

V

# Effets indésirables en imagerie

## **Experts**

A LEROY-WILLIG, INSERM U.334, Service hospitalier  
Frédéric-Joliot- Orsay

O CLEMENT, Radiologue, centre hospitalo-universitaire Boucicaut-  
Paris

C.-A. CUENOD, Radiologue, centre hospitalo-universitaire Laënnec-  
Paris

G. FRIJA, Radiologue, centre hospitalo-universitaire Laënnec – Paris

B. AUBERT, Service de Physique, Institut Gustave-Roussy -Villejuif

## **V - Effets indésirables en imagerie**

### **Sommaire**

<b>Introduction</b>	327
<b>Analyse</b>	329
1. Dosimétrie radiologique: scanner conventionnel et spiralé	329
2. Effets indésirables de l'IRM	332
3. Agents de contraste iodés	337
4. Agents de contraste magnétiques	348
<b>Annexe: Stratégie documentaire</b>	355

## Introduction

Il a été estimé pour, d'une part, tenir compte des souhaits émis par la Direction Générale de la Santé et, d'autre part, apporter un éclairage face à l'augmentation constatée de l'utilisation d'agents de contraste et à l'emploi croissant des techniques d'IRM et de scanner spirale, de compléter l'étude par l'examen des effets indésirables observés en imagerie dans ces différents domaines

# 1

## Dosimétrie radiologique: scanner conventionnel et spiralé

Les effets indésirables concernant les techniques en utilisant les rayons X sont de deux types, d'une part les effets associés à l'injection de produit de contraste et d'autre part ceux liés aux effets des rayonnements ionisants. Nous ne parlerons dans ce texte que des derniers, d'autant plus que la scénographie est la plus irradiante des techniques d'imagerie diagnostique à base de rayons X.

Depuis son apparition il y a maintenant plus de vingt ans, la scanographie a connu un succès croissant, le nombre de scanners ayant par exemple plus que doublé entre 1988 (229 machines) et 1994 (495 machines) [1]. Aussi, compte tenu des niveaux de doses délivrés par ces examens, cette technique d'imagerie représente à ce jour la principale source d'exposition de la population dans le domaine du radiodiagnostic. Des études britanniques [2] menées par le NRPB (*National Radiological Protection Board*) ont montré que, sur la base de 20 h.Sv par an et par machine, la dose efficace collective due à la scénographie pouvait être estimée en 1993 à 7000 h.Sv, contribuant ainsi à plus du tiers de la dose totale due à l'ensemble des examens par rayons X. De plus, si on compare les équivalents de dose effectifs délivrés par la scanographie à ceux des examens conventionnels pour différentes régions de l'organisme (pour peu que cette comparaison ait un sens compte tenu de la qualité des images du scanner), les valeurs sont de 3 (examen de la colonne lombaire) à environ 100 fois (examen pulmonaire) plus élevés dans le cas des scanners. L'augmentation du nombre de machines associée à la part de plus en plus importante du mode spiralé ne pourra qu'accroître l'exposition collective de la population.

Par rapport à la radiologie conventionnelle, la distribution de la dose en scanographie est plus homogène en raison de la rotation du tube autour du patient, mais aussi beaucoup plus élevée. De plus la qualité de l'image ne souffre pas de sur- ou sous-exposition mais est d'autant meilleure que la dose est élevée (dans les limites supportées par le tube). En effet, la relation reliant le bruit ( $\sigma$ ) dans l'image à la dose au patient (D), pour une taille de pixel

donnée, s'écrit [3]:  $\sigma^2 = \frac{K}{D}$

Il en résulte que toute diminution du bruit, pour améliorer la détectabilité à faible contraste, se traduit par une augmentation significative de la dose. En pratique de nombreux paramètres influencent la valeur de la dose et sa répartition Parmi ceux accessibles à l'utilisateur, citons principalement le courant du tube, le temps d'émission des rayons X, l'épaisseur de coupe et l'espacement des coupes.

Les examens scanographiques comportant toujours plusieurs coupes; une des expressions utilisées pour exprimer la dose est la MSAD (*Multiple Scan Average Dose*) qui caractérise la dose moyenne dans le volume exploré. Une étude américaine [4] menée en 1990 sur plus de 250 machines a montré pour les examens de la tête une MSAD moyenne ( $\pm 1$  écart-type) de 44 mGy ( $\pm 19$ ) et de 54 mGy ( $\pm 14$ ) respectivement pour les machines de troisième génération (R/R) et de quatrième génération (R/S). De cette étude on relève également une dose maximale à 140 mGy et des facteurs de 2, et même plus, entre les doses délivrées par des appareils identiques.

À partir des données des constructeurs [5], il apparaît que la dose moyenne pour les examens de la tête varie de 40 à 80 mGy et pour ceux du corps de 15 à 40 mGy. Ces valeurs correspondent à des paramètres d'acquisition en mode standard, un facteur compris entre 0,2 et 2 doit être appliqué suite à des modifications portant sur le temps d'acquisition, le courant, la haute tension, l'épaisseur de coupe ou l'angle d'acquisition.

En ce qui concerne l'accroissement du nombre d'appareils en mode hélicoïdal (ou spiralé), on admet généralement qu'à paramètres identiques et avec un déplacement de table égal à la largeur de coupe/360°, les 2 modes classiques et spiralés délivrent la même dose.

Cependant en pratique le mode spiralé utilise un fonctionnement constant du tube pendant un temps important, ce qui conduit l'utilisateur à limiter le courant et donc à réduire la dose. Néanmoins, le volume exploré, compte tenu de la rapidité et de la facilité d'acquisition des coupes, est souvent plus important en mode spiralé. Cette technique donne aussi accès à de nouvelles possibilités dans le domaine des séquences dynamiques pouvant conduire à des doses élevées. Un protocole proposé récemment pour l'analyse du flux sanguin cérébral délivre à la tête des doses proches de 400 mGy [6].

Les données précédentes concernent la dose délivrée aux organes situés dans le volume exploré. Afin d'évaluer le risque associé à la scénographie, il est nécessaire de prendre en compte non seulement la dose délivrée aux organes présents dans le volume étudié, mais également la dose délivrée aux organes critiques situés en dehors de ce volume. On pourra ainsi estimer la dose efficace associée à l'examen. Compte tenu des niveaux de dose relevés, les principaux risques associés aux examens scanographiques sont ceux correspondant au domaine des effets biologiques associés aux faibles doses, c'est-à-dire des effets stochastiques aussi bien cancérogènes que génétiques. Quelques auteurs [8-9] ont essayé d'associer les risques aux doses mesurées en scénographie. Bien que l'approche et les données utilisées ne soient pas toujours identiques, on peut retenir de ces travaux que:

- dans les conditions standards d'examen scanographique, le risque somatique total varie de  $1.4 \cdot 10^{-4}$  à  $4 \cdot 10^{-4}$  selon le type d'organe étudié;
- les risques somatiques et génétiques sont plus faibles que les risques associés aux examens avec injection de produit de contraste mais sont significatifs. Par exemple, le risque associé à un examen scanographique de la tête est environ 250 fois celui lié à un examen panoramique dentaire.

Ces éléments doivent inciter à préconiser auprès des utilisateurs la pratique régulière d'un programme d'assurance de qualité prenant en compte non seulement les caractéristiques de l'image mais aussi la dose. Devant l'accroissement des scanographes et donc du nombre d'examens scanographiques, il est en effet essentiel que le principe d'optimisation [10] visant à délivrer la plus faible dose nécessaire à l'obtention des informations radiologiques attendues soit respecté et appliqué.

## **Effets indésirables de l'IRM**

Nous examinerons successivement les effets indésirables à court et long terme. Une revue générale de tous ces effets est faite par Kanal [1].

### **Effets à court terme**

#### **RISQUES LIES AU CHAMP MAGNÉTIQUE BO**

L'IRM est la seule technique d'imagerie médicale qui ait entraîné le décès immédiat (évitable et directement imputable à la technique) de plusieurs patients au cours de la dernière décennie. Trois cas ont été publiés aux Etats-Unis deux déclarés à la FDA (Food and drug administration) concernaient des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque [2]; le troisième résultait de la présence d'un clip anévrismal ancien (accident analysé en détail par Klucznik et coll.[3] ). Quatre décès ont été reportés verbalement en France, trois résultant de la présence d'un stimulateur cardiaque, l'un d'un clip cérébral récent.

Tout objet ferromagnétique intracorporel est potentiellement dangereux. Les objets ferromagnétiques à prendre en considération (listes publiées régulièrement [4]) sont surtout les matériels prothétiques, les éclats métalliques en particulier intra-oculaires, les projectiles (balles, fragments d'obus). L'effet « missile » d'objets métalliques extra-corporels attirés à forte vitesse dans l'aimant est aussi potentiellement très dangereux [5].

Le risque d'accident lié au déplacement d'un objet magnétique intra-corporel est nul dès lors que les critères d'exclusion pour l'IRM sont respectés grâce à un double interrogatoire du patient permettant de remplir une fiche de sécurité, et à la pratique de radiographies de contrôle (crâne, thorax) au moindre doute (patient dément, cicatrices inexplicables...). Il nous paraît important que cette fiche de sécurité soit signée par le médecin responsable de l'examen par IRM.

La vigilance avant d'examiner un patient, la surveillance des personnels approchant des machines d'IRM, l'éducation des médecins et manipulateurs sont les éléments clefs de la sécurité.



### **RISQUES LIÉS AU CHAMP ÉLECTROMAGNÉTIQUE B1**

La concentration du champ électromagnétique B1 au voisinage des câbles d'antennes de surface [6], des électrodes et autres dispositifs utilisés pour le monitoring des patients [7], peut entraîner un dépôt de chaleur localisé. 75 accidents, dont des brûlures au troisième degré, ont été rapportés à la FDA. L'examen de patients sous monitoring demande un matériel adapté et un contrôle très rigoureux de tout le matériel médical proche du corps du patient [8].

### **Effets à long terme**

#### **RISQUES LIÉS AU CHAMP MAGNÉTIQUE B0**

Beaucoup d'études chez l'homme et chez l'animal ont tenté d'objectiver des modifications biologiques et physiologiques des champs magnétiques statiques intenses [9]. Des modifications de la fréquence cardiaque, du tracé ECG (électrocardiogramme) [9] ont été rapportées. A 3-4 Tesla, les manifestations sensorielles (goût métallique dans la bouche, vertige) sont interprétées comme dues aux courants induits par le déplacement du crâne à travers le champ inhomogène à l'entrée de l'aimant [10]. Les mécanismes pouvant entraîner des interactions sont reportés dans les références [9-10]. L'ensemble des éléments connus est extrêmement peu inquiétant.

#### **RISQUES LIÉS AU CHAMP ÉLECTROMAGNÉTIQUE B1**

L'utilisation d'impulsions de champ électromagnétique oscillant à une fréquence comprise entre 4MHz et 170 MHz selon la valeur de B0 entraîne le dépôt de chaleur dans l'organisme. Les puissances émises sont de l'ordre de 100 Watts à 10 kWatts pendant des temps d'application de quelques millisecondes répétés toutes les 30 ms à 3 s.

L'échauffement moyen, facilement calculé, dépend de la fraction de l'énergie émise (plus élevée à haut champ) qui est effectivement absorbée. Les normes de sécurité visent à ce qu'aucun tissu ne subisse une élévation de température supérieure à 1°C.

La FDA [11] propose aux industriels, soit de limiter la puissance moyenne absorbée (SAR) à 0,4 W/kg, soit de démontrer que l'augmentation de température ne dépasse pas les normes autorisées. Le contrôle est en général intégré au *hardware* de l'appareil de résonance magnétique en tenant compte des séquences de mesure utilisées et du poids du patient. La limite supérieure de SAR est alors 1 à 2 W/kg (les dimensions du patient influent sur la puissance absorbée).

Le *National Radiological Protection Board* [112] donne des limites à deux paliers. Pour les sujets ayant une capacité thermorégulatoire normale, les seuils sont les suivants:

- Puissance déposée moyennée sur tout l'organisme inférieure à
- |                             |         |         |
|-----------------------------|---------|---------|
|                             | 4 W/kg  | 2W/Kg   |
| pour une durée d'exposition | <15 min | >30 min |

-Puissance déposée moyennée sur tout volume d'un kg		
tête	4W/kg	2W/kg
tronc	8W/kg	4W/kg
membres	12W/kg	6W/kg
pour une durée d'exposition	<15 min	>30 min

Pour les sujets ayant une capacité thermorégulatoire potentiellement réduite, ces chiffres sont divisés par deux.

Dans des conditions normales (en évitant les phénomènes locaux au voisinage d'antennes ou de dispositifs de monitoring), il n'y a pas de risque d'échauffement excessif dans une machine d'IRM clinique.

Par ailleurs, la littérature abondante et contradictoire sur les ELF (champs électriques et magnétiques de très basse fréquence) [113] n'incite pas à considérer l'IRM comme biologiquement dangereuse

#### **EFFET DES VARIATIONS TRANSITOIRES DU CHAMP MAGNÉTIQUE STATIQUE**

La commutation rapide des gradients de champ magnétique peut déclencher des fibrillations musculaires désagréables et potentiellement dangereuses dans la région cardiaque. Ce risque concerne essentiellement l'imagerie ultra-rapide et plus spécifiquement la technique echo-planar. Cet effet a été observé chez l'homme, et étudié extensivement.[14]; aucun accident n'est reporté. La FDA conseille de ne pas dépasser un seuil de 20 Tesla/seconde, inférieur d'un facteur 3 à celui de déclenchement de telles stimulations [11]; les constructeurs ont intégré ces règles à la programmation des séquences.

#### **NUISANCE ACOUSTIQUE LIÉE AUX COMMUTATIONS DE GRADIENTS**

Le niveau de bruit très élevé atteint par les imageurs modernes en imagerie ultra rapide peut dépasser 100 dBa [15]. C'est une nuisance réelle qui peut être limitée par le port de bouchons d'oreille ou d'un casque antibruit, l'un et l'autre peu coûteux.

#### **IRM ET GROSSESSE**

Il n'y a pas actuellement d'études concluantes affirmant la nocivité des facteurs physiques liés à la pratique de l'IRM pour l'embryon ou le fœtus. Deux études récentes, portant sur des effectifs restreints, concernent les enfants examinés par technique echo-planar in utero [16], et le personnel médical féminin exposé en cours de grossesse [17].

On peut raisonnablement préférer l'IRM au scanner chez la femme enceinte, et tout aussi raisonnablement éviter une exposition inutile pendant les deux premiers mois de la gestation [18].

## Conclusion

L'IRM peut garder son étiquette de technique non invasive si les règles de sécurité parfaitement codifiées sont respectées. L'éducation des médecins et des manipulateurs sont les éléments clefs de la sécurité.

## RÉFÉRENCES

- [1] KANAL E. Safety considerations in MR Imaging. *Radiology* 1990, 176: 593-606
- [2] POHOST GM, BLACKWELL GG, SHEUOCK FG. Safety of patients with medical devices during application of magnetic resonance methods. *Ann N Y Acad Sci* 1992, 649: 302-312
- [3] KLUCZNIK RP, CARRTER DA, PYKA R. HATD RW. Placement of a ferromagnetic intracerebral aneurysm clip in a magnetic field with a fatal outcome (see comments). *Radiology* 1993, 187: 855-6
- [4] SHELLOCK FG, MORISOLI S, KANAL E. MR procedures and biomedical implants, material and devices: 1993 update. *Radiology* 1993, 189: 587-599
- [5] KANAL E. An overview of electromagnetic safety considerations associated with magnetic resonance imaging. *Ann N Y Acad Sci* 1992, 649: 204-224
- [6] GORCZYCA DP. Bilateral surface coils in MR breast imaging: potential hazards. *Radiology* 1993, 186: 906-7
- [7] BROWN TR, GOLDSTEIN B, LITTLE J. Severe burns resulting from magnetic resonance imaging with cardiopulmonary monitoring. Risks and relevant safety precautions. *Am J Phys Med ReLab* 1993, 72: 166-7
- [8] MENON DK, PEDEN CJ, HAU AS, SARGENTONI J, WHITWAM JG. Magnetic resonance for the anaesthetist. Part 1: Physical principles, applications, safety aspects. *Anaesthesia* 1992, 47: 240-255
- [9] BUDINGER TF. Emerging nuclear magnetic resonance technologies. Health and safety. *Ann N Y Acad Sci* 1992, 649
- [10] SCHENCK JF, DUMOULTN CL, REDINGTON RW, et al. Human exposure to 4.0 Tesla magnetic fields in a whole body scanner. *Med Phys* 1992, 19: 1089-1098
- [11] ATHEY TW. Current FDA guidance for MR patient exposure and considerations for the future. *Ann N Y Acad Sci* 1992, 649
- [12] NRPB. Limits on patient and volunteer exposure during clinical magnetic resonance diagnostic procedures. Recommendations for the practical application of the Board's statement. *Ann N Y Acad Sci* 1992, 649
- [13] GUÉNEL P, LELLOUCH J. *Effets des champs électriques et magnétiques de très basse fréquence sur la santé*. Éditions INSERM, Paris, 1992
- [14] BUDINGER TF, FISCHER H, HENTSCHEL D, REINFELDER HE, SCHMIDT F. Physiological effects of fast oscillating magnetic field gradients. *J Comput Assist Tomogr* 1991, 15 (6): 909-914
- [15] SHELLOCK FG, MORISOLI SM, ZIARATI M. Measurement of Acoustic Noise During MR Imaging - Evaluation of 6 Worst-Case Pulse Sequences. *Radiology* 1994, 191: 91-93

- [[16] BAKER PN, JOHNSON IR, HARVEY PR, GOWLAND PA, MANSFIELD P. A three-year follow-up of children imaged in utero with echo-planar magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170
- [[17] KANAL E. GILLEN J. EVANS JA, SAVITZ DA, SHELLOK FG. Survey of reproductive health among female MR workers. *Radiology* 1993, 187: 395-399
- [18] ELSTER AD. Does MR imaging have any known effects on the developing fetus ? *Am J Roentgenol* 1994, 162: 1493

## Agents de contraste iodés

Du fait de son numéro atomique élevé ( $Z = 53$ ), l'iode est un bon atténuant des rayons X. La structure de base des produits de contraste iodés (PCI) est un composé organique de type cycle benzénique sur lequel sont fixés de manière covalente des atomes d'iode et d'autres radicaux. Les différentes molécules commercialisées varient par leur contenu en iode (nombre d'atomes d'iode par molécule de produit de contraste) et la conformation chimique des radicaux.

Ils sont tous susceptibles d'entraîner des effets indésirables allant de la simple sensation de chaleur passagère au décès par choc anaphylactique.

Une analyse extensive de la bibliographie concernant les effets secondaires des agents de contraste iodés a été réalisée par un groupe de travail de l'Agence Nationale pour le Développement et l'Évaluation Médicale (ANDEM), publiée en juin 1994 [1].

### Classification de différents produits de contraste iodés

Les produits de première génération apparus dans les années 1950 sont tri-iodés et ioniques. Le sel est soit du sodium, soit de la méglumine et le plus souvent des combinaisons méglumine-sodium. Dissociés en solution, ces produits porteurs de trois atomes d'iode se décomposent en deux particules osmotiquement actives. Le rapport iode / particule est donc de  $3/2$  soit 1,5.

Ces agents ont une osmolalité élevée (1 500-2 200 mOsm /kg), ils sont appelés produits de haute osmolalité (PHO).

Les produits plus récents ont une osmolalité plus faible, néanmoins supérieure à celle du plasma. On les appelle produits de basse osmolalité (PBO)

Pour abaisser l'osmolalité globale du produit, deux approches ont été possibles

- association de deux cycles benzéniques entre-eux (dimère hexa-iodé), le prototype est le ioxaglate (Hexabrix\*);
- rendre le produit non ionique ce qui permet d'éviter de le salifier avec le sodium ou la méglumine, c'est le groupe des produits non ioniques.

Les PBO sont plus chers que les PHO dans un rapport de 10 à 20 aux États-Unis et de 3 à 4 en France.

Nom chimique	Spécialité	Type	Année de commercialisation en France
aminotrizoate	Radiosélectan*	PHO ionique	1968
iotalamate	Contrix*	PHO ionique	1968
ioxitalamate	Télébrix*	PHO ionique	1970
	Vasobrix*		
ioxaglate	Hexabrix*	PBO ionique	1979
iopamidol	Iopamiron*	PBO non ionique	1981
iohexol	Omnipaque*	PBO non ionique	1984
iopromide	Ultravist*	PBO non ionique	1988
ioversol	Optiray*	PBO non ionique	1990
iopentol	Ivépaque*	PBO non ionique	1992
iobitridol	Xénélix*	PBO non ionique	1993

### Classification des effets secondaires par gravité

Certains des effets secondaires sont d'ordre général (mouvements d'eau, réactions anaphylactiques). D'autres touchent plus spécifiquement un organe ou un appareil (cœur, rein, endothélium vasculaire, système nerveux central).

D'après Ansell [2] on distingue quatre catégories de gravité des effets secondaires: réactions minimales, modérées, graves, fatales. Les sensations de chaleur au point d'injection et l'impression de goût métallique ne sont pas considérées comme des effets secondaires.

- Les réactions minimales incluent les nausées, vomissements légers, larmoiements, congestion nasale, éternuements, picotements, urticaire localisé, démangeaisons, pâleur légère, sueurs
- Les réactions modérées avec résolution rapide des symptômes réunissent l'urticaire géant, les vomissements répétés, la dyspnée, les douleurs thoraciques, abdominales, les céphalées sévères, l'œdème important, le bronchospasme, le malaise passager et les modifications tensionnelles modérées
- Les réactions sévères réunissent l'hypotension, l'ischémie myocardique, la bradycardie, la tachycardie, l'arythmie, l'arrêt cardiaque, l'œdème laryngé, le bronchospasme sévère, l'œdème pulmonaire, le collapsus, la perte de connaissance.
- Les réactions fatales.

### Réactions pseudo-allergiques aux PCI

#### DÉFINITION DES RÉACTIONS PSEUDO-ALLERGIQUES

L'analyse de la littérature montre une importante variation des définitions et de l'interprétation clinique des réactions aux PCI injectés par voie intraveineuse [3-6].

On inclut dans les réactions pseudo-allergiques les réactions imprévisibles que l'on appellera anaphylactiques ou pseudo-allergiques. Ce sont des manifestations similaires aux réactions allergiques vraies, avec déclenchement de mécanismes immunologiques mais sans mise en évidence de couple antigène-anticorps. La connaissance très incomplète des mécanismes physiopathologiques de ces réactions explique la variété de termes utilisés. Une petite partie de ces réactions imprévisibles est aussi d'origine vagale, avec des manifestations potentiellement bruyantes.

Les mécanismes physiopathologiques imputés mettent en évidence le rôle de la libération d'histamine, l'activation du système du complément, un rôle du système nerveux central dans l'anxiété [71]

#### **INCIDENCE DES RÉACTIONS PSEUDO-ALLERGIQUES AUX PCI**

Quel que soit le type de PCI utilisé et que le sujet soit prémédiqué ou non, le risque d'accident allergoïde existe toujours. L'analyse de l'ensemble de la littérature montre qu'il existe une diminution significative du nombre de réactions légères et modérées avec l'utilisation des PBO, ainsi qu'une meilleure tolérance de ce type de produit. Ce type de débat est d'importance cruciale dans une période de maîtrise de dépenses de santé, du fait du surcoût de l'emploi des PBO. Néanmoins, aucune étude randomisée ou méta-analyse n'a pu mettre en évidence de réduction significative du nombre des réactions sévères ou des décès lors de l'utilisation des PBO [1]

	Réactions Légères %	Réactions modérées %	Réactions graves %	Décès %
PHO				
fourchette	3-12	0,5-2	0,01-0,4	0,006-0,01
moyenne	4,3	1,0	0,1	
PBO				
fourchette	0,5-1,5	0,3-2	0,005-0,3	0,0003-0,0006
moyenne	1,2	0,6	0,08	

L'intervalle de confiance à 95 % du nombre de décès provoqués par les produits de haute osmolalité dans les études récentes est de 2,4 à 34,1 par million et l'intervalle de confiance à 95 % de l'incidence pour les PBO est de 0,1 à 21,7 par million. La différence n'est pas significative

#### **FACTEURS MODIFIANT LE RISQUE ALLERGIQUE**

Une fréquence plus élevée des réactions, quel que soit leur type, a été montrée chez certains sujets à risque

- les patients ayant eu auparavant une réaction aux PCI (risque multiplié par 5) [8],
- le terrain atopique ou allergique (risque multiplié par 2), on inclut les patients présentant un urticaire, un rhume des foins, un eczéma, un asthme, une allergie

médicamenteuse (surtout à la pénicilline) Le rôle de l'allergie alimentaire n'est pas formellement démontré [9].,

- l'anxiété favoriserait les réactions vagues [7].

Il n'existe pas de test biologique permettant de dépister ce type de patient à risque [10, 11]. Il semble que l'interrogatoire soit le seul moyen de dépister les patients allergiques.

### **PRÉMÉDICATION**

Deux études randomisées seulement sont disponibles.

L'une montre qu'une prescription de 100 mg d'hydroxyzine (Atarax\* per os 12 heures avant l'injection) diminue significativement le nombre de réactions mineures, quel que soit le type de produit utilisé [12].

Une prémédication de 32 mg de méthylprednisolone per os 12 heures et 2 heures avant l'injection est aussi efficace [13].

Ainsi, la prémédication systématique des patients n'est pas justifiée, mais en attendant les résultats d'études méthodologiquement indiscutables nécessitant un nombre important de sujets, il apparaît licite de prémédiquer les patients à risque.

### **Néphrotoxicité des produits de contraste iodés**

#### **DÉFINITION**

Physiologiquement les PCI hyperosmolaires filtrés et non réabsorbés sont responsables d'une diurèse osmotique forcée, avec une excrétion marquée d'eau et de sodium.

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) induite par les PCI peut être définie comme une diminution aiguë de la fonction rénale liée à l'administration intravasculaire d'un produit de contraste iodé.

#### **INCIDENCE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË**

De nombreux chiffres sont retrouvés dans la littérature, très variables dans les études rétrospectives.

Dans une étude prospective contrôlée récente où la définition de l'augmentation de la créatinine était de 25 à 50 % chez des patients recevant un PBO ou un PHO, on a trouvé .

- chez les patients ayant une fonction rénale normale, l'incidence a été de 2,1 à 2,4 % [14]. Ces chiffres ne différaient pas des variations observées dans le groupe contrôle;

- chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et après exclusion des IRA attribuées à d'autres causes, l'incidence était de 7 % comparée à 1,5 % dans le groupe contrôle. L'incidence de l'IRA attribuée aux PCI était donc de 5,5 % et le risque relatif associé à l'administration de PCI était de 4,7.



Une étude récente [15] a comparé 59 patients diabétiques avec une insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatine inférieure à 30 ml/mn) chez qui était réalisée une coronarographie. Un groupe contrôle incluait 21 patients diabétiques insuffisants rénaux. L'IRA était définie comme une augmentation de la créatininémie de 25 %. Une élévation de la créatininémie moyenne à 24 heures a été observée dans le groupe qui avait reçu le PCI mais pas dans le groupe contrôle.

Une élévation de la créatininémie de plus de 10 % a été observée chez 25 des 59 patients du groupe injecté et seulement chez 1 patient du groupe contrôle.

#### **ASPECT CLINIQUE DE L'IRA ASSOCIEE AU PCI**

L'IRA est uniquement diagnostiquée sur une élévation de la créatininémie. Elle résulte d'une nécrose tubulaire ischémique et persiste une à trois semaines. Le plus souvent, la fonction rénale s'améliore progressivement pour revenir à sa valeur initiale. Moins de 10 % des patients ont besoin d'être dialysés. Quelques cas d'insuffisance rénale définitive ont été décrits.

#### **FACTEURS DE RISQUE**

Un certain nombre de facteurs ont été mis en évidence comme favorisant la survenue d'une IRA [16-20]

- l'insuffisance rénale préexistante,
- le diabète,
- le myélome,
- l'hypovolémie réelle ou efficace (insuffisance cardiaque, cirrhose Récompensée, syndrome néphrétique),
- la déshydratation,
- la prise simultanée d'autres médicaments néphrotoxiques,
- l'injection de PCI répétée à intervalles rapprochés,
- le volume du PCI injecté,
- l'hypotension artérielle,
- l'ischémie rénale.

D'autres facteurs de risque sont fréquemment cités mais sont vraisemblablement non directement impliqués l'hyperuricémie, l'HTA, l'âge, l'anémie, la protéinurie, la transplantation rénale.

#### **PRÉVENTION DE LA TOXICITÉ RÉNALE**

Comme aucun traitement effectif n'existe, les efforts de recherche se sont focalisés sur la prévention de la toxicité des PCI, en particulier chez les patients à risque.

Ils incluent la diminution du volume injecté, l'espacement des injections, l'expansion volémique. Cette dernière mesure est considérée de manière consensuelle comme une mesure majeure de prévention de la toxicité rénale des PCI.

Les antagonistes calciques corrigent la vasoconstriction induite par les PCI [21]. Certains vasodilatateurs apparaissent également prometteurs.

#### **CAS PARTICULIERS DES PBO**

De nombreuses études expérimentales suggèrent que les PBO sont moins néphrotoxiques que les PHO.

Plusieurs études chez l'homme [22, 23] concluent que les PBO sont moins toxiques que les PHO, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique préexistante.

Néanmoins l'utilisation d'un PBO ne prévient pas à 100 % le risque d'insuffisance rénale aiguë et ne dispense pas de la nécessité de corriger les différents facteurs de risque présents chez le patient

#### **CONCLUSION**

L'IRA secondaire à l'injection d'un PCI survient le plus souvent chez un patient présentant un facteur de risque.

#### **Effets cardiaques**

Les effets cardiaques apparaissent plus marqués quand le produit est injecté dans le système cardio-vasculaire au cours d'un cathétérisme cardiaque, plutôt que lors d'une injection intraveineuse.

Les réponses cardio-vasculaires dépendent également de la dose, de la vitesse d'injection, de la température, du produit de contraste lui-même (essentiellement son osmolalité et son contenu ionique, sa viscosité, ses excipients), du temps de contact entre le produit de contraste et la paroi vasculaire, des situations cliniques et expérimentales [24-28].

L'importance de ces différents facteurs souligne la nécessité d'une méthodologie rigoureuse dans l'analyse des effets cardiaques des produits de contraste iodés.

#### **MOUVEMENTS D'EAU**

Après injection intravasculaire d'un PCI, il se produit un gradient de concentration molaire de part et d'autre de la membrane capillaire, entraînant un appel d'eau du secteur interstitiel vers le secteur plasmatique. L'osmo-dilution ainsi produite est proportionnelle au nombre d'osmoles injectées. Ainsi, l'injection d'un PHO entraîne un appel d'eau de 5 à 6 fois le volume injecté, alors que pour un PBO ce volume n'est que de 2 à 2,5 fois.

Cet appel d'eau est responsable d'une vasodilatation périphérique et d'une hypervolémie plasmatique

D'un point de vue clinique, l'hypervolémie peut être responsable d'une décompensation cardiaque aiguë (œdème aigu du poumon). Sa survenue peut être relativement retardée par rapport à l'injection.

La vasodilatation périphérique et la déshydratation intracellulaire sont également responsables de l'impression de chaleur ressentie et des phénomènes douloureux lors d'injections intra-artérielles.

#### **ATTEINTE DE LA PERFORMANCE MYOCARDIQUE ET DE L'ÉLECTROPHYSIOLOGIE**

Ces effets sont surtout observés lors des injections intracoronaires et dans le cœur gauche. Ils comprennent

- une bradycardie suivie dans les minutes suivantes d'une tachycardie réactionnelle. Les PBO entraînent une bradycardie moins importante que les PHO;

- un élargissement très transitoire de différents accidents de l'ECG (électrocardiogramme) avec troubles de la repolarisation. Ces effets sont moins importants

avec les PBO;

- les arythmies bénignes sont fréquentes, essentiellement ventriculaires, pouvant exceptionnellement dégénérer en fibrillation. La présence d'un cation sodique dans les PBO diminuerait la survenue de ces arythmies graves;

- une modification parallèle de la pression artérielle, du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique. Après injection d'un PHO, on note une chute initiale dans les secondes suivant l'injection et un retour à la normale en une minute. Parfois il existe un effet rebond dans les trois minutes suivantes. Cette chute est liée à l'effet inotrope négatif direct et à la vasodilatation périphérique secondaire à l'expansion volumique.

#### **EFFETS PÉRIPHÉRIQUES**

Ils sont induits

- par une action propre sur la vasomotricité,

- une action réflexe tendant à corriger les variations hémodynamiques induites dans le cœur.

L'effet périphérique prédominant est une vasodilatation aiguë en rapport avec une chute précoce et brutale des résistances vasculaires systémiques. La vasodilatation est secondaire à l'expansion du volume plasmatique. Son importance dépend donc

- du volume d'injection,

- de l'osmolalité du PCI (les PHO entraînent une vasodilatation plus importante que les PBO),

- du site de l'injection (les injections artérielles induisant des effets plus importants que les injections veineuses).

Cette vasodilatation entraîne une réduction transitoire de la pression artérielle débutant dans les 10 secondes après l'injection avec un maximum à la 30e-40e seconde et un retour à la valeur basale dans les 90 secondes après l'injection.

Parfois survient un effet rebond. Cette hypotension artérielle est très modeste

#### **FACTEURS DE RISQUE**

- insuffisance cardiaque mal compensée [29],

- hypertension artérielle sévère,

- hypovolémie efficace ou états hémodynamiques précaires (syndrome néphrotique, cirrhose Récompensée),
- nouveau-né

### **Effet sur l'équilibre rhéologique**

Les PCI modifient l'agrégabilité et la déformabilité des globules rouges et activent le métabolisme de l'endothélium vasculaire. Tous les PCI ont un effet anticoagulant, avec un effet plus marqué pour les produits ioniques. Cet effet peut être considéré comme bénéfique pour l'utilisation en cathétérisme (prévention du caillottage).

### **Cas particuliers de l'enfant**

Les réactions aux PCI sont moins fréquentes avant l'âge de 9 ans que dans les autres tranches d'âge [4, 30].

L'immaturation rénale du nouveau-né rend aléatoire le résultat d'une urographie intraveineuse. Pendant le premier mois de la vie, des réactions graves ont été rapportées dans des publications anciennes (supérieures à dix ans). Leur prévention repose sur l'utilisation d'une dose de PCI inférieure à 3 ml/kg et une bonne hydratation de l'enfant avant l'examen

En termes d'effets secondaires, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les PHO et les PBO à l'âge pédiatrique

Il faut cependant retenir comme enfants exposés à une éventuelle réaction (1):

- les enfants mal hydratés,
- les insuffisants rénaux,
- les polytraumatisés,
- les allergiques,
- et les enfants ayant présenté des réactions prouvées lors d'un examen précédent

### **Cas particulier du sujet âgé**

On ne dispose pas de données précises permettant d'établir un critère d'âge comme facteur de risque en tant que tel.

### **Autres effets indésirables des PCI**

#### **EXTRAVASATION DU PRODUIT**

Cette complication est plus fréquente avec l'utilisation des injecteurs automatiques au scanner et justifie l'utilisation des cations.

## **INJECTION INTRATHÉCALE**

Certains cas d'utilisation erronée de produits ioniques par voie intrathécale ont été rapportés [31], responsables de myoclonies ascendantes parfois mortelles. Il s'agit d'une erreur d'utilisation qui doit être prévenue par un étiquetage suffisant des flacons [32].

## **RÉACTIONS TARDIVES**

Elles comportent essentiellement les céphalées et les réactions allergoïdes cutanées dans les 24 heures suivant l'injection.

## **Conclusion**

Recommandations pour l'emploi des deux choix de classes différentes de produit de contraste établi par le groupe de travail de l'ANDEM (extraits) [1].

Les situations pour lesquelles un surcroît de risque est démontré ou est seulement suspecté sont

- insuffisance cardiaque sévère,
- insuffisance rénale,
- état de choc,
- désorientation,
- syndrome néphrotique
- cirrhose décompensée,
- myélome,
- traitements médicamenteux néphrotoxiques concomitants,
- asthme connu,
- antécédent de réactions anaphylactoïdes aux produits de contraste iodés.

Le patient diabétique et le patient âgé ne constituent pas de sujets à risque particulier.

En dehors de la période néonatale, où le risque est lié à la quantité injectée, l'enfant n'est pas un sujet à risque.

Il n'est pas démontré que les PBO entraînent moins de décès et d'accidents majeurs que les PHO.

Par contre, il est établi que les PBO entraînent moins d'incidents mineurs que les PHO. Concernant la prévention, les populations à risque justifiant une prémédication sélective ne sont pas correctement connues. Il n'y a pas d'accord unanime sur le type de prémédication à effectuer. La néphrotoxicité doit être prévenue par une hydratation correcte avant et après l'examen. Un jeûne à six heures est inutile. La tolérance cardiaque est améliorée chez l'insuffisant cardiaque en utilisant des doses plus faibles de produits de basse osmolalité.

La prévention des complications locales (extravasation du produit de contraste) peut être prévenue par des précautions de vérification de la voie d'abord, en particulier en cas d'injection automatique.

## RÉFÉRENCES

- [1] ANDEM, *Éléments l'évaluation pour le choix et l'emploi des différentes classes de produits de contraste iodés hydrosolubles lors des examens tomодensitométriques et urographiques*, Paris, juin 1994.
- [2] ANSELL G. Adverse reactions to contrast agents: scope of problem. *Invest Radiol* 1970, 5: 374-384
- [3] KINNISON ML, POWE NR, STEINBERG EP. Results of randomized controlled trials of low versus high-osmolality contrast media. *Radiology* 1989, 170: 381-389
- [4] KATAYAMA H, YAMAGUCHI K, KOZUKA T, TAKASHIMA T, SEEZ P, MATSUURA K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*, 1990, 175: 621-628
- [5] CARO JJ, TRINDADE E, MCGREGOR M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low osmolality contrast media: a meta-analysis. *Am J Roentgenol* 1991, 156: 825-832
- [6] LAWRENCE V, MATTHAI W, HARTMAIER S. Comparative safety of high osmolality and lowosmolality radiographic contrast agents. Report of a multidisciplinary working group. *Invest Radiol* 1992, 27: 2-28
- [7] LALLI AF, GREENSTREET R. Reactions to contrast media: testing the CNS hypothesis. *Radiology* 1981, 138: 47-49
- [8] SHEHADI WH. Adverse reactions to intravascularly administered contrast media: a comprehensive study based on a prospective survey. *Am J Roentgenol* 1975, 124: 145-152
- [9] WITTEN DM. Reactions to urographic contrast media *JAMA* 1975, 231: 974-977
- [10] YAMAGUCHI K, KATAYAMA H, TAKASHIMA T, KOZUKA T, SEEZ P, MATSUURA K. Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media *Radiology* 1991, 178: 363-367
- [11] WOLF GL, MISHKIN MM, ROUX SG, HALPERN EF, GOTTLIEB J, ZIMMERMAN J, GILLEN J, THELLMAN C. Comparison of the rates of adverse drug reactions. Ionic contrast agents, ionic agents combined with steroids, and nonionic agents. *Invest Radiol* 1991, 26: 404-410
- [12] BERTRAND PR, SOYER PM, ROULEAU PJ, ALISON DP, BILLARDON MJ. Comparative randomized double blind study of hydroxyzine versus placebo as premedication before injection of iodinated contrast media. *Radiology* 1992, 184: 383-384
- [13] LASSER EC. Pretreatment with corticosteroids to prevent reactions to IV contrastmaterial: overview and implications. *Am J Roentgenol* 1988, 150: 257-259
- [14] PARFREY PS, GRIFFITHS SM, BARRETT BJ, PAUL MD, GENGE M, WITHERS J, FARID N, McMANAMON PJ. Contrast material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989, 320: 143-149
- [15] MANSKE CL, SPRAFKA JM, STRONY JT, WANG Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990, 89: 615-620

- [16] BERNIS AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989, 36: 730-740
- [17] GUSSENHOVEN MJ, RAVENSBERGEN J, VAN BJ, FEUTH JD, AARTS JC. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg* 1991, 32: 81-86
- [18] LAUTIN EM, FREEMAN NJ, SCHOENFELD AH, BAKAL CW, HARAMAT1, N, FRIEDMAN AC, LAUTIN JL, BRAHA S, KADISH EG, SPRAYREGEN 8, BELIZON L. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991, 157: 49-58
- [19] MCCARTHY Cs, BECKER JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992, 183: 519-521
- [20] PORTER GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1993, 64: 22E-26E
- [21] BAKRIS GL, BURNETT n. A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985, 27: 465-468
- [22] DERAY G, BELLIN MF, BOULECHFAR H, BAUMELOU B, KOSKAS F, BAUMELOU A, GRELLET J, JACOBS C. Nephrotoxicity of contrast media in high risk patients with renal insufficiency: comparison of low- and high-osmolar contrast agents. *Am J Nephrol* 1991, 11: 309-312
- [23] MOORE RD, STEINBERG EP, POWE NR, BRINKER JA, FISHMAN EK, GRAZIANO S, GOPALAN R. Nephrotoxicity of high osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992, 182: 649-655
- [24] BONNEMAIN B, HARTL C, CARDINAL A, DONADIEU AM, SCHOUMAN CE, FRIJA G. Tolerability of hypertonic and isotonic contrast media injected intravenously. A comparative study in the dog. *Invest Radiol* 1988, 23: 478-481
- [25] HIGGINS CB, GERBER KH, MATTREY RF, SLUTSKY RA. Evaluation of the hemodynamic effects of intravenous administration of ionic and nonionic contrast materials. *Radiology* 1982, 142: 681-686
- [26] SUNNEGARDH O, HIETALA SO, HOLTZ E. Systemic, pulmonary and renal haemodynamic and renal morphologic effects of intravenously infused iodixanol. A study in the pig of a new iso-osmolar contrast medium. *Acta Radiol* 1990, 31: 513-518
- [27] HIRSHFELD JJ, KUSSMAUL WG, DIBATTISTE PM. Safety of cardiac angiography with conventional ionic contrast agents. The Philadelphia Area Contrast Agent Study. *Am J Cardiol* 1990, 66: 355-361
- [28] STEINBERG EP, MOORE RD, POWE NR, GOPALAN R, DAVIDOFF AJ, LITT M, GRAZIANO S, BRINKER JA. Safety and cost effectiveness of high osmolality as compared with low osmolality contrast material in patients undergoing cardiac angiography. *N Engl J Med* 1992, 326: 425-430
- [29] BARRETT BJ, PARFREY PS, MCDONALD JR, HEFFERTON DM, REDDY ER, MCMANAMON PJ. Nonionic low osmolality versus ionic high osmolality contrast material for intravenous use in patients perceived to be at high risk. *Radiology* 1992, 183: 105-110
- [30] ANSELL G, TWEEDLE MCK, WEST CR, EVANS P, COUCH L. The current status of reactions to intravenous contrast media. *Invest Radiol* 1980, 15: S32-S39
- [31] BOHN HP, REICH L, SULJAGA-PETCHEL K. Inadvertent intrathecal use of ionic contrast media for myelography. *Am J Neuroradiol* 1992, 13: 1515-1519
- [32] McCLENNAN BL. Contrast media alert. *Radiology* 1993, 189: 35

## 4

### Agents de contraste magnétiques

On distingue les agents de contraste non spécifiques (chélates du gadolinium) à distribution interstitielle, utilisés pour l'étude de la microvascularisation, et les agents spécifiques dont un seul est commercialisé à l'heure actuelle, l'Endorem\*, spécifique du foie.

Les premiers chélates du gadolinium ont été introduits en 1988 et 1989 aux Etats Unis et en France (Gd-DTPA et Gd-DOTA). Depuis, plusieurs millions (>5) de doses ont été vendues à travers le monde et les effets secondaires potentiels sont mieux connus [1.]

#### Agents non spécifiques

Cette catégorie comprend les chélates du gadolinium (Gd) qui ont une distribution interstitielle pure et une élimination rénale. On distingue quatre chélates du Gd actuellement commercialisés dans le monde. Les trois premiers sont commercialisés en France, le quatrième est en cours de procédure d'AMM:

- (DTPA-Gd ou gadopentétate diméglumine (Magnevist\*) [2],
- (DOTA- Gd ou gadotérate de méglumine (Dotarem\*) [3],
- (DTPA-BMA-Gd ou gadodiamide (Omniscan\*) [4],
- (HP-DO3A-Gd ou gadotéridol (Prohance\*) [5]

Les propriétés de renforcement de contraste sont sensiblement identiques pour ces quatre produits. Ils diffèrent surtout par le caractère macrocyclique ou linéaire du chélate et par le nombre de charges électrostatiques du complexe. Pour le DTPA-Gd et le DOTA- Gd, le nombre total de charge est respectivement de 2-et 1-, ce qui nécessite l'adjonction de méglumine pour la mise en solution du composé. Le DTPA-BMA- Gd et le HP-DO3A-Gd ont un nombre total de charge nul. Ils sont parfois appelés, par analogie avec les agents de contraste iodés, « non ioniques ».

La toxicité des différents complexes peut être provoquée par:

- (le relargage du gadolinium Libre,



- (le ligand libre susceptible de chélater d'autres métaux endogènes (transmétallation),
- (la charge osmotique injectée,
- (la présence d'autres substances dans la préparation.

#### **RELARGAGE D'ION GADOLINIUM LIBRE**

In vivo, le gadolinium libre entre en compétition avec les systèmes calcium dépendants et bloque le système réticuloendothélial [6] Il entre en compétition avec le calcium au niveau de la contractilité myocardique, la coagulation, les enzymes calcium dépendants, la respiration mitochondriale et la neuro-transmission [7, 8].

Le relargage d'ion gadolinium libre dépend théoriquement de l'affinité du chélate pour le gadolinium, celle-ci étant mieux mesurée par la constante de sélectivité que par la constante thermodynamique [9]. La constante de sélectivité tient compte en effet du pH, de la constante thermodynamique et de la sélectivité du ligand pour le métal.

Tous les chélates mis sur le marché ont des constantes de stabilité satisfaites dans les conditions d'utilisation (dose de 0,1 à 0,3 mmol Gd/kg). A ce jour, il n'a pas été rapporté d'effet secondaire que l'on puisse rattacher à un relargage de gadolinium libre, en dehors d'un cas d'aggravation d'une myasthénie après injection de gadopentétate diméglumine éventuellement due à un blocage de la jonction neuromusculaire par des ions gadolinium libres [10]. Néanmoins, le problème doit être évoqué si on utilise des fortes doses, des injections répétées, chez l'enfant, l'insuffisant cardiaque et l'insuffisant rénal.

#### **PHÉNOMÈNE DE TRANSMÉTALLATION**

Seuls le calcium et le zinc endogènes, qui ont une concentration sérique suffisante, sont susceptibles d'être chélatés par un excès de ligand libre ou de remplacer le gadolinium sur le chélate.

La constante d'affinité du calcium pour les différents chélates est faible en regard de celle du gadolinium, le risque de transmétallation est donc faible.

Avec le zinc, le risque est plus probable, et une élévation transitoire de la zingurie a été montrée chez l'animal [11].

Des signes de carence en zinc ont pu être mis en évidence avec le gadodiamide lors d'études de toxicité, mais pour des doses 50 fois supérieures à la dose clinique [12].

En fait, des études précliniques chez l'animal peuvent mettre en évidence des signes de relargage du gadolinium libre ou des phénomènes de transmétallation dans des conditions extrêmes, mais aucune étude clinique ne rapporte une telle toxicité chez l'homme.

#### **EFFETS DE LA CHARGE OSMOTIQUE**

Le gadodiamide et le gadotéridol en solution ont une seule charge osmotiquement active, le gadotérate de méglumine deux et le gadopentétate diméglumine trois.

Il en résulte une charge osmotique différente pour la même dose clinique. Chez l'animal, un effet cardiopresseur et des hypotensions transitoires ont été observés pour des doses élevées de gadopentétate diméglumine (0.5 mmol/kg) [13 15].

Chez l'homme, en injection intraveineuse périphérique, aucun effet cardiovasculaire n'a été noté, même pour des injections en bolus [16, 17].

L'évolution actuelle de l'utilisation des chélates de gadolinium se fait vers des injections en bolus et une augmentation des doses. D'autres études seront nécessaires pour connaître les réels effets hémodynamiques de ces agents.

#### **AGENTS DE CONTRASTE ET GROSSESSE**

Le risque tératogénique étant inconnu, l'utilisation de chélate de gadolinium pendant la grossesse doit être limitée aux cas où le bénéfice pour la patiente outrepassé le risque encouru.

Il existe un passage dans le lait maternel. Pour les femmes allaitantes après l'accouchement, une interruption de l'allaitement pendant les 24 h suivant l'injection est donc nécessaire [18, 19].

#### **AGENTS DE CONTRASTE ET REIN**

Les différents chélates étant tous éliminés par filtration glomérulaire, la présence d'une insuffisance rénale retarde l'élimination de l'agent [20]. Dans une étude portant sur 21 patients insuffisants rénaux, Haustein n'a pas observé de modification significative du taux de créatinine sanguine après injection de 0,1 mmol/kg de gadopentétate diméglumine, même chez ceux présentant une clairance inférieure à 20 mL/min [21]. De ce fait l'injection d'un chélate de gadolinium a été proposée pour étudier des masses rénales chez l'insuffisant rénal pour lequel la réalisation d'un scanner avec une injection de produit iodé est contre-indiquée [22, 23].

Néanmoins, du fait de la demi-vie d'élimination prolongée, le risque potentiel de décomplexation du chélate de gadolinium est plus élevé

Chez le patient hémodialysé, 3 séances de 3 heures permettent d'éliminer 97 % de l'agent de contraste [1].

#### **EFFETS SECONDAIRES**

Depuis sa commercialisation, le gadopentétate diméglumine a été vendu à plus de 5 millions d'unités. Un rapport sur les effets secondaires rapportés pendant les essais de phase 1 à 4 a été publié [24]

Effets secondaires mineurs

Les effets sont le plus souvent mineurs et transitoires, à type de céphalées, sensation de froid au point d'injection, nausées, goût métallique.

L'incidence était plus élevée dans les essais cliniques initiaux que dans la surveillance post-commercialisation.

Sur les 2 154 volontaires et patients des essais de phase 1 à 3, l'incidence d'effets secondaires était de 0,63 % en Europe et au Japon, et de 7,6 % aux États-Unis (sans tenir compte de l'effet de sensation de chaleur ou de froid au point d'injection). Goldstein rapporte jusqu'à 19,9 % d'effets secondaires mineurs avec le gadopentétate diméglumine [25], Runge 10 % avec le gadotéridol [26], Sze 10,5 % avec le gadodiamide [27], et Neiss 1,03 % avec le Gd-DOTA dans une étude européenne [28].

Lors d'une étude comparant gadopentétate diméglumine contre placebo, Russel montre un taux identique d'effets secondaires dans les deux groupes, 21 %, ce qui souligne l'importance de la subjectivité dans l'évaluation des effets secondaires mineurs [29].

Il semble qu'en fait le taux d'effets secondaires mineurs soit de l'ordre de 1 à 2 % en routine clinique [24, 28, 30].

Des modifications transitoires du fer sérique et de la bilirubine ont été rapportées avec le gadopentétate diméglumine [25, 31], consécutives à un épisode d'hémolyse transitoire. Ces données ont conduit la firme pharmaceutique à modifier légèrement la composition du produit (augmentation de la teneur en méglumine et en DTPA). Depuis, il n'a pas été rapporté d'élévation du fer ou de la bilirubine avec ces produits.

#### *Effets secondaires graves*

Niendorf rapporte 1234 réactions secondaires au gadopentétate diméglumine spontanément rapportées au laboratoire sur un nombre de flacons vendus d'environ 5 millions, soit une incidence inférieure à 0,03 % (tableau ci-dessous) [24]). Comme il ne s'agit que des cas spontanément rapportés au laboratoire, l'incidence réelle est supérieure.

Type de réaction secondaire	nombre
Symptômes subjectifs	416
Réaction au point d'injection	87
Vomissements	207
Réactions cardio-vasculaires	131
Rash	70
Urticaire	278
Réactions muqueuses	235
Convulsions	16
Œdème de la glotte	15
Choc anaphylactoïde	13
Décès (non liés à l'agent de contraste)	15
Décès (possiblement liés à l'agent de contraste)	1

#### *Epilepsie*

La survenue de convulsions est à tempérer par le biais de recrutement, la population des patients recevant une injection d'agent de contraste lors d'un examen du système nerveux central étant plus à même de présenter des convulsions que la population générale.

### *Chocs anaphylactoïdes et réactions graves*

Les réactions anaphylactoïdes sévères sont rares et n'ont été publiées qu'avec le gadopentétate diméglumine [32, 33] et deux fois avec le gadotéridol [34, 35]

Elles se présentent cliniquement de la même façon que les réactions graves aux produits de contraste iodés et nécessitent les mêmes traitements symptomatiques. On peut estimer l'incidence à 1 sur 350 000 à 1/400 000 injections pour le gadopentétate diméglumine [24], ce qui est plus bas que pour les agents de contraste iodés.

L'intérêt de la prévention d'un tel risque (prémédication des patients allergiques) n'a pas été évalué dans la littérature du fait de la faible incidence des réactions graves.

### **Agents spécifiques (nanoparticules superparamagnétiques)**

Nous décrivons les effets secondaires induits par l'Endorem\*, qui est le seul agent spécifique du foie actuellement commercialisé.

Cet agent de contraste est composé d'un noyau cristallin d'oxydes de fer entouré par un enrobage de dextrans [36]. Après injection intraveineuse, les particules sont captées par les cellules du système réticulo-endothélial (cellules de Kupffer au niveau du foie, rate, ganglions lymphatiques, moelle osseuse, macrophages pulmonaires). Elles induisent une diminution du signal de ces organes, et sont préconisées pour la détection des tumeurs hépatiques.

Lors des essais cliniques initiaux en 1985, des problèmes tensionnels avaient été mis en évidence [37]. La composition chimique de l'Endorem\* a été modifiée (adjonction de citrate) et de nouveaux essais cliniques ont été lancés. La procédure d'injection de l'Endorem\* est une perfusion lente sur 30 minutes de la dose diluée dans du sérum glucosé.

Les rapports des essais cliniques de phase 3 n'ont pas montré de problème tensionnel mais l'apparition, chez environ 4 % des patients, d'une douleur lombaire basse transitoire [3840]. Ces douleurs pourraient être liées au phénomène d'opsonisation des particules par les macrophages et semblent survenir plus volontiers chez des patients cirrhotiques. Elles cessent à l'arrêt de la perfusion et n'ont jamais mis le patient en danger vital.

La surveillance de phase 4 permettra d'apprécier plus précisément l'incidence des effets secondaires.

### **Autres agents spécifiques en cours de développement**

Des essais cliniques de phase 3 sont en cours pour d'autres agents hépatospécifiques, tels que le Mn-DPDP (41, 42), le Gd-EOB-DTPA (43) et le Gd BOPTA (44). Aucun de ces agents n'ayant reçu l'AMM, il apparaît prématuré de rapporter leurs effets secondaires.

## RÉFÉRENCES

- [1] CARR JJ. Magnetic resonance contrast agents for neuroimaging. Safety issues. *Neuroimaging Clin N Am* 1994, 4: 43-54
- [2] WEINMANN HJ, BRASCH RC, PRESS WR, WESBEY GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: A potential MRI contrast agent. *Am J Roentgenol* 1984, 142: 619-624
- [3] BOUSOUET JC, SAINI S, STARK DD, HAHN PF, NIGAM M, WITTENBERG J, FERRUCCI JJ. Gd-DOTA: characterization of a new paramagnetic complex. *Radiology* 1988, 166: 693-698
- [4] OKSENDAL AN, HALS PA. Biodistribution and toxicity of MR imaging contrast media *Magn Reson Imag* 1993, 3: 157-165
- [5] RUNGE VM, GELBLUM DY, PACETTI ML, CAROLAN F, HEARD G. Gd-HP-DO3A in clinical MR imaging of the brain. *Radiology* 1990, 177: 393-400
- [6] BARNHART JL, KUHNERT N, BAKAN DA, BERK RN. Biodistribution of GdC13 and Gd-DTPA and their influence on proton magnetic relaxation in rat tissues. *Magn Reson Imag* 1987,5: 221-231
- [7] DOCHERTY RJ. Gadolinium selectively blocks a component of calcium current in rodent neuroblastoma x glioma hybrid (NG108-15) cells *J Physiol (Lond)* 1988, 398: 33-47
- [8] WRAY D, PORTER V. CALcium channel types at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 1993, 681: 356-367
- [9] MANN JS. Stability of gadolinium complexes in vitro and in vivo. *J Comput Assist Tomogr* 1993, 17 (suppl 1), S19-S23
- [10] NARDENBO AM, SOMNIER FE. Acute deterioration of myasthenia gravis after intravenous administration of gadolinium DTPA. *Lancet* 1992, 340: 1168
- [11] CACHERIS WP, QUAY SC, ROCKLAGE SM. The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes. *Magn Reson Imaging* 1990,8: 467-481
- [12] HARPUR ES, WORAH D, HALS PA, HOLTZ E, FURUHAMA K, NOMURA H. Preclinical safety assessment and pharmacokinetics of gadodiamide injection, a new magnetic resonance imaging contrast agent. *Invest Radiol* 1993, 28: S28-S43
- [13] MUHLER A, SAEED M, BRASCH RC, HIGGINS CB. Hemodynamic effects of bolus injection of gadodiamide injection and gadopentetate dimeglumine as contrast media at MR imaging in rats. *Radiology* 1992, 183: 523-528
- [14] MUHLER A, SAEED M, BRASCH RC, HIGGINS CB. Amelioration of cardiodepressive effects of gadopentetate dimeglumine with addition of ionic calcium. *Radiology* 1992, 184: 159-164
- [15] SULLIVAN ME, GOLDSTEIN HA, SANSONE KJ, STONER SA, HOLYOAK WL, WIGGINS JEL. Hemodynamic effects of Gd-DTPA administered via rapid bolus or slow infusion: a study in dogs. *Am J Neuroradiol* 1990, 11: 537-540
- [16] NIENDORF HP, HAUSTEIN J, LOUTON T, BECK W, LANIADO, M. Safety and tolerance after intravenous administration of 0.3 mmol/kg Gd-DTPA. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Invest Radiol* 1991,26: S221-S223
- [17] KASHANIAN FK, GOLDSTEIN HA, BWMETN RF, HOLYOAK WL, HUGO FB, DOLKER M. Rapid bolus injection of gadopentetate dimeglumine: absence of side effects in normal volunteers. *Am J Neuroradiol* 1990, 11: 853-856
- [18] SCHMIEDL U, MARAVTLLA KR, GERLACH R, DOWLING CA. Excretion of gadopentetate dimeglumine in human breast milk. *Am J Roentgenol* 1990, 154: 1305-1306
- [19] ROFSKY NM, WEINREB JC, LITT AW. Quantitative analysis of gadopentetate dimeglumine excreted in breast milk. *Magn Reson Imaging* 1993, 3: 131-132

- [20] DERAY G, BELUN MF, BAUMELOU B, REY JP, BOULECHFAR H, GRELLET J, JACOBS C. Renal tolerance of the paramagnetic contrast medium Gd-DOTA in patients with chronic renal failure (letter). *Am J NetErol* 1990, 10: 522-523
- [21] HAUSTEIN J, NIENDORF HP, KRESTIN G, LOUTON T, SCHUHMANN GG, CLAUSS W, JUNGE W. Renal tolerance of gadolinium-DTPA/dimeglumine in patients with chronic renal failure. *Invest Raliol* 1992, 27: 153-156
- [22] ROFSKY NM, WEINREB JC, BOSNIAK MA, LIBES RB, BIRNBAUM BA. Renal lesion characterization with gadolinium-enhanced MR imaging: efficacy and safety in patients with renal insufficiency. *Radiology* 1991, 180: 85-89
- [23] TERENS WL, GWCK R, GOUMBU M, ROFSKY NM. Use of gadolinium DTPA enhanced MRI to characterize renal mass in patient with renal insufficiency. *Urology* 1992, 40: 152-154
- [24] NIENDORF HP, ALHASSAN A, GEENS VR, CLAUSS W. Safety of gadolinium DTPA: extended clinical experience after more than five million applications. *Invest Raliol* 1994, 29: S179-S182
- [25] GOLDSTEIN HA, KASHANIAN FK, BWMETTI RF, HOLOYOAK WL, HUGO FP, BWMENF~D DM. Safety assessment of gadopentetate dimeglumine in US clinical trials. *Radiology* 1990, 174: 17-23 (1990).
- [26] RUNGE VM, BRADLEY WG, BRANT ZM, CARVUN MJ, DE SD, DEAN BL, DILLON WP, DRAYER BP, FLANDERS AE, HARMS SE et coll. Clinical safety and efficacy of gadoteridol: a study in 411 patients with suspected intracranial and spinal disease. *Radiology* 1991, 181: 701-709
- [27] SZE G, BRANT ZM, HAUGHTON VM, MARAVILLA KR, McNAMARA MT, KUMAR AJ, AISEN AM, DREISBACH JN, BRADLEY WJ, WEINREB JC et coll. Multicenter study of gadodiamide injection as a contrast agent in MR imaging of the brain and spine. *Radiology* 1991, 181: 693-699
- [28] NEISS AC, LE MIGNON MM, VITRY A, CAILLÉ JM. Efficacité et tolérance du DOTA-Gd lors d'une enquête multicentrique européenne. *Rev Im Mel* 1991, 3: 383-387
- [29] RUSSELL EJ, SCHAIBLE TF, DILLON W, DRAYER B, LT PJ, MANCUSO A, MARAVILLA K, GOLDSTEIN HA. Multicenter double-blind placebocontrolled study of gadopentetate dime-glumine as an MR contrast agent: evaluation in patients with cerebral lesions. *Am J Roentgenol* 1989, 152: 813-823
- [30] NIENDORF HP, HAUSTEIN J, CORNEUUS I, ALHASSAN A, CLAUSS W. Safety of gadolinium DTPA: extended clinical experience. *Magn Reson Mel* 1991, 22: 222-228
- [31] NIENDORF HP, SEIFERT W. Serum iron and serum bilirubin after administration of Gd-DTPA-dimeglumine. A pharmacologic study in healthy volunteers. *Invest Raliol* 1988,23: S275-S280
- [32] TAKEBAYASHI S, SUGIYAMA M, NAGASE M, MATSUBARA S. Severe adverse reaction to iv gadopentetate dimeglumine (letter). *Am J Roentgenol* 1993, 160: 659
- [33] OWKOTUN AY. Safety of MR contrast media. *Radiology* 1994, 191: 584-585
- [34] WITTE RJ, ANZAI LL. Life-threatening anaphylactoid reaction after intravenous gadoteridol administration in a patient who had previously received gadopentetate dimeglumine. *Am J Neuroraliol* 1994, 15: 523-524
- [35] SHELLOCK FG, HAHN HP, MINK JH, ITsKovlcH E. Adverse reaction to intravenous gadoteridol. *Radiology* 1993, 189: 151-152
- [36] WEISSLEDER R, REIMER P. Superparamagnetic iron oxides for MRI. *Eur J Raliol* 1993, 3: 198-212
- [37] FERRUCCI JT, STARK DD. Iron oxide enhanced MR imaging of the liver and spleen: review of the first 5 years. *Am J Roentgenol* 1990, 155: 943-950

- [38] BELLIN MF, ZAIM S, AUBERTON E, SARFATI G, DURON JJ, KHAYAT D, GRELLET J. Liver metastases: safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. *Radiology* 1994, 193: 657-663
- [39] DENYS A, ARRIVÉ L, SERVOIS V, DUBRAY B, NAJMARK D, SIBERT A, MENU Y. Hepatic tumors: detection and characterization at 1-T MR imaging enhanced with AMI-25. *Radiology* 1994, 193: 665-669
- [40] ROS PR, FREENY PC, HARMS SE, SELTZER SE, DAVIS PL, CHAN TW, STILLMAN AE, MUROFF LR, VAL RUNGE M, NISSENBAUM MA, JACOBS PM. Hepatic MR imaging with ferumoxides: a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *Radiology* 1995, 196: 481-488
- [41] YOUNG SW, BRADLEY B, MULLER HH, RUBIN DL. Detection of hepatic malignancies using Mn-DPDP (manganese dipyridoxal diphosphate) hepatobiliary MRI contrast agent. *Magn Reson Imaging* 1990, 8: 267-276
- [42] BERNARDINO ME, YOUNG SW, LEE JKT, WEINREB JC. Hepatic MR imaging with Mn-DPDP: safety, image quality, and sensitivity. *Radiology* 1992, 183: 53-58
- [43] SCHUHMANN-GIAMPIERI G, SCHMIT-WILLICH H, PRESS WR, NEGISHI C, WEINMANN HJ, SPECK U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992, 183: 59-64
- [44] VITTADINI G, FELDER E, MUSU C, TIRONE P. Preclinical profile of Gd-BOPTA. A liver-specific MRI contrast agent. *Invest Radiol* 1990, 25: S59-S60

# Stratégie documentaire

Plus de 1 000 références ont été sélectionnées et communiquées aux experts participant à ce groupe de travail.

Interrogation multibase de MEDLINE et EMBASE sur le serveur Data-Star avec élimination des doublons.

Limitations aux langues : français-anglais

Limitations aux années > 1990

## Risques et complications des techniques d'imagerie médicale

Stratégie d'interrogation sur MEDLINE		Stratégie d'interrogation sur EMBASE	
10	Hazard.Ti Safe\$.Ti Exposure.Ti Dosimetr\$.Ti Damage.Ti Radiolesion.Ti Adverse effects	10	Hazard.Ti Safe\$.Ti Exposure.Ti Dosimetr\$.Ti Damage.Ti Radiolesion.Ti Side effects Complications