

Gadolinium : l'heure des questions

Raising questions about gadolinium



Pr Damien Galanaud

Service de neuroradiologie,
hôpital de la Pitié-Salpêtrière,
Paris.

Si les risques liés aux produits de contraste iodés sont connus depuis le début de leur utilisation, les sels de gadolinium, utilisés comme agents de contraste en IRM depuis 1984, ont été considérés comme pratiquement dénués d'effets secondaires durant les 22 premières années de leur commercialisation. Des réactions allergiques – le plus souvent mineures – étaient certes décrites, mais à une fréquence 10 fois plus faible que celles liées aux produits iodés. Cette “lune de miel” a pris fin en 2006 avec la description des premiers cas de fibrose systémique néphrogénique (1).

Il s'agit de réactions fibrosantes très sévères, invalidantes, douloureuses, voire mortelles, décrites chez des patients insuffisants rénaux ayant subi une ou plusieurs injections de sels de gadolinium. Le mécanisme de cette atteinte est le suivant : le gadolinium, métal lourd, est spontanément toxique ; pour masquer cette toxicité tout en continuant à profiter de ses propriétés paramagnétiques, on le fixe de façon non covalente (chélate) à une molécule porteuse. Ces complexes sont normalement rapidement éliminés par le rein, ce qui n'est bien entendu pas le cas chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère ou terminale (ces complexes ne passent, de plus, pas facilement les membranes de dialyse). Le produit injecté reste plusieurs jours dans la circulation sanguine du patient et, dans certains cas, l'ion gadolinium va se détacher de la molécule porteuse, migrer dans les tissus et engendrer une réaction inflammatoire. Une première règle de sécurité a donc été de proscrire l'injection de gadolinium chez les sujets ayant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/mn), de bien mesurer le rapport risque/bénéfice de l'indication, d'éviter les injections répétées et d'utiliser un produit stable (macrocyclique) chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn).

Une série d'articles parus ces 3 dernières années soulève un autre problème. Les auteurs décrivent une augmentation du signal en T1 de certains noyaux gris centraux (dentelé mais aussi pallidum et pulvinar) chez des patients ayant reçu une injection de gadolinium comparativement à ceux n'ayant subi que des IRM sans injection (2). Cette augmentation de signal est proportionnelle à la dose totale injectée, semble survenir uniquement en cas d'utilisation de produits dits “linéaires” (3), et est aussi présente chez des patients dont la fonction rénale est normale.

1. Runge VM, Ai T, Hao D et al. The developmental history of the gadolinium chelates as intravenous contrast media for magnetic resonance. *Invest Radiol* 2011;46(12):807-16.

2. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H et al. 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. *Radiology* 2014;270(3):834-41.

3. Kanda T, Osawa M, Oba H et al. High signal intensity in dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: association with linear versus macrocyclic gadolinium chelate administration. *Radiology* 2015;275(3):803-9.

4. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF et al. Intra-cranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2015;275(3):772-82.

La très forte imputabilité de ces anomalies à des dépôts de gadolinium a été confirmée par l'étude de R.J. McDonald et al. qui ont retrouvé des concentrations de gadolinium atteignant plusieurs dizaines de microgrammes par gramme de tissu dans les noyaux gris de 13 sujets autopsiés ayant reçu au moins 4 injections de produit de contraste IRM (4). Le gadolinium était localisé dans l'endothélium et dans l'interstitium.

Si aucun effet secondaire particulier lié à ces dépôts n'a pour le moment été décrit, il faut toutefois remarquer que la description de ces anomalies est extrêmement récente, qu'aucune réelle étude épidémiologique n'a été pratiquée, et que l'injection de gadolinium n'est pratiquée que depuis 31 ans.

Des effets à long terme ne peuvent être écartés. Il est donc fortement suggéré de suivre un certain nombre de règles de sécurité de bon sens avant de réaliser une injection de gadolinium :

- n'injecter qu'en cas de stricte nécessité, en particulier chez les sujets jeunes ou chez les sujets avec insuffisance rénale ;
- n'utiliser que des produits de contraste macrocycliques et proscrire les produits linéaires* ;
- éviter de répéter de façon trop rapprochée les IRM injectées ;
- bien respecter la posologie et proscrire les injections "double dose" ou hors AMM.

* Produits linéaires : Magnevist[®], Omniscan[®], Optimark[®] ; produits macrocycliques : Prohance[®], Dotarem[®], Gadovist[®] ; liste non exhaustive.

D. Galanaud déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier. La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors),
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publi-rédactionnels en marge des articles scientifiques.