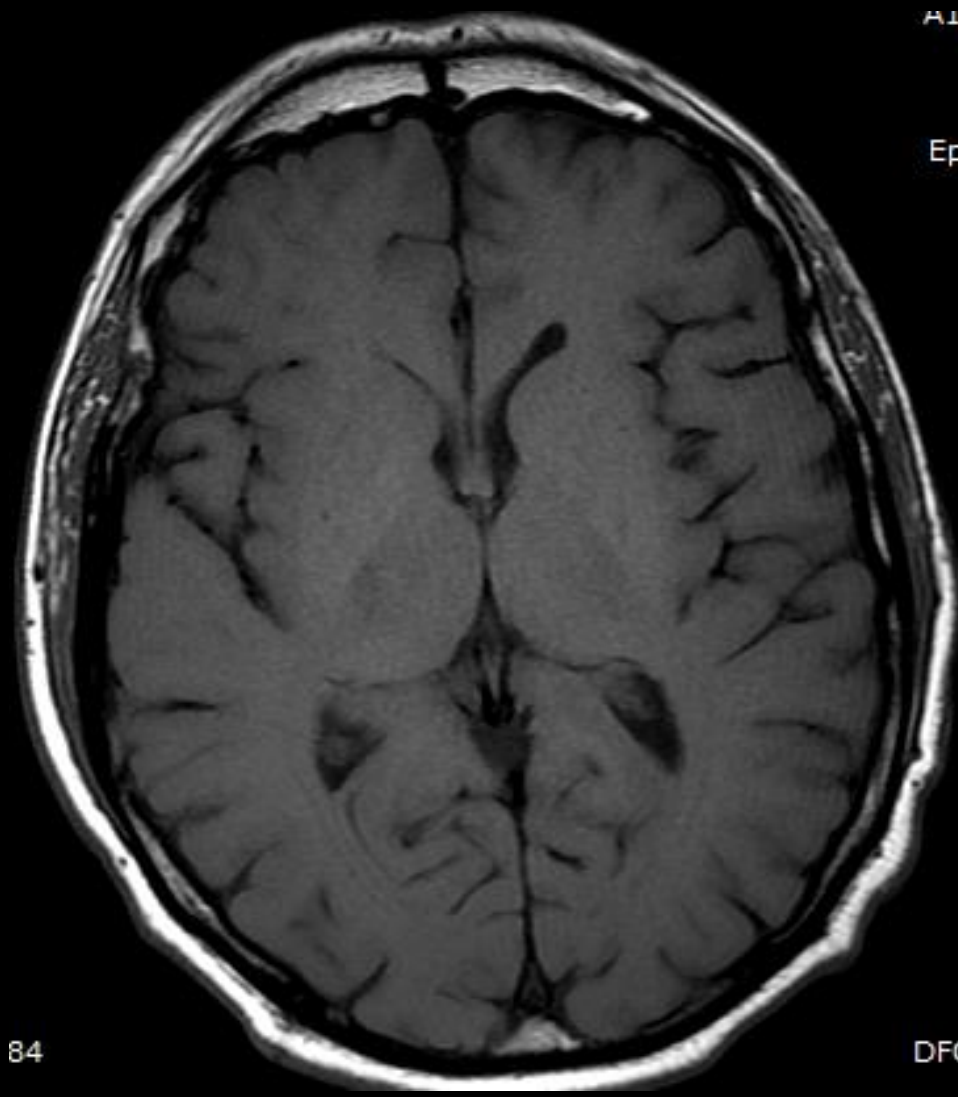
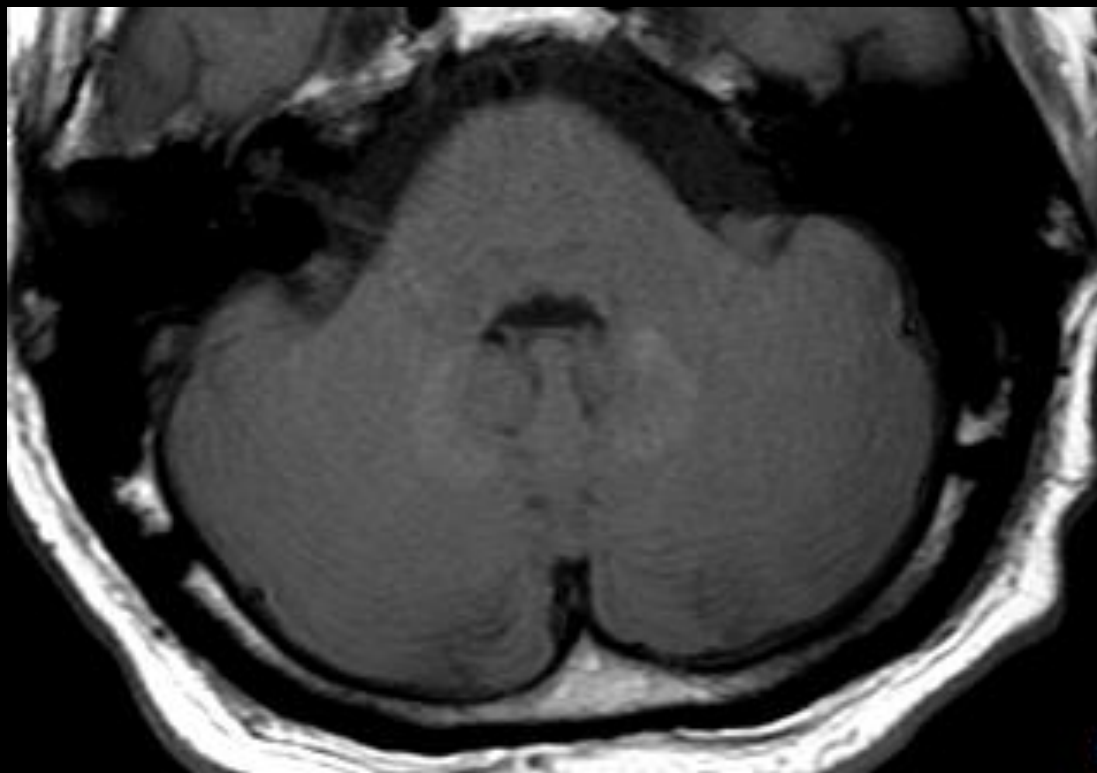


Rétention de Gadolinium dans le tissu cérébral

PdC Gadolinés

Mythe ou réalité ?!

2013 : + 5 IRMs injectées = 12 IRMs

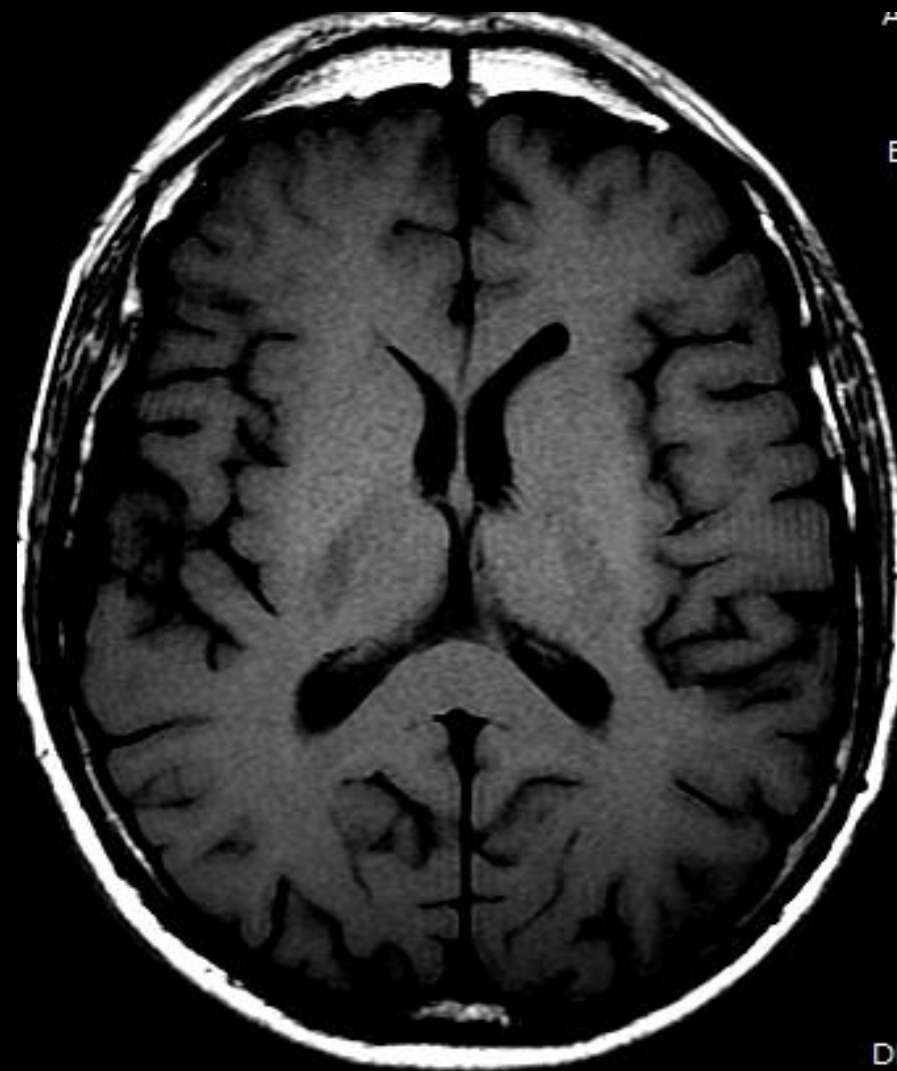
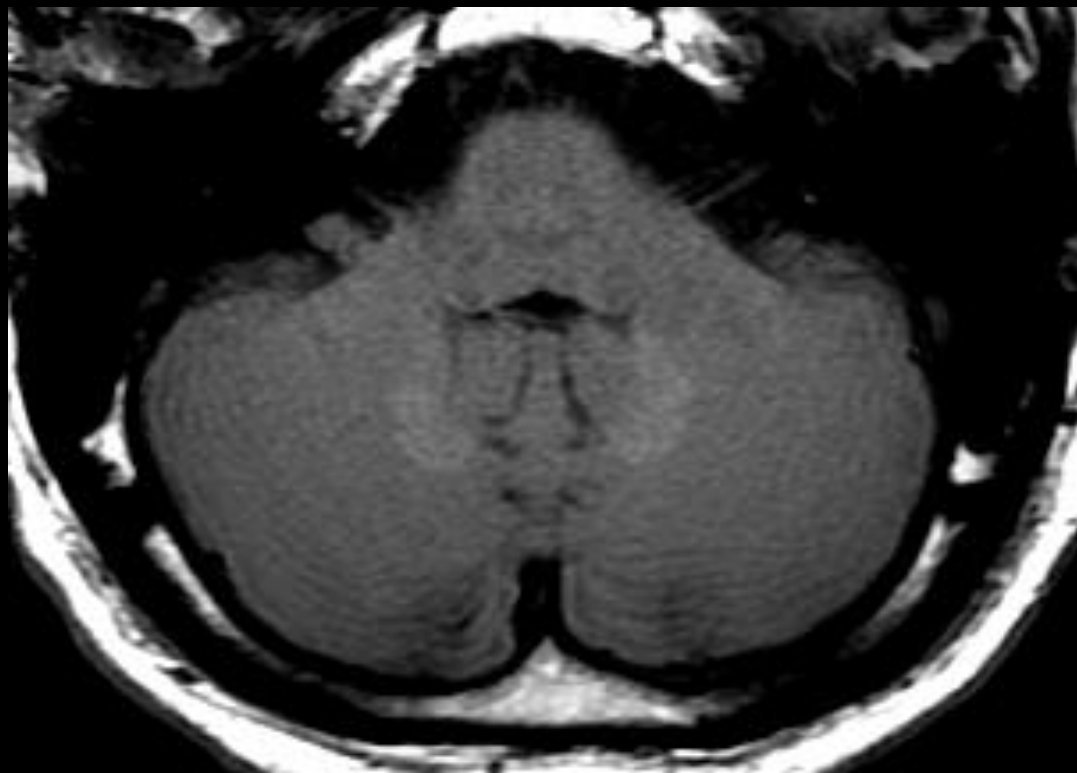


Rétention de Gadolinium dans le tissu cérébral

PdC Gadolinés

Mythe ou réalité ?!

2014 : + 4 IRMs injectées = 16 IRMs



AIU

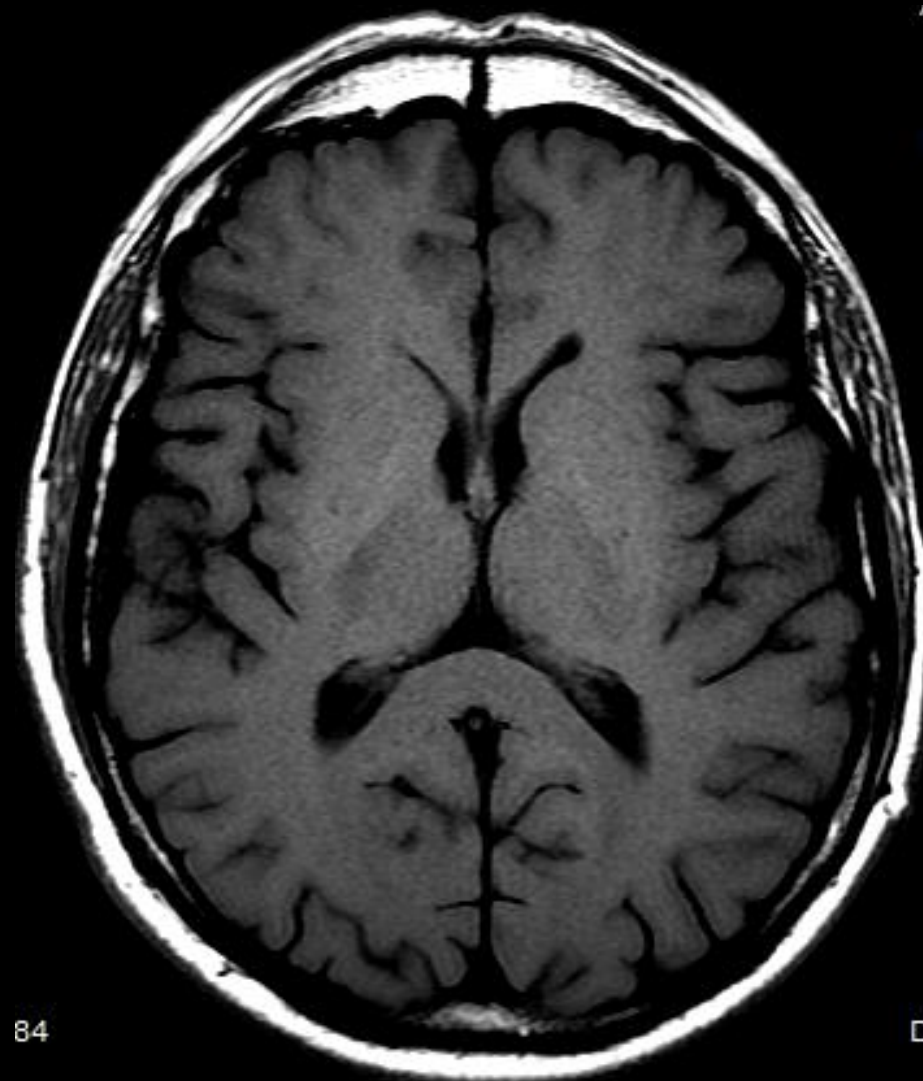
Ep:

DFO'

PdC Gadolinés

Mythe ou réalité ?!

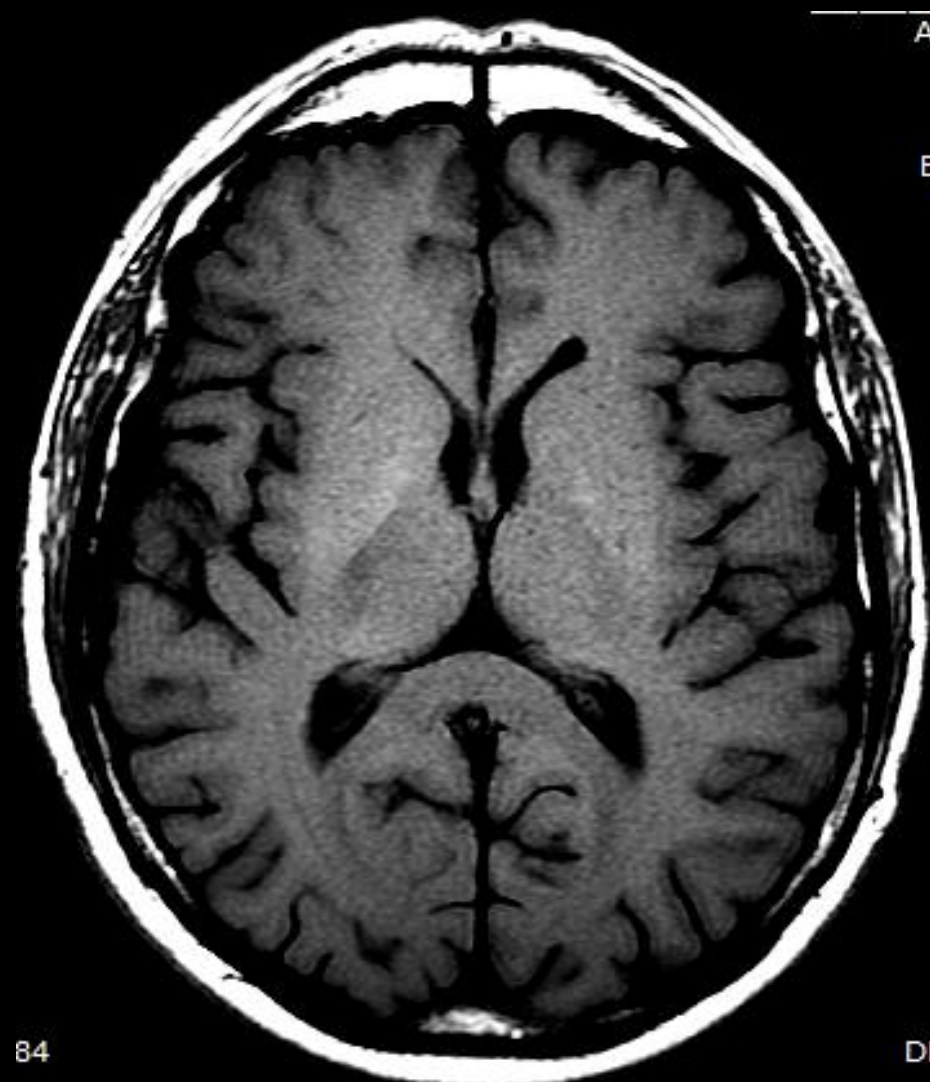
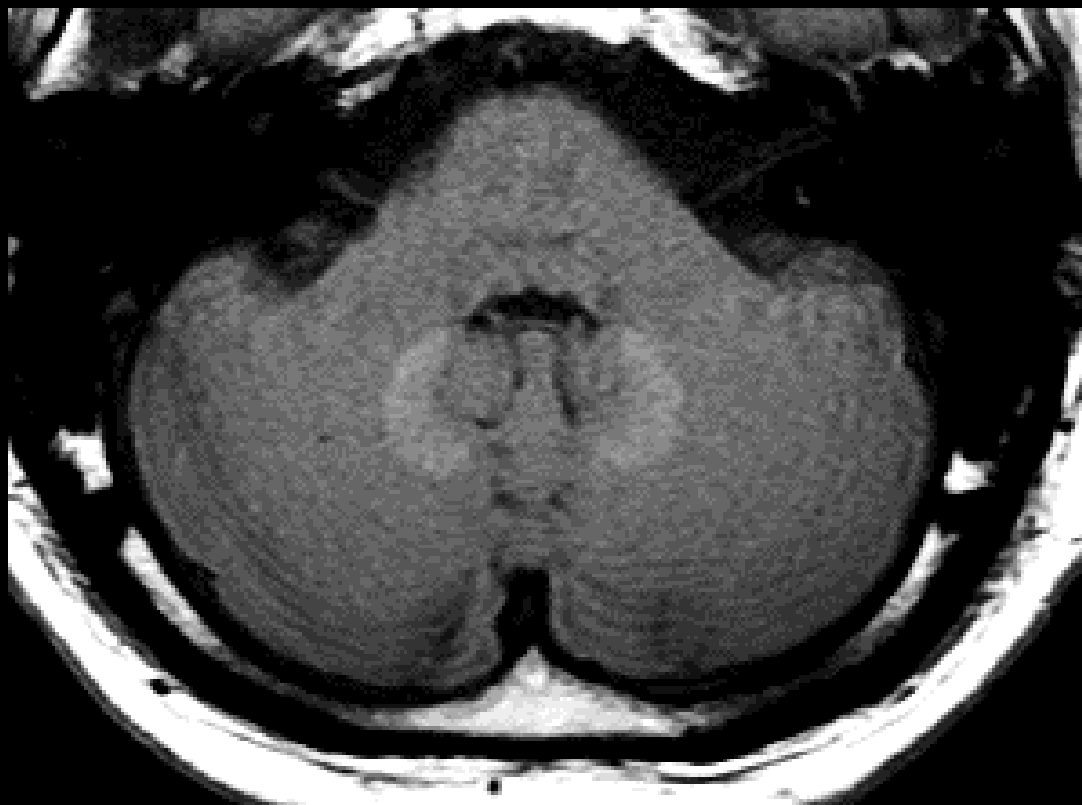
2015 : + 4 IRMs injectées = 20 IRMs



PdC Gadolinés

Mythe ou réalité ?!

2016 : + 4 IRMs injectées = 24 IRMs

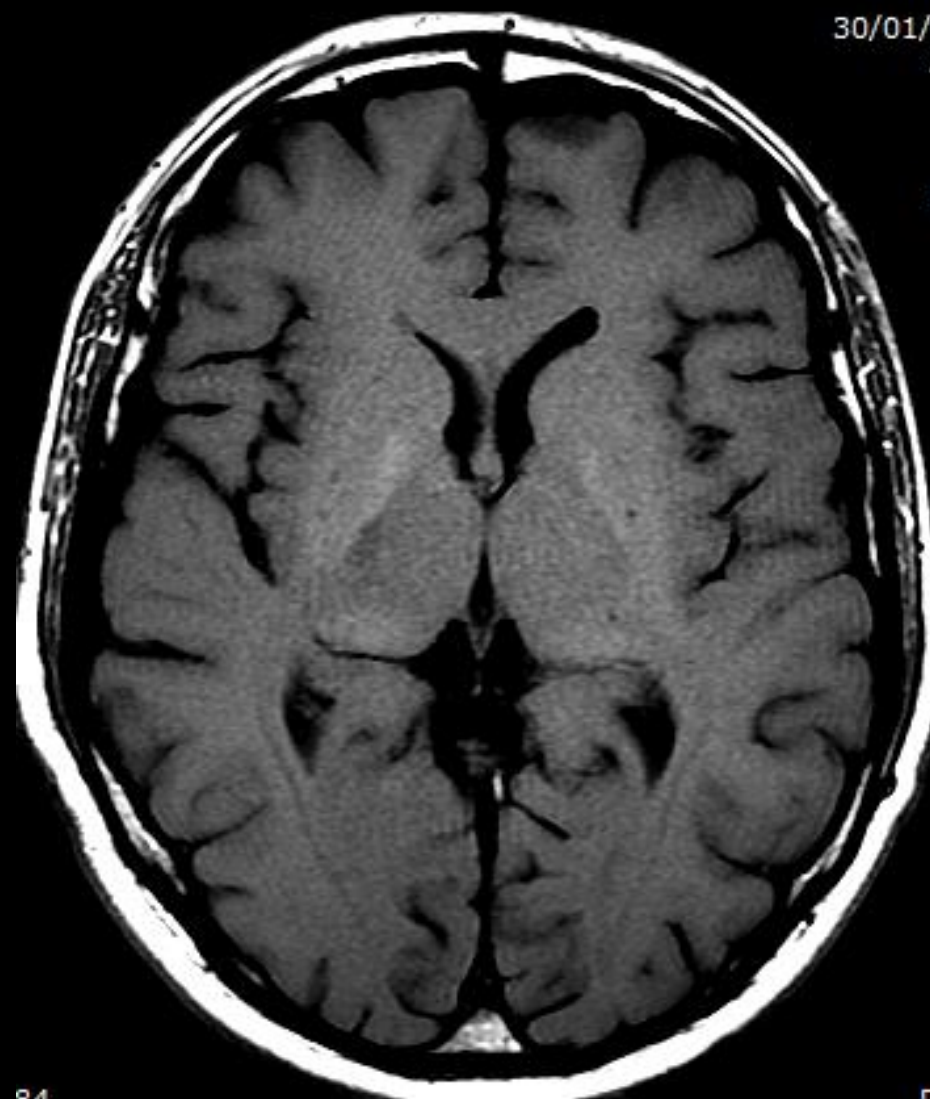


Rétention de Gadolinium dans le tissu cérébral

PdC Gadolinés

Mythe ou réalité ?!

2017 : + 6 IRMs injectées = 30 IRMs

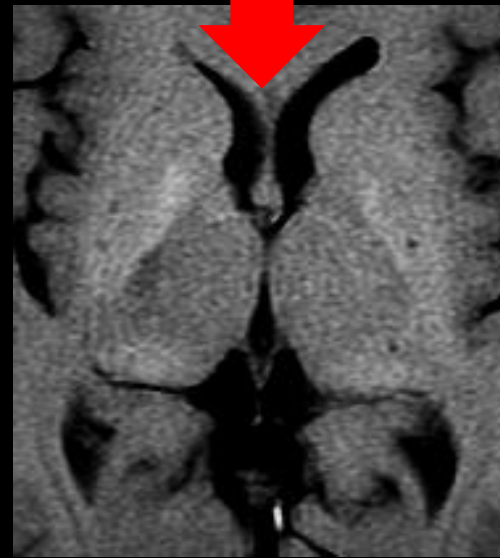
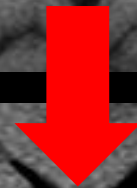
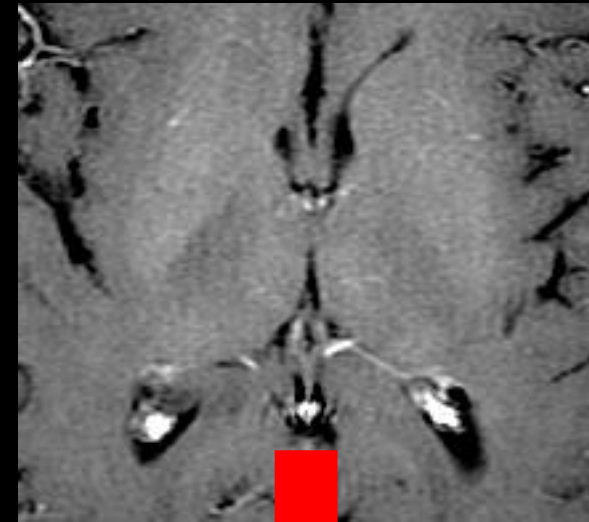
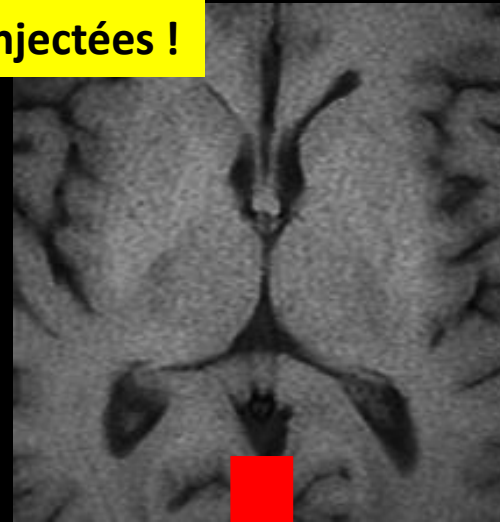
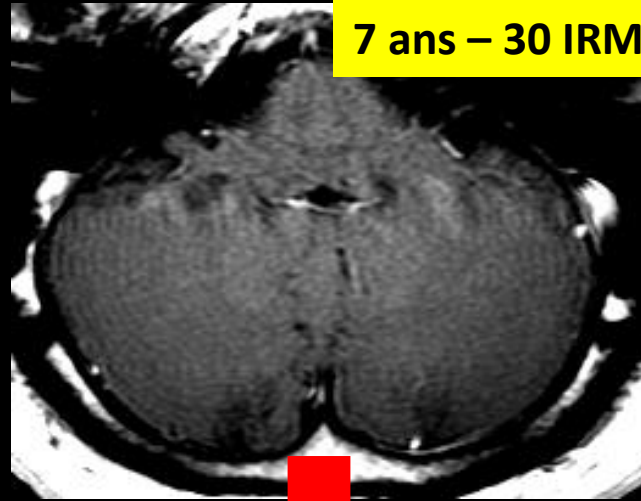
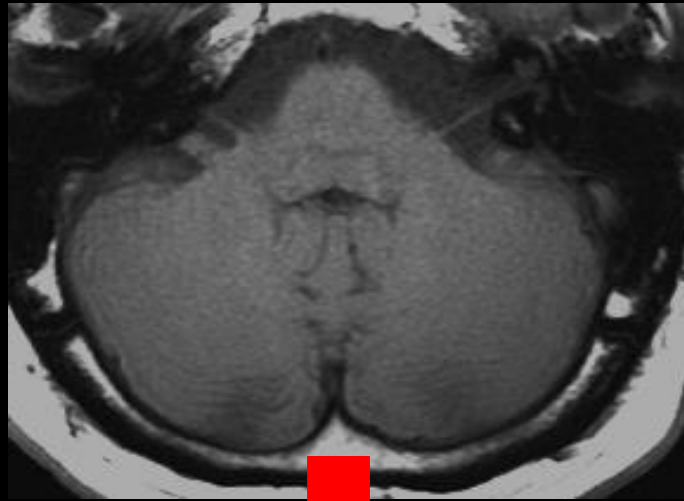


Rétention de Gadolinium dans le tissu cérébral

PdC Gadolinés

Mythe ou réalité ?!

7 ans – 30 IRM injectées !



- Une **revue exhaustive de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)** a confirmé que de faibles quantités de gadolinium sont retenues dans le tissu cérébral après l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium
- Une **rétention plus importante de gadolinium dans le cerveau** a été observée avec les produits **linéaires** par rapport aux produits macrocycliques
- **A ce jour, il n'existe aucune preuve que la rétention de gadolinium dans le cerveau, quel que soit le produit de contraste, soit nocive pour les patients**



- Etant donné que les risques à long terme de la rétention de gadolinium dans le tissu cérébral sont inconnus, l'EMA recommande la suspensions des AMM des PdC linéaires intraveineux dans l'UE, à l'exception de :
 - L'AMM de l'acide gadobénique (MultiHance), qui reste disponible pour le foie uniquement
 - L'AMM de l'acide gadopentétique (Magnevist), pour l'utilisation intra-articulaire uniquement (mais AMM abrogée pour raisons commerciales)
- Les AMM du produit linéaire IV Gadodiamide (Omniscan) et des formulations IV de l'acide gadopentétique (Magnevist) sont suspendues à compter du 15 Janvier 2018
- Les produits macrocycliques restent également disponibles pour les utilisations IV ou intra-articulaires
- Il est rappelé aux professionnels de santé qu'ils doivent utiliser des PdC à base de Gadolinium uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste



Rétention de Gadolinium dans le tissu cérébral

PdC Gadolinés

Mesures prises par l'EMA

Produit	Laboratoire	Type (formulation)	Statut de l'AMM au 15/01/18
Gadodiamide = Omniscan	GE Healthcare	Linéaire IV	Suspendue
Acide gadopentétique = Magnevist	Bayer Healthcare	Linéaire IV	Suspendue
Acide gadopentétique = Magnevist	Bayer Healthcare	Linéaire intra-articulaire	Abrogée pour raison commerciale
Acide Gadobénique = MultiHance	BRACCO	Linéaire IV	Limitée à l'imagerie du foie
Acide Gadoxétique = Primovist ←	Pas d'AMM en France	Linéaire IV	Limitée à l'imagerie du foie
Acide Gadotérique = Artirem	Guerbet	Macrocyclique intra-articulaire	Maintenue
Acide gadotérique = Dotarem et produit générique = Clariscan	Guerbet / GE HEALTHCARE	Macrocyclique IV	Maintenue
Gadobutrol = Gadovist	BAYER HEALTHCARE	Macrocyclique IV	Maintenue
Gadotéridol = ProHance	BRACCO	Macrocyclique IV	Maintenue

To inject ...



*Or not
to
inject
?!*

Recommandations sur les indications d'injection dans la SEP

PdC Gadolinés

Du coup, l'injection de gadolinium ??!

Radiology

Multiple Sclerosis: Hyperintense Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images Is Associated with the Secondary Progressive Subtype¹

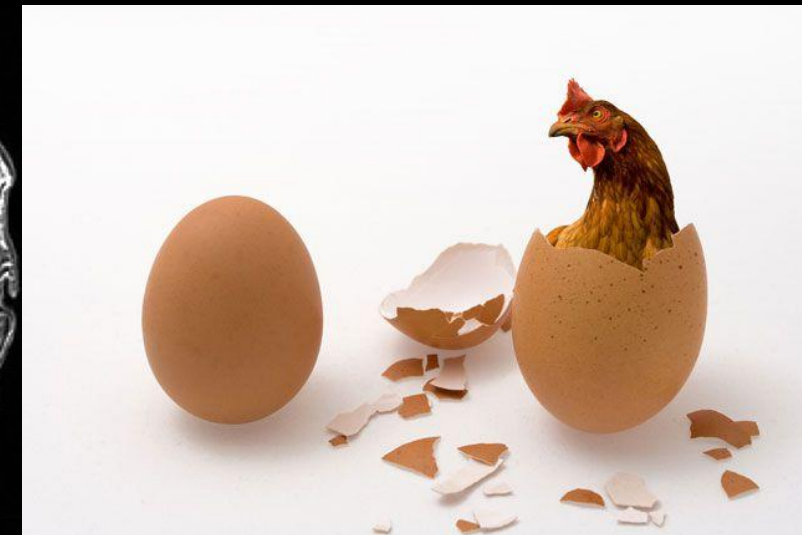
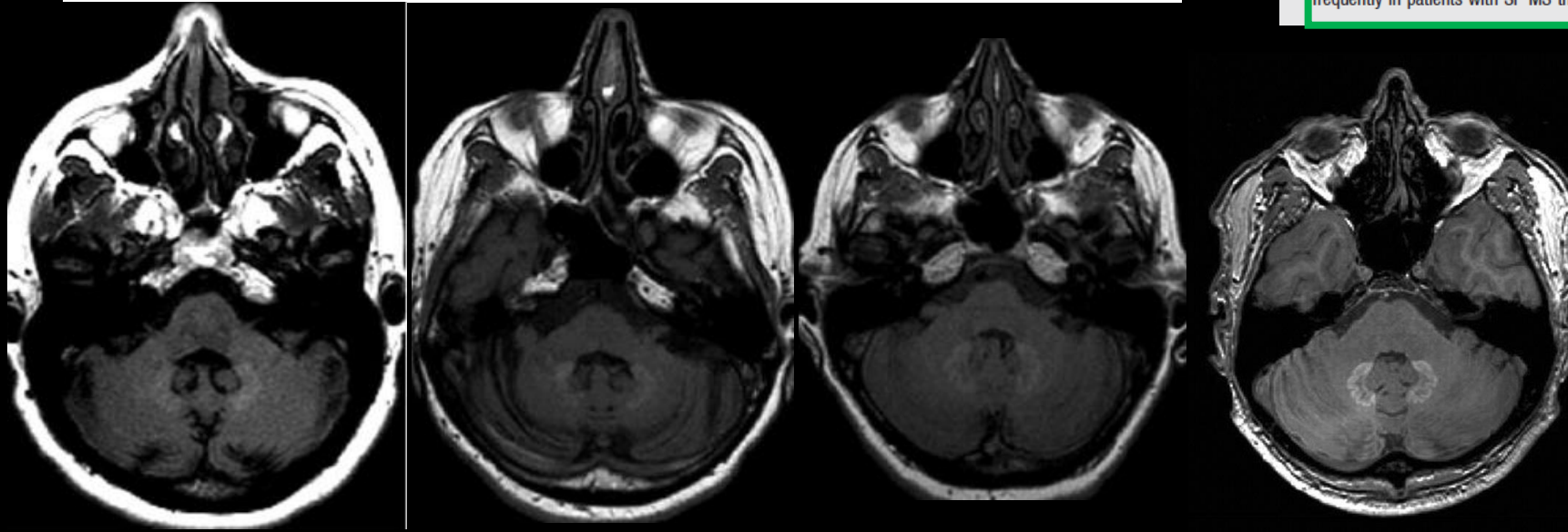
Radiology: Volume 251: Number 2—May 2009

Clinical and Imaging Features of Patients with MS by Disease Subtype

Clinical or Imaging Variable	Patients with MS (n = 119)		
	RR (n = 73)	SP (n = 37)	PP (n = 9)
Age (y)	34.2 ± 7.3	39.1 ± 10.3	56.4 ± 9.5
Disease duration (y)	8.7 ± 6.2	10.8 ± 4.8	14.6 ± 6.9
EDSS score	1.9 ± 1.8	5.9 ± 1.1	5.6 ± 1.0
T2 lesion load (mm ³)	8168 ± 12 690	13 4267 ± 10 962	12 740 ± 10 302
T1 lesion load (mm ³)	380 ± 739	2007 ± 2731	1102 ± 1356
Normalized brain volume (× 10 ⁶ mm ³)	1.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.1
T1 hyperintense dentate nucleus*	6 (8)	17 (46)	0 (0)

Note.—Unless otherwise noted, data are means ± standard deviations.

* Data are numbers of patients, with percentages in parentheses. A T1 hyperintense dentate nucleus was noted more frequently in patients with SP MS than in those with RR MS ($P < .001$) or PP MS ($P = .01$).



INTERÊT DIAGNOSTIQUE

Mc Donald 2005

- Dissémination spatiale :
 - 3 critères parmi :
 - 9 lésions T2 ou 1 Gd+
 - 3 péri-ventriculaires
 - 1 juxta-corticale
 - 1 fosse postérieure
- Dissémination temporelle :
 - 1 lésion Gd+ à M3
 - 1 nouvelle lésion T2 sur IRMc (>30j)

Mc Donald 2010

- Dissémination spatiale :
 - 1 lésion T2 dans 2 localisations :
 - péri-ventriculaires
 - juxta-corticale
 - fosse postérieure
 - médullaire
- Dissémination temporelle :
 - Lésions Gd+/Gd- simultanées
 - 1 nouvelle lésion T2 sur IRMc (>30j)

Mc Donald 2017

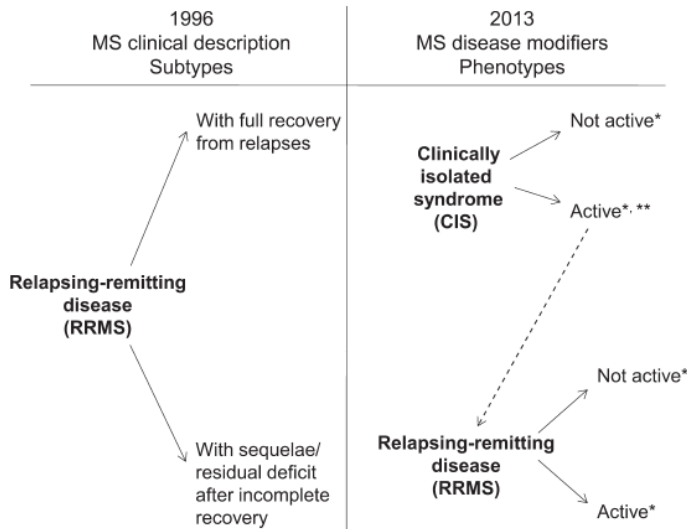
- Dissémination spatiale :
 - 1 lésion T2 dans 2 localisations :
 - péri-ventriculaires
 - juxta-corticale ou corticale
 - fosse postérieure
 - médullaire
- Dissémination temporelle :
 - Lésions Gd+/Gd- simultanées
 - 1 nouvelle lésion T2 sur IRMc
 - ▶ Les lésions symptomatiques et asymptomatiques entrent en compte
 - ▶ LCR + = DIT

PdC Gadolinés

Pourquoi injecter ?

INTERÊT THERAPEUTIQUE

Figure 1 The 1996 vs 2013 multiple sclerosis phenotype descriptions for relapsing disease



*Activity determined by clinical relapses and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually); if assessments are not available, activity is "indeterminate." **CIS, if subsequently clinically active and fulfilling current multiple sclerosis (MS) diagnostic criteria, becomes relapsing-remitting MS (RRMS).

Lublin et Al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. Neurology 2014

Critères de Rio (modifiés)

Rio Score		Modified Rio Score	
Criterion	Change over the first year	Criterion	Change over the first year
MRI criterion = 0	≤ 2 active* T2 lesions	MRI criterion = 0	≤ 4 (5) ^f new T2 lesions
MRI criterion = 1	> 2 active T2 lesions	MRI criterion = 1	> 4 (5) ^f new T2 lesions
Relapse criterion = 0	No relapses	Relapse criterion = 0	No relapses
Relapse criterion = 1	≥ 1 relapse	Relapse criterion = 1	1 relapse
		Relapse criterion = 2	≥ 2 relapses
EDSS criterion = 0	Increase in EDSS score of < 1 point	Not included	Not included
EDSS criterion = 1	Increase in EDSS score of ≥ 1 point, sustained over at least 6 months		
Rio Score = MRI criterion + relapse criterion + EDSS criterion		Modified Rio Score = MRI criterion + relapse criterion	

*Active lesions defined as new or enlarging T2-weighted lesions plus gadolinium-enhancing lesions over the first year. ^fThe cut-off of four lesions was in the validation set; the cut-off of five lesions was in the training set. Abbreviation: EDSS, Expanded Disability Status Scale.

Sormani, M. P. & De Stefano, N. (2013) Defining and scoring response to IFN-β in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* doi:10.1038/nrneuro.2013.146

Score modifié ≥ 2: 65% de risque de progression du handicap

Sormani et al *Mult Scler* 2013 Apr;19(5):605-12

NEDA-3 vs NEDA-4

Current Treatment Goal: NEDA-3^[a]

- No sustained disability progression after 3 months
- No relapses
- No MRI activity (new/enlarging T2 or Gd+ lesions)

Proposed Treatment Goal: NEDA-4^[a,b]

- No annual brain volume loss > 0.4%
- No sustained disability progression after 6 months
- No relapses
- No MRI activity (new/enlarging T2 lesions)

Drugs that have more of an effect on NEDA status should be used in patients with poor prognostic factors

a. Giovannoni G, et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(4):329-333.

b. De Stefano N, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Apr 22. [Epub ahead of print]

• Activité radiologique :

- Lésion(s) T2 nouvelles ou élargies
- Lésion T1 Gado+

Protocole OFSEP	
IRM cérébrale	IRM médullaire
Séquences recommandées	
Protocole OFSEP standard 3D T1 DWI axiale + dADC <i>Injection de gado (0,1 mmol/kg) *</i> 3D FLAIR 3D T1 gadolinium *	Protocole OFSEP standard T2 sagittale T1 sagittale gadolinium * (pour un 1er diagnostic)
Protocole OFSEP réduit (suivi LEMP) DWI axiale + dADC 3D FLAIR	
Séquences optionnelles	
2D TSE DP/T2 axiale ou 3D T2 DTI ≥ 15 directions 2D T2 EG (pour un 1er diagnostic) SWI 3D DIR	T2 EG axiale T1 axiale gadolinium * STIR sagittale



Quand injecter du gadolinium ?

- Au début du suivi (diagnostic, IRM antérieures non disponibles)
- Au changement de traitement de fond
- [Optionnel] En cas de poussée
- [Optionnel] Pour rechercher une activité en vue d'une indication thérapeutique
- [Optionnel] 6 mois après changement de traitement de fond

PdC Gadolinés

Peut-on s'en passer ?

Gd contrast administration is dispensable in patients with MS without new T2 lesions on follow-up MRI

Kianush Karimian-Jazi, MD, Brigitte Wildemann, MD, Ricarda Diem, MD, Daniel Schwarz, MD, Thomas Hielscher, MSc, Wolfgang Wick, MD, Martin Bendszus, MD, and Michael O. Breckwoldt, MD, PhD

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018;5:e480. doi:10.1212/NXI.0000000000000480

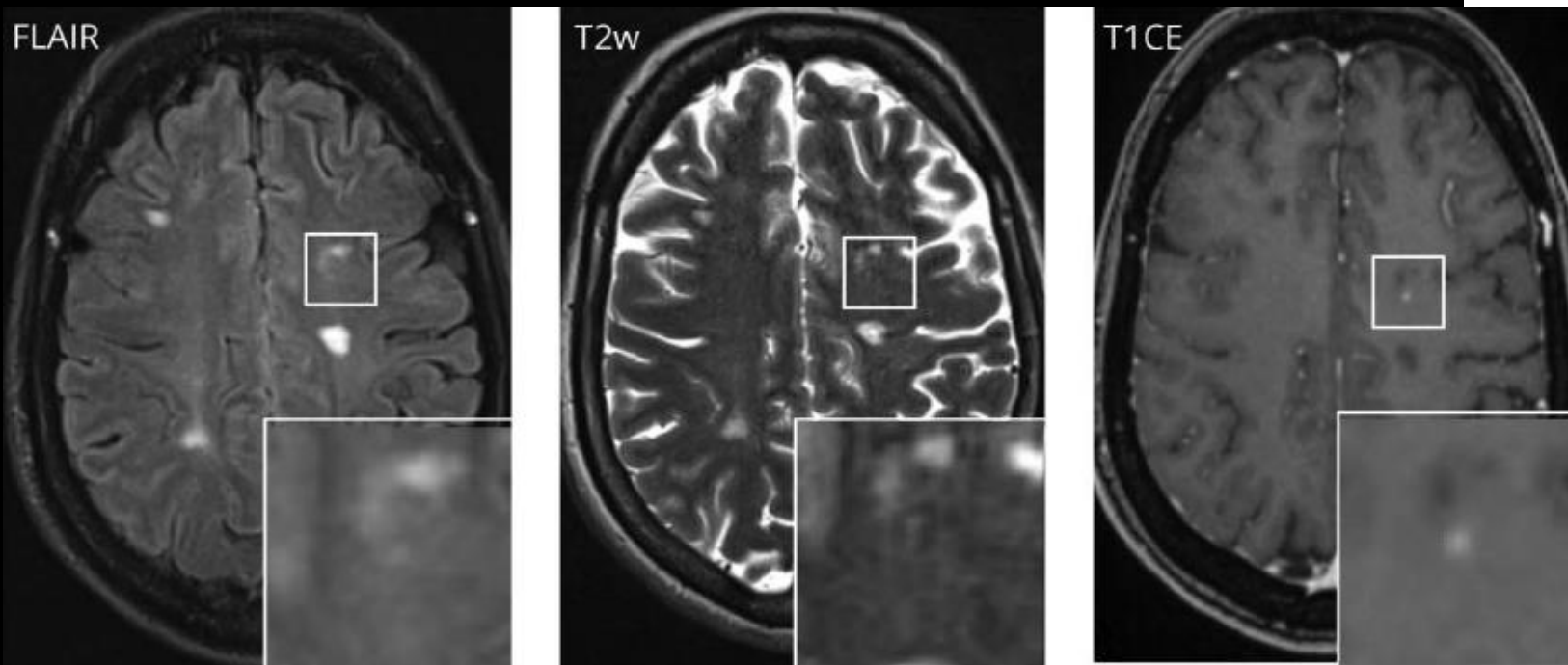
Correspondence
Dr. Breckwoldt
michael.breckwoldt@
med.uni-heidelberg.de

Table 3 Lesion characteristics

New T2 lesions	343
New contrast-enhancing lesions	152
Not discernible on T2	3/152 (1.9%)
Reactivated lesions	3/152 (1.9%)
Persistent enhancement	1/152 (0.6%)

Table 2 Clinical characteristics of included study patients

Patients with MS	100
RR	90
SP	8
PP	2
Age	39.9 (11.9), 18–64
Male:female	48:52
EDSS	2.75 (1.93)
Patients on disease-modifying agents	78%
Disease duration	4.0 (7.3)
Follow-up time	4.0 (2.6)
No. of follow-up MRIs	5.0 (2–18)



PdC Gadolinés

Peut-on s'en passer ?

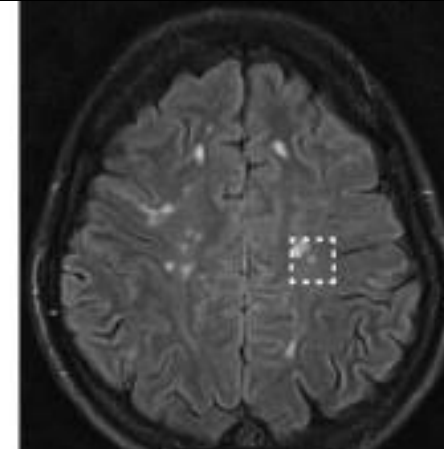
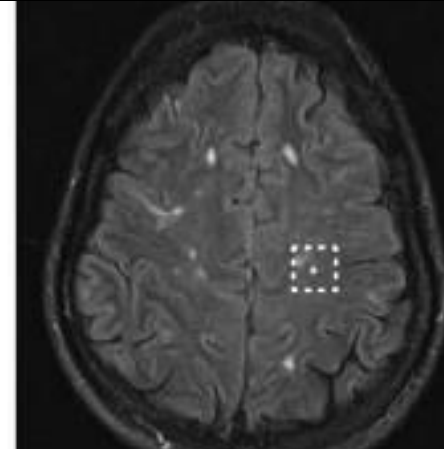
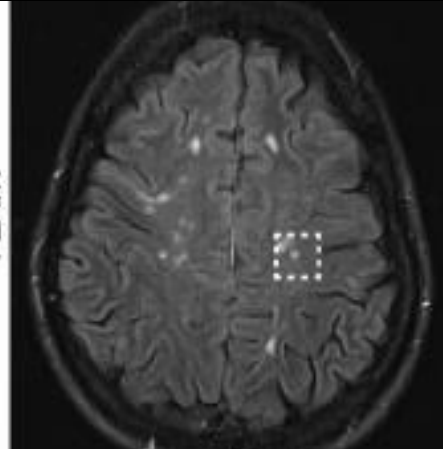
Gd contrast administration is dispensable in patients with MS without new T2 lesions on follow-up MRI

Kianush Karimian-Jazi, MD, Brigitte Wildemann, MD, Ricarda Diem, MD, Daniel Schwarz, MD, Thomas Hielscher, MSc, Wolfgang Wick, MD, Martin Bendszus, MD, and Michael O. Breckwoldt, MD, PhD

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018;5:e480. doi:10.1212/NXI.0000000000000480

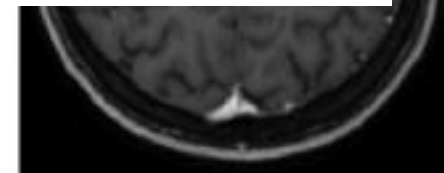
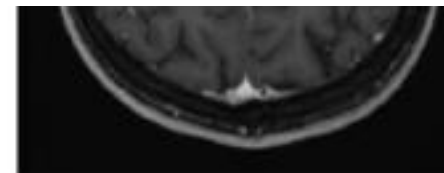
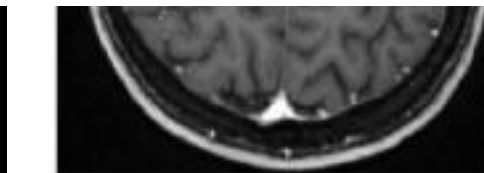
Correspondence
Dr. Breckwoldt
michael.breckwoldt@
med.uni-heidelberg.de

FLAIR



Conclusion

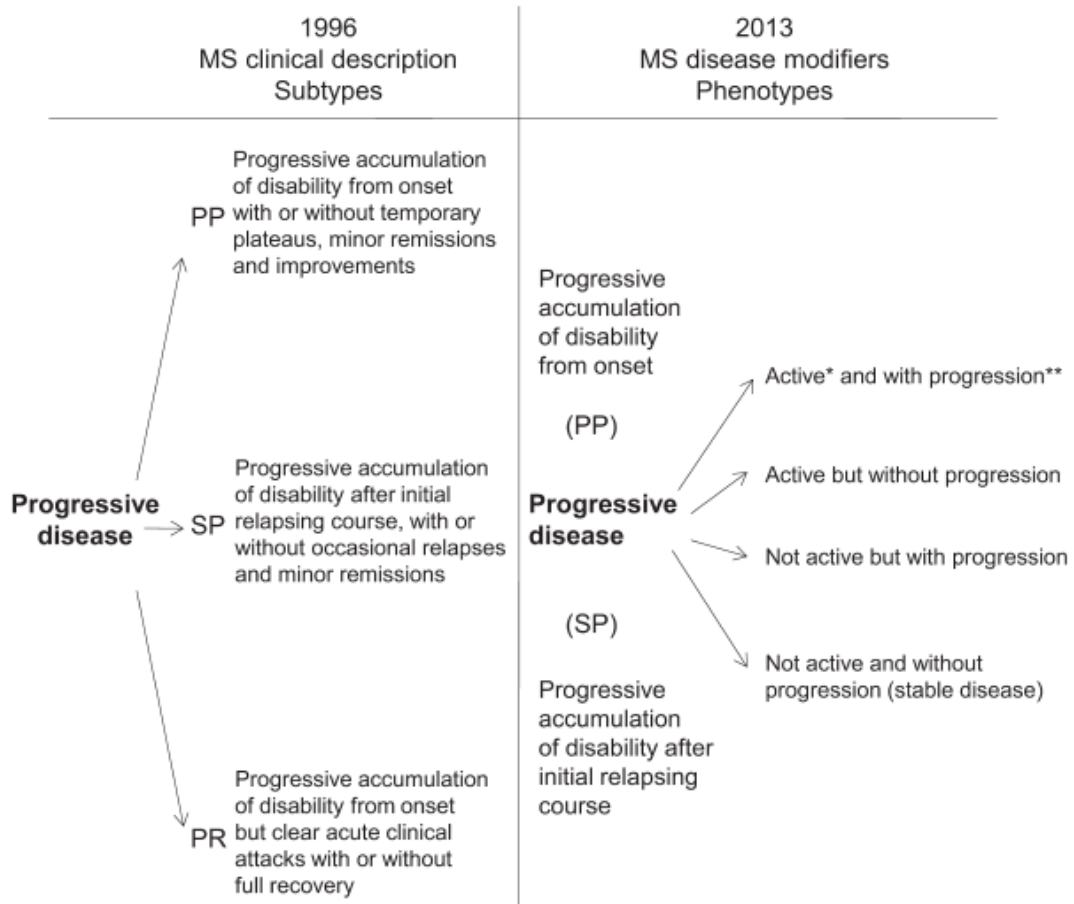
The likelihood of missing “active lesions” is overall small (1.7%) if T2 lesions are stable compared with the previous MRI examination. Lesion reactivation is rare. Our study indicates that Gd contrast administration might be dispensable in follow-up MRI of patients with MS if no new T2/FLAIR lesions and no new neurologic symptoms are present.



PdC Gadolinés

Peut-on s'en passer ?

Figure 2 The 1996 vs 2013 multiple sclerosis phenotype descriptions for progressive disease



*Activity determined by clinical relapses assessed at least annually and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new and unequivocally enlarging T2 lesions). **Progression measured by clinical evaluation, assessed at least annually. If assessments are not available, activity and progression are "indeterminate." MS = multiple sclerosis; PP = primary progressive; PR = progressive relapsing; SP = secondary progressive.

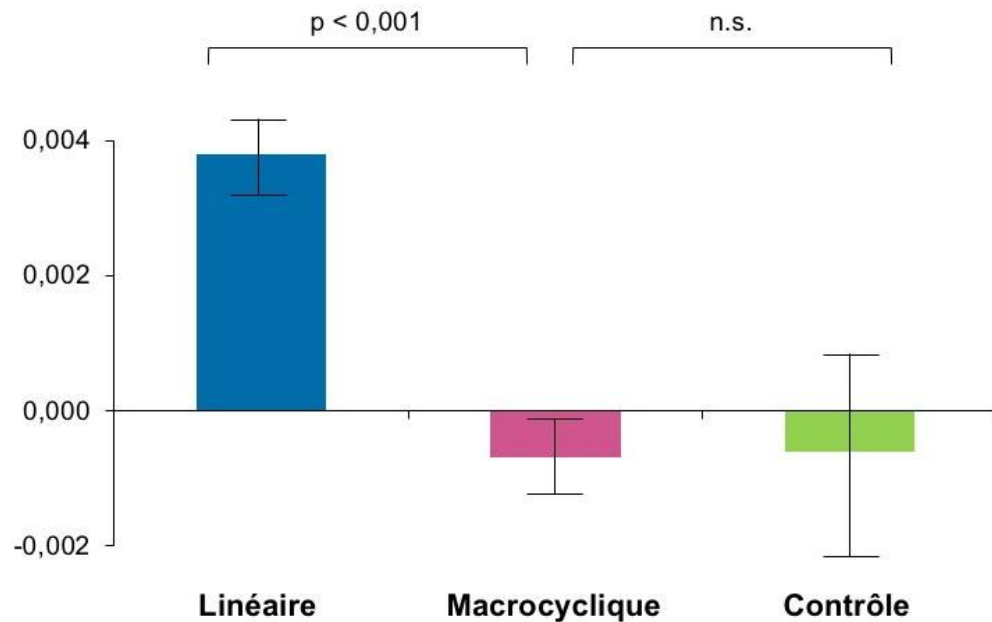
- Formes progressives ?
- Lésions T2 confluentes ?

Lublin et Al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. Neurology 2014

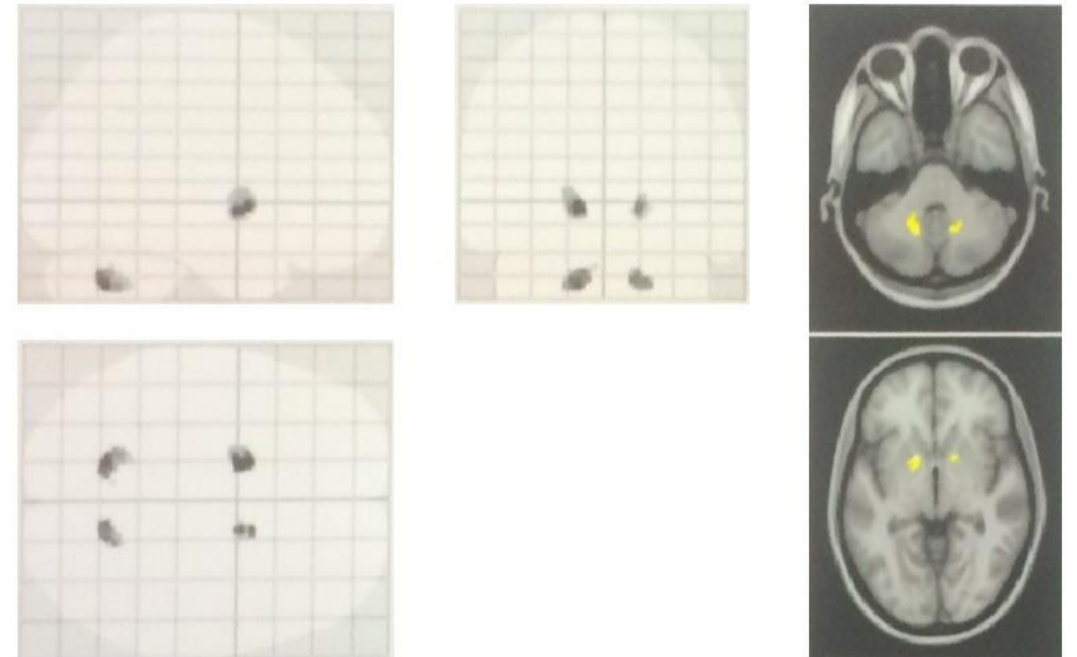
PdC Gadolinés

ECTRIMS 2018

Changement de l'intensité du signal



Analyse régionale montrant l'augmentation de signal T1 après injection de gadolinium linéaire versus macrocyclique ($p < 0,05$ corrigé)



Grahl S et Al. T1-weighted signal intensity change in the dentate nucleus of MS patients after repeated application of linear and macrocyclic gadolinium-based contrast agents. ECTRIMS Berlin 2018

- Données rassurantes sur PdC gadolinés **macrocycliques**
- Aucune corrélation clinique démontrée à ce jour

MAIS

- Principe de précaution
 - Restreindre aux indications cliniquement pertinentes (Cf OFSEP)
 - Suivi à long terme ++