

PRODUITS DE CONTRASTE EN IRM

Alain Luciani
CHU Henri Mondor, Université Paris Est
Créteil,

+ Plan



- Définition du magnétisme
- Les différents magnétismes
 - Diamagnétisme
 - Paramagnétisme
 - Superparamagnétisme et ferromagnétisme
- Propriétés des produits de contraste IRM
- Biodistribution des produits de contraste IRM

+ Objectifs



- Connaître les principes d'actions des produits de contraste IRM sur le signal
- Connaître les principes de classification des produits de contraste IRM
- Connaître les principaux paramètres physico-chimiques des produits de contraste IRM

+ Introduction



- De quoi dépend le contraste en IRM ?

+ Introduction



- Comment peut on modifier le contraste en IRM ?

+ Champ Magnétique

- Substance placée dans champ magnétique => Induit un moment magnétique : *Induction magnétique*

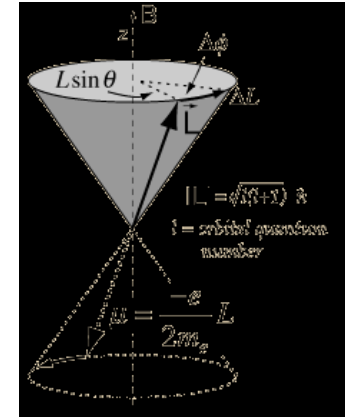
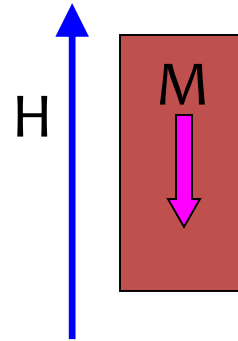
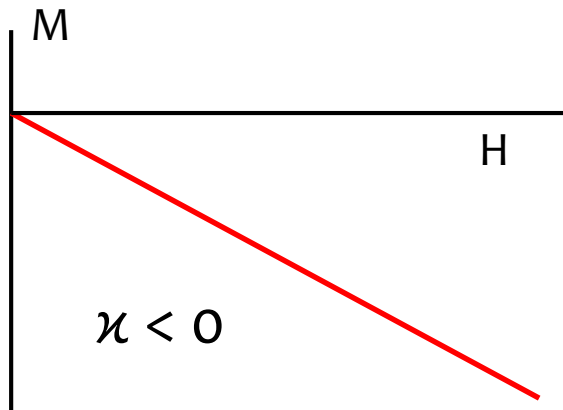
$$\mathbf{M} = \chi \mathbf{H}$$

χ – Susceptibilité magnétique

χ = facilité à laquelle un matériau peut être magnétisé

Diamagnetisme

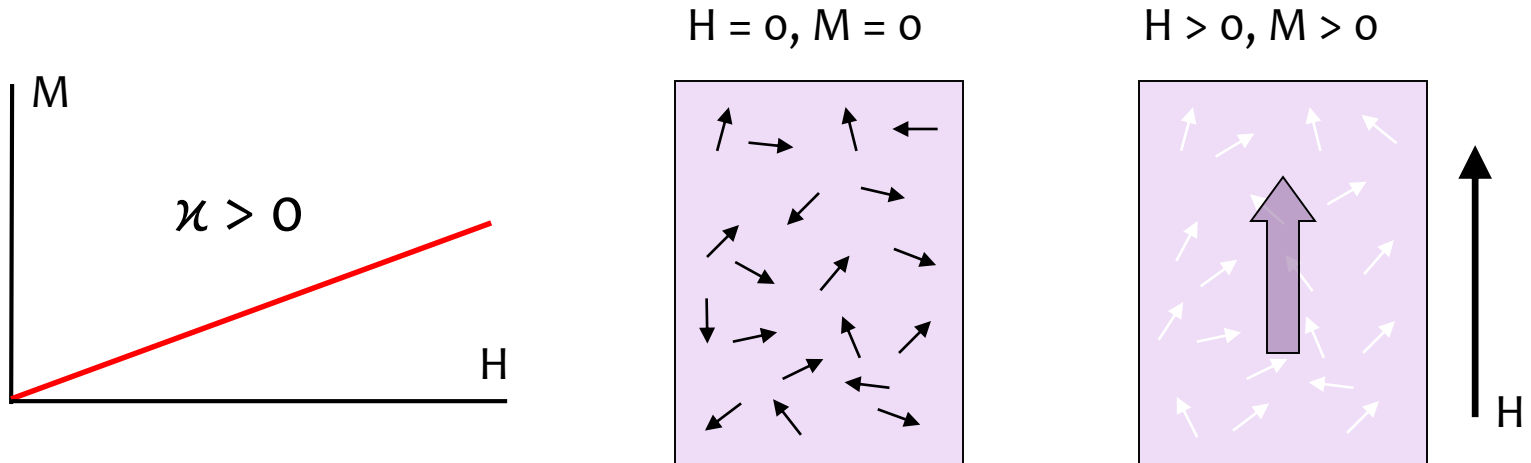
La Magnétisation se développe dans le sens opposé à l'aimantation



- Dans tous les matériaux (Observable **quand e- appariés par pairs**)
- Diamagnetisme = **réversible**
- Diamagnetisme = **ne dépend pas de la température**

Paramagnétisme

Alignement parallèle des moments magnétiques sous application d'un champ magnétique



- **Un ou plusieurs e- non appariés** (moment non nul)
- Paramagnétisme = **réversible**
- Il faut champ magnétique H ou T très élevée pour aligner tous les moments magnétiques
- Paramagnétisme = **dépend de la température**

+ Paramagnétisme électronique

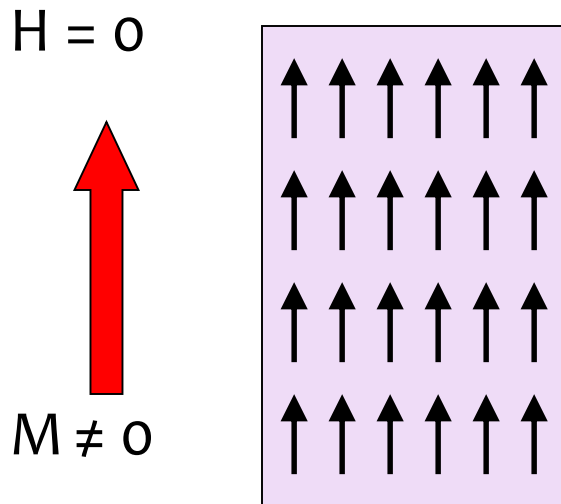
- Ions contenant des électrons célibataires
 - Métaux de transition: Mn^{2+} , Mn^{3+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} , Cr^{3+} , Cu^{2+} ,
 - Lanthanides: Gd^{3+} , Eu^{2+} (**7e- célibataires**)
- Radicaux libres stables
 - Nitroxides (R_2NO)

Groupe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	Ia	IIa	IIIb	IVb	Vb	VIb	VIIb	VIIIb			IB	IIb	IIIa	IVa	Va	VIa	VIIa	VIII
1	<u>1</u> H																	<u>2</u> He
2	<u>3</u> Li	<u>4</u> Be											<u>5</u> B	<u>6</u> C	<u>7</u> N	<u>8</u> O	<u>9</u> F	<u>10</u> Ne
3	<u>11</u> Na	<u>12</u> Mg											<u>13</u> Al	<u>14</u> Si	<u>15</u> P	<u>16</u> S	<u>17</u> Cl	<u>18</u> Ar
4	<u>19</u> K	<u>20</u> Ca	<u>21</u> Sc	<u>22</u> Ti	<u>23</u> V	<u>24</u> Cr	<u>25</u> Mn	<u>26</u> Fe	<u>27</u> Co	<u>28</u> Ni	<u>29</u> Cu	<u>30</u> Zn	<u>31</u> Ga	<u>32</u> Ge	<u>33</u> As	<u>34</u> Se	<u>35</u> Br	<u>36</u> Kr
5	<u>37</u> Rb	<u>38</u> Sr	<u>39</u> Y	<u>40</u> Zr	<u>41</u> Nb	<u>42</u> Mo	<u>43</u> Tc	<u>44</u> Ru	<u>45</u> Rh	<u>46</u> Pd	<u>47</u> Ag	<u>48</u> Cd	<u>49</u> In	<u>50</u> Sn	<u>51</u> Sb	<u>52</u> Te	<u>53</u> I	<u>54</u> Xe
6	<u>55</u> Cs	<u>56</u> Ba	*	<u>72</u> Hf	<u>73</u> Ta	<u>74</u> W	<u>75</u> Re	<u>76</u> Os	<u>77</u> Ir	<u>78</u> Pt	<u>79</u> Au	<u>80</u> Hg	<u>81</u> Tl	<u>82</u> Pb	<u>83</u> Bi	<u>84</u> Po	<u>85</u> At	<u>86</u> Rn
7	<u>87</u> Fr	<u>88</u> Ra	**	<u>104</u> Rf	<u>105</u> Db	<u>106</u> Sg	<u>107</u> Bh	<u>108</u> Hs	<u>109</u> Mt									
Lanthanides	*	<u>57</u> La	<u>58</u> Ce	<u>59</u> Pr	<u>60</u> Nd	<u>61</u> Pm	<u>62</u> Sm	<u>63</u> Eu	<u>64</u> Gd	<u>65</u> Tb	<u>66</u> Dy	<u>67</u> Ho	<u>68</u> Er	<u>69</u> Tm	<u>70</u> Yb	<u>71</u> Lu		
Actinides	**	<u>89</u> Ac	<u>90</u> Th	<u>91</u> Pa	<u>92</u> U	<u>93</u> Np	<u>94</u> Pu	<u>95</u> Am	<u>96</u> Cm	<u>97</u> Bk	<u>98</u> Cf	<u>99</u> Es	<u>100</u> Fm	<u>101</u> Md	<u>102</u> No	<u>103</u> Lr		

Ferromagnétisme



Moments magnétiques toujours alignés (même pour $H = 0$)

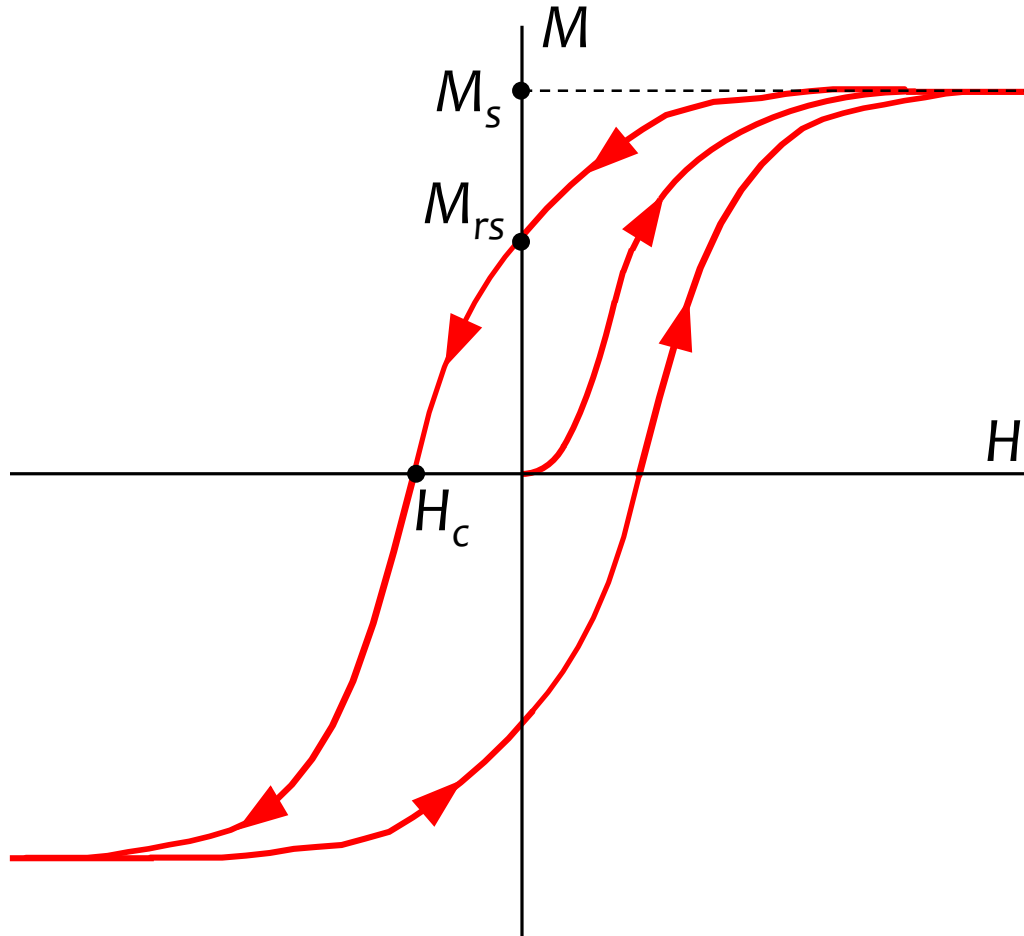


Magnétisation
Spontanée

Éléments Ferromagnétiques :

- Fer (Fe) ($\kappa = 3900000$)
- Nickel (Ni)
- Cobalt (Co)

Ferromagnétisme : Magnetic hysteresis



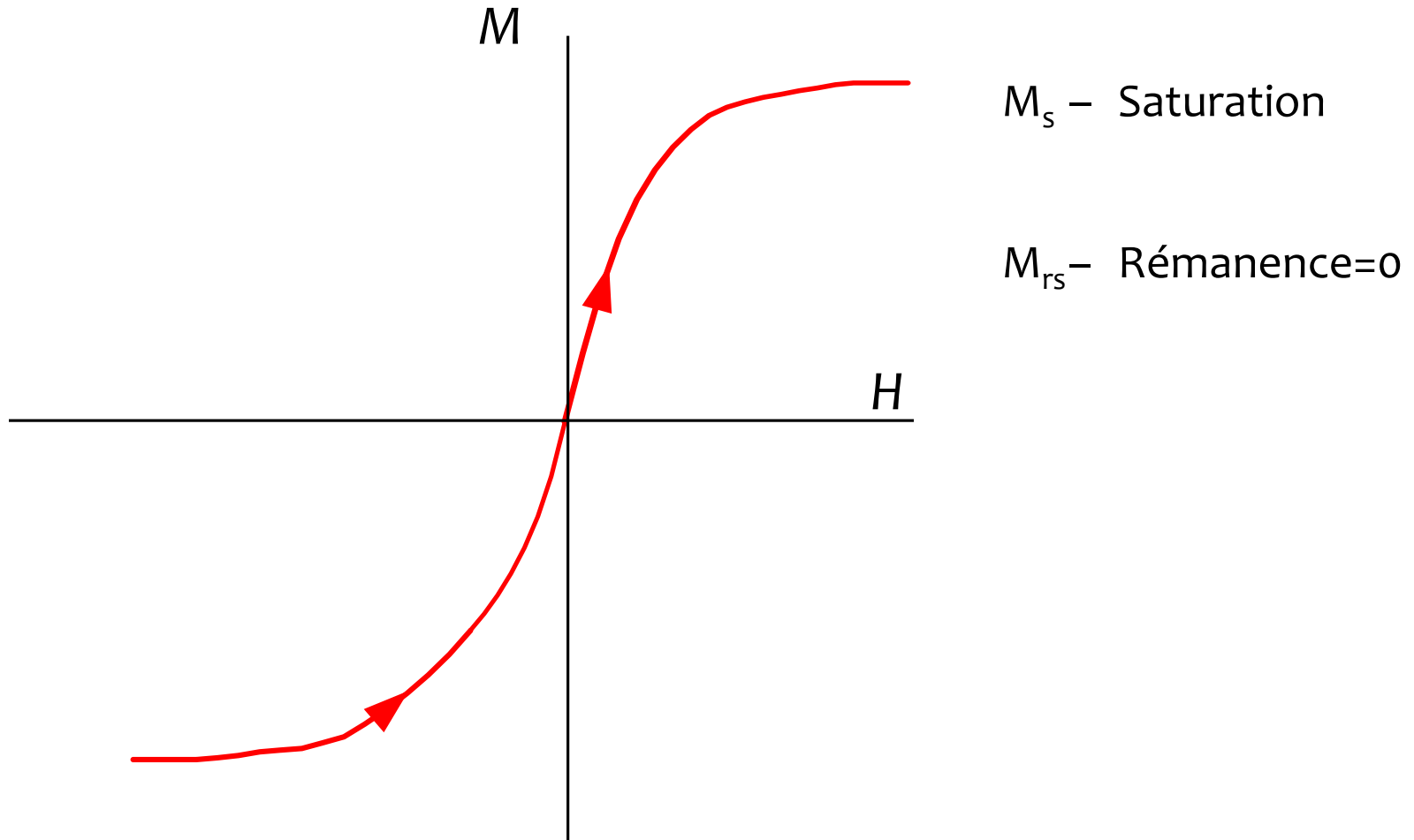
M_s – Saturation

M_{rs} – Magnétisation rémanente

H_c – Force magnétique nécessaire pour ramener aimantation à 0

Super-paramagnetisme

Concerne uniquement certaines structures cristallines (1-50nm)





Effet des produits de contraste sur le signal



- Mécanismes indirects

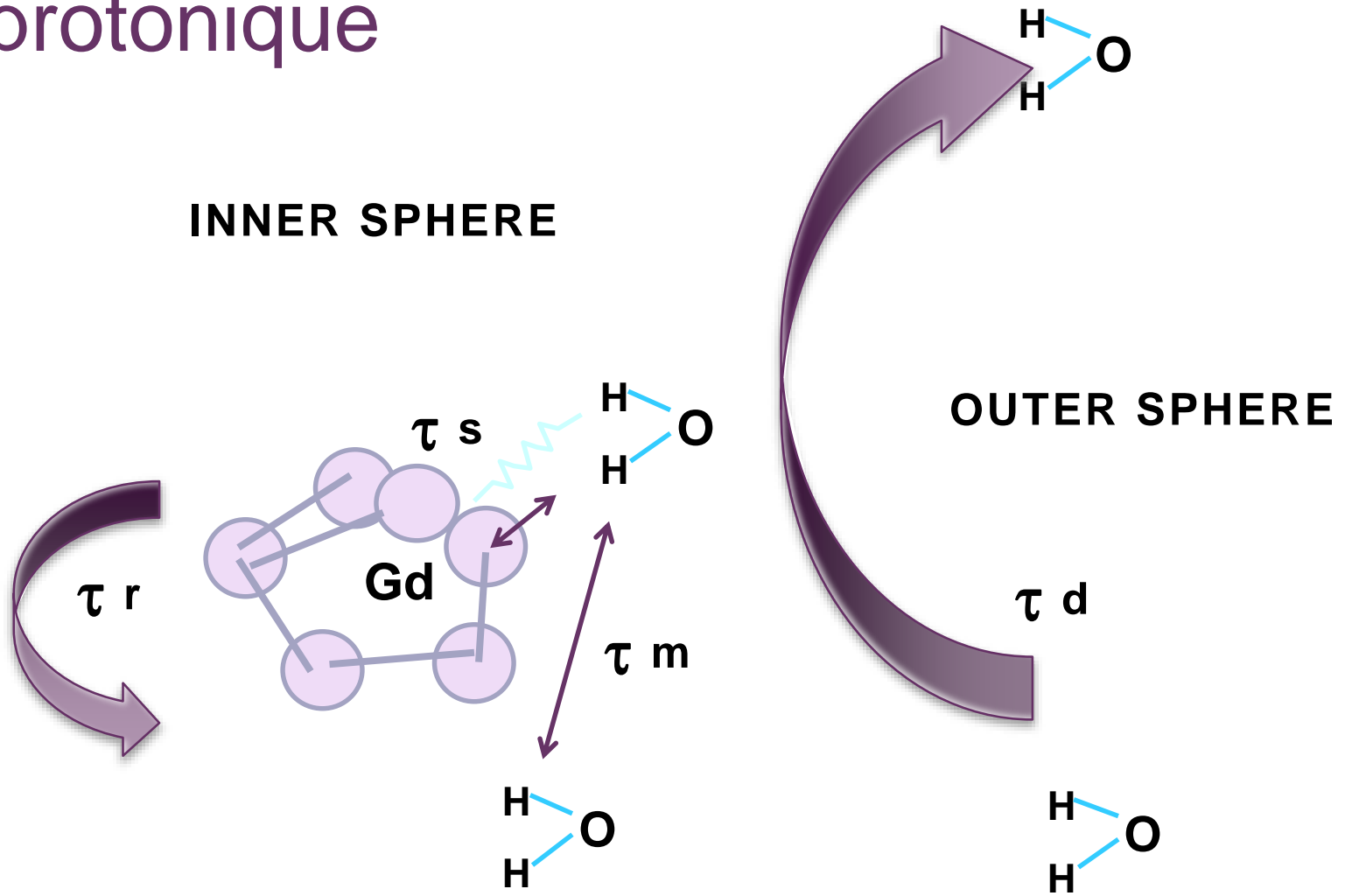
- Accélération de la relaxation protonique : **Paramagnétiques**

- Perturbation de l'environnement magnétique local :
Susceptibilité magnétique

+ Mécanismes de la relaxation protonique

- Interaction H (H_2O) avec agent de contraste
- En fait, pas spin seul - > Chélates
 - Gd-Mn: Contraste
 - Chélation : Pharmacocinétique

+ Mécanismes de la relaxation protonique





Propriétés des Complexes de Gadolinium



- Osmolalité
 - Hyper-osmolaires
 - > 300mOsm/kg
 - Dépend du nombre de particules présentes dans solution
 - Plus élevée avec molécules ioniques
- Quel impact en clinique ? Négligeable...

$$ChaOsmotique = \frac{Dose(mmol / kg)}{Vdistribution(L)} Xnbreionsdissociés$$



Propriétés des Complexes de Gadolinium



■ Relaxivité

- Reflète « l'efficacité » des produits de contraste IRM
- Caractérisée par constantes de relaxivité
 - Longitudinale r_1
 - Transversale r_2
- Contribution de pdc , à $[Agent\ de\ Contraste]=1\text{mM}$ à vitesse de relaxation (s^{-1}), à température donnée



Propriétés des Complexes de Gadolinium



- Relaxivité

- Mesure de la vitesse de relaxation longitudinale ou transversale

$$R_{1,2} = \frac{1}{T_{1,2}}$$

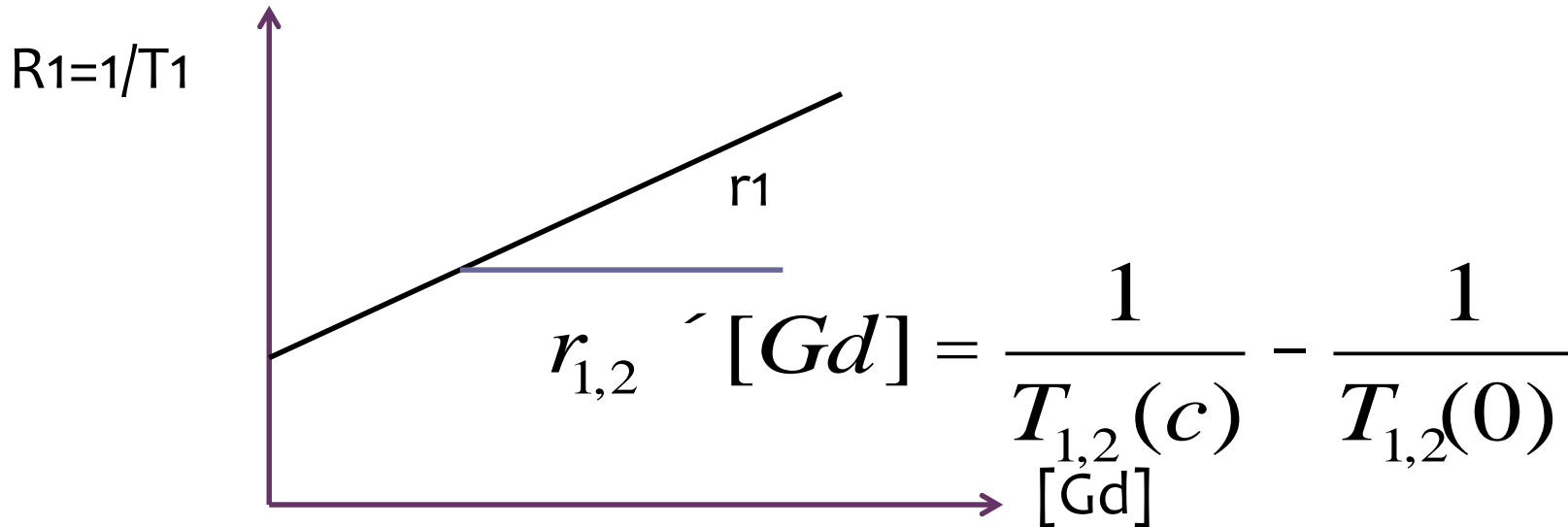
$$r_{1,2} (mM^{-1} \cdot s^{-1}) = \frac{R_{1,2}}{[Gd]} = \frac{1}{T_{1,2} \cdot [Gd]}$$

+

Propriétés des Complexes de Gadolinium

■ Relaxivité

- Mesure de la vitesse de relaxation longitudinale ou transversale



$$r_{1,2} (mM^{-1} \cdot s^{-1}) = \frac{R_{1,2}}{[Gd]} = \frac{1}{T_{1,2} \cdot [Gd]}$$



Propriétés des Complexes de Gadolinium



- Relaxivité
- Attention : relaxivité dans plasma \neq Relaxivité dans eau (influence de viscosité)
- Protéines \Rightarrow MACROMOLÉCULES \Rightarrow Influence sur taille moléculaire et temps de corrélation rotationnel



Propriétés des Complexes de Gadolinium



- Relaxivité à 37° c, 1,5T et dans l'eau ou dans le plasma

Produit	r1 (mM ⁻¹ .s ⁻¹)	r2 (mM ⁻¹ .s ⁻¹)
Acide gadotérique	3	3,5
Acide gadobénique	3,8	4,4
Acide gadoxetique	4,6	5,3
Produit	r1 (mM ⁻¹ .s ⁻¹)	r2 (mM ⁻¹ .s ⁻¹)
Acide gadotérique	3,6	4,3
Acide gadobénique	6,3	8,7
Acide	6,9	8,7



Propriétés des Complexes de Gadolinium



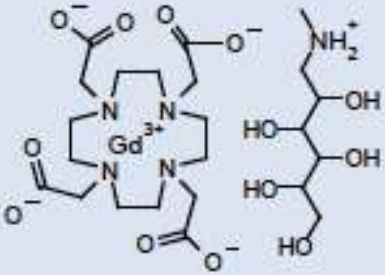
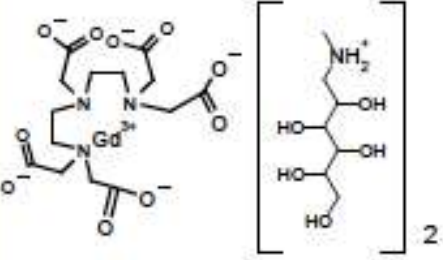
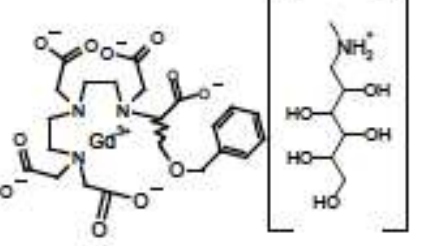
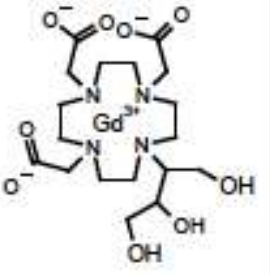
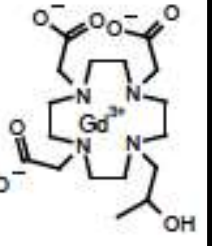
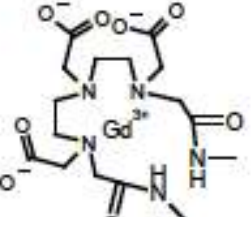
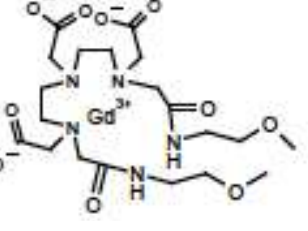
- Stabilité
 - Objectif => Absence de libération de $[Gd^{3+}]$ libre

 - Deux concepts de stabilité
 - Stabilité Thermodynamique

 - Stabilité cinétique

+ Propriétés des Complexes de Gadolinium

- Lien entre stabilité et structures

	Macrocyclus	Linéaires		
Ioniques	 <p>Dotarem (gadoterate meglumine)</p>	 <p>Magnevist (gadopentetate dimeglumine) (gadopentetate dimeglumine)</p>	 <p>MultiHance (gadobenate dimeglumine) (gadobenate dimeglumine)</p>	
Non-Ioniques	 <p>Gadovist (gadobutrol) (gadobutrol)</p>	 <p>ProHance (gadoteridol)</p>	 <p>Ominiscan (gadodiamide)</p>	 <p>OptiMARK (gadoversetamide)</p>

Idée J-M, et al., JMRI. 2009



Propriétés des Complexes de Gadolinium



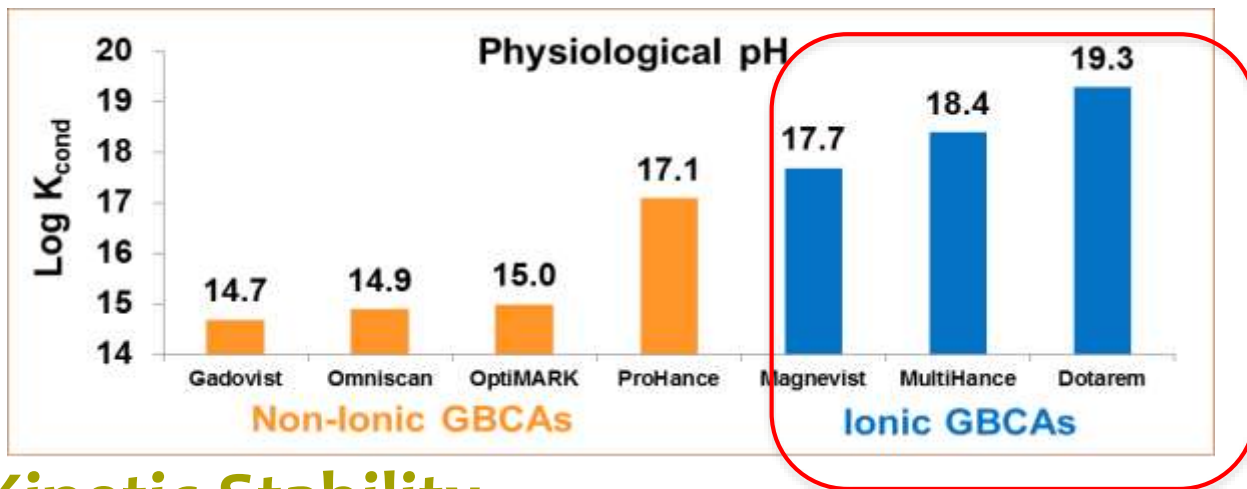
- Structures Macrocycliques
 - Ligand empisonnant Gd^{3+}
- Structures Linéaires
 - Ligand linéaire complexant le Gd^{3+}
- Molécules Ioniques : Molécule salifiée par méglumine (Dotarem® ou Multihance®) ou Sodium (Acide Gadoxétique)
- Molécules Non Ioniques: Molécule neutre avec 3 acides carboxyliques neutralisant les charges + de Gd^{3+}

Courtesy : JS Raynaud, Guerbet France

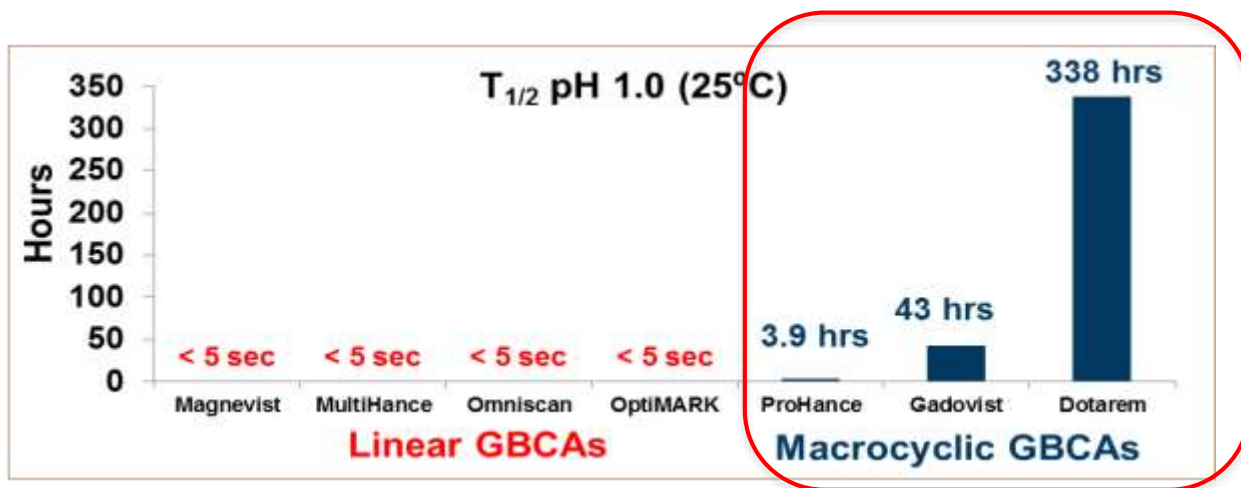
+

Stability: Values

Conditional Stability (physiological pH)



Kinetic Stability



- Highest thermodynamic AND kinetic stability is reached by a macrocyclic and ionic structure

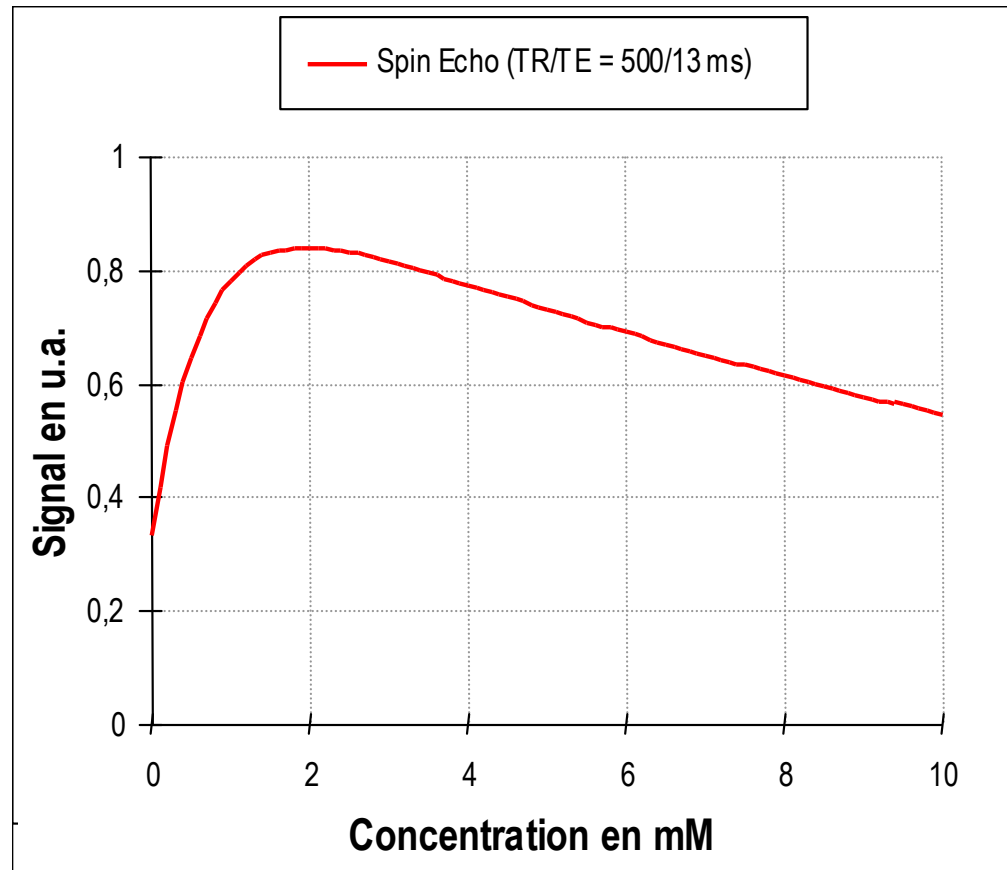
Port et al. Biometals 2008



Effet sur le signal des produits de contraste IRM : En pratique



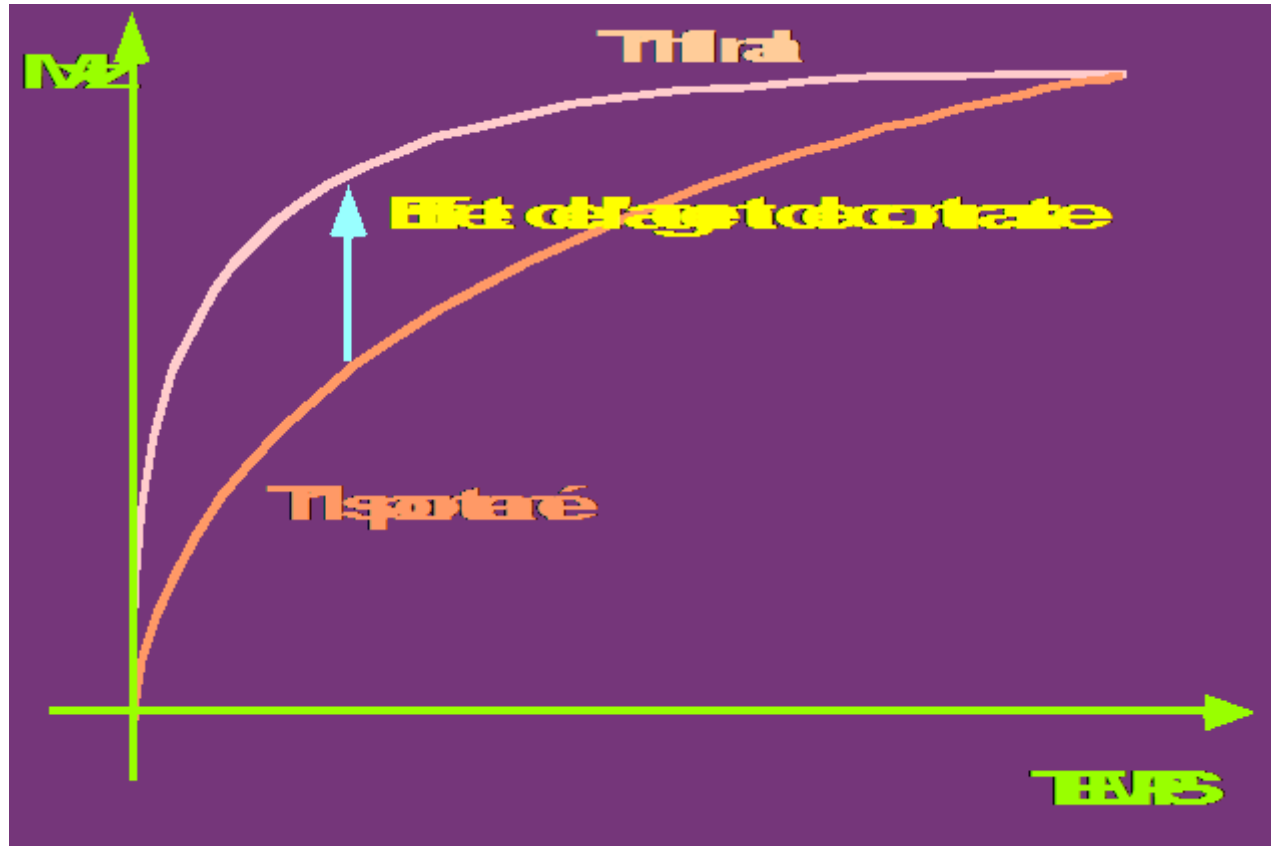
■ Relation Signal / Concentration



+

Effet sur le signal des produits de contraste IRM : En pratique

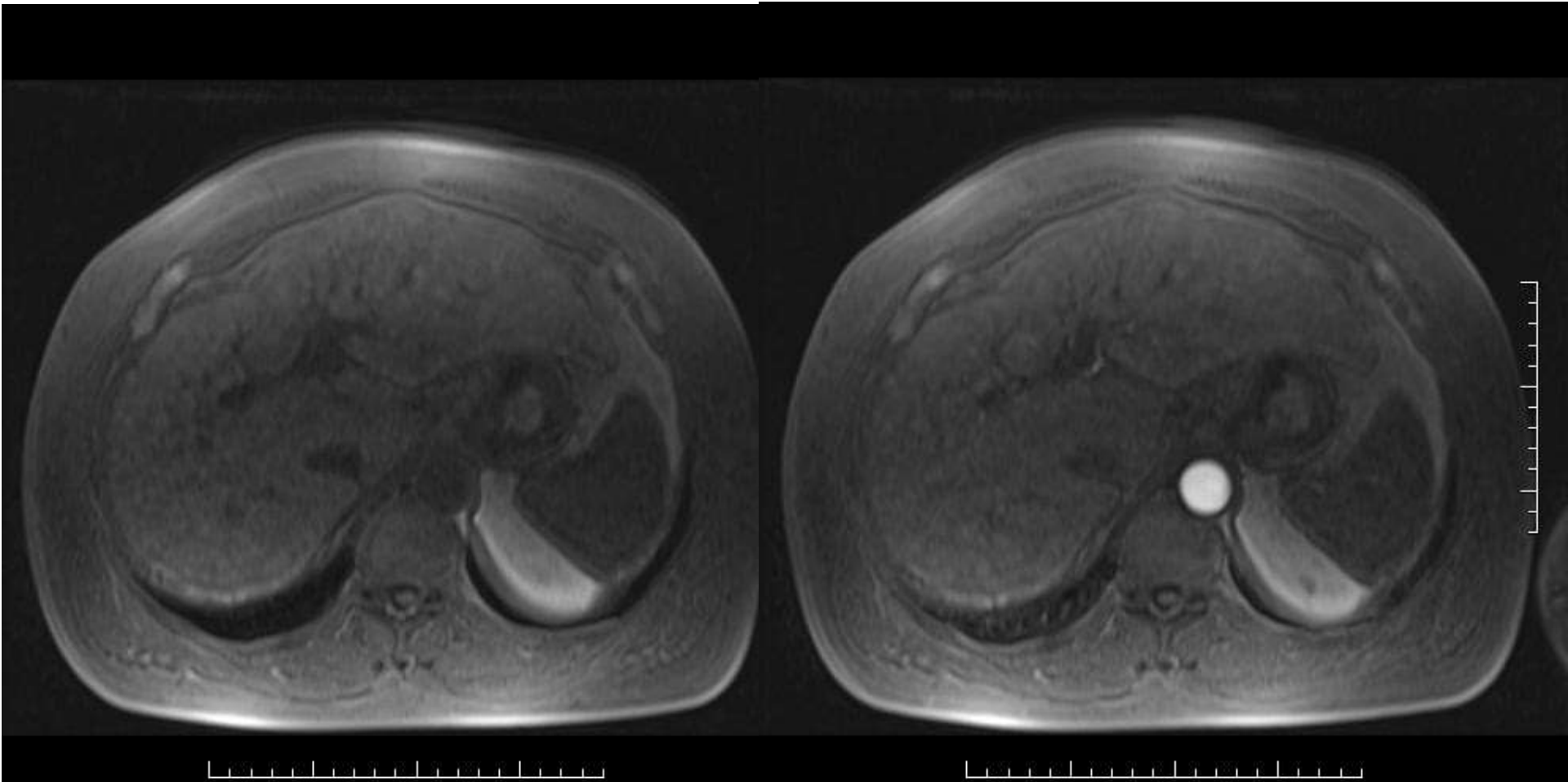
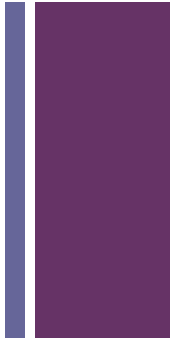
- Effet sur signal T1



+

Effet sur le signal des produits de contraste IRM : En pratique

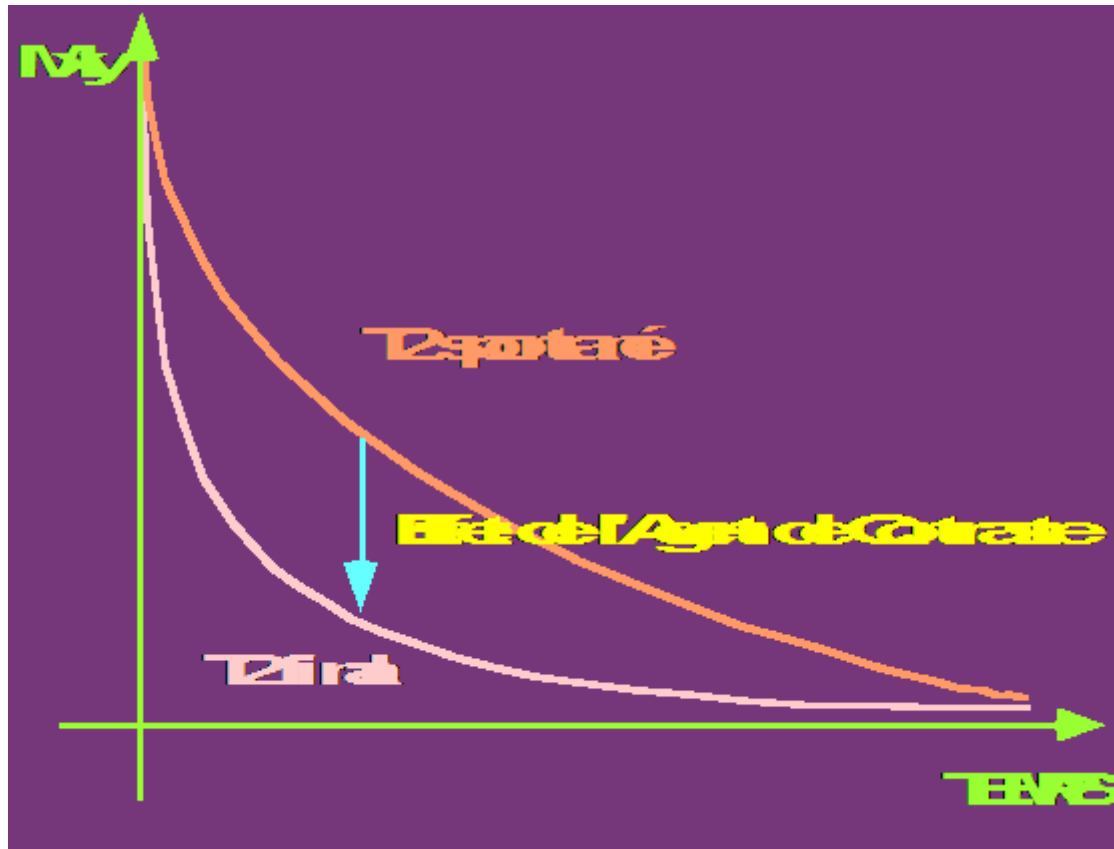
- Effet sur signal T1



+

Effet sur le signal des produits de contraste IRM : En pratique

- Effet sur signal T2



+

Effet sur le signal des produits de contraste IRM : En pratique

■ Effet sur signal

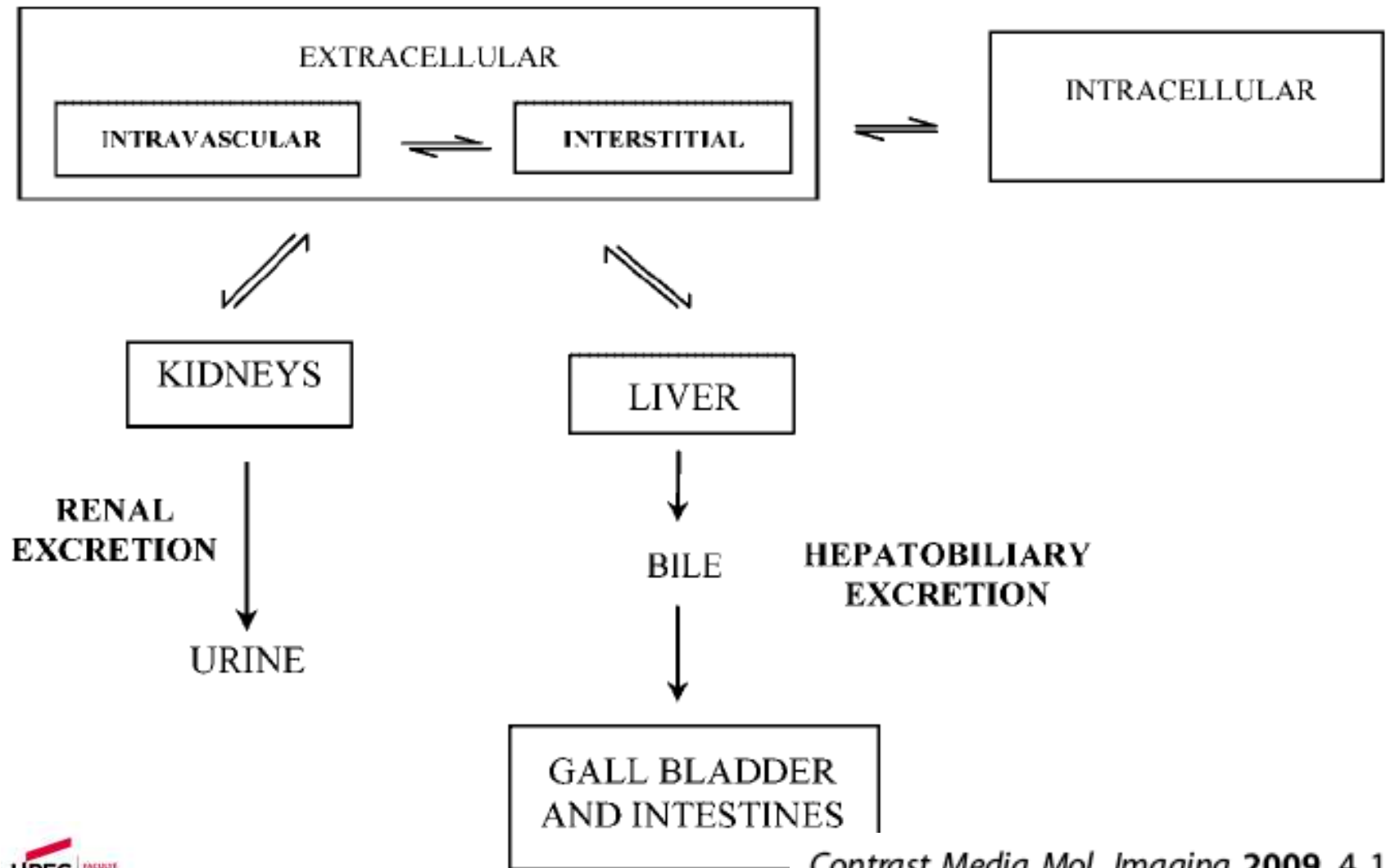
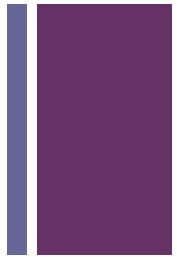


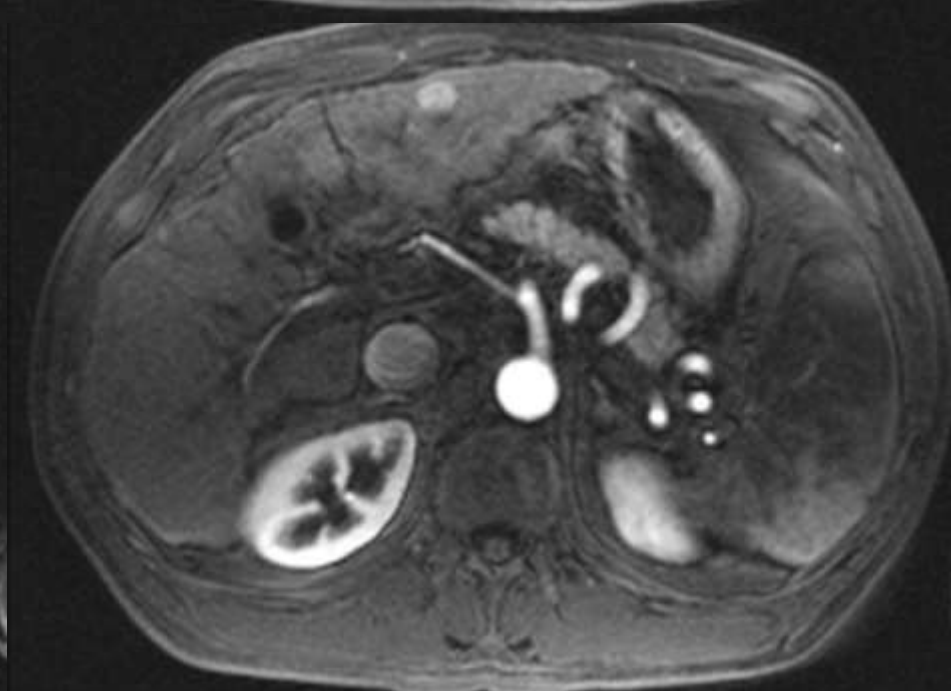
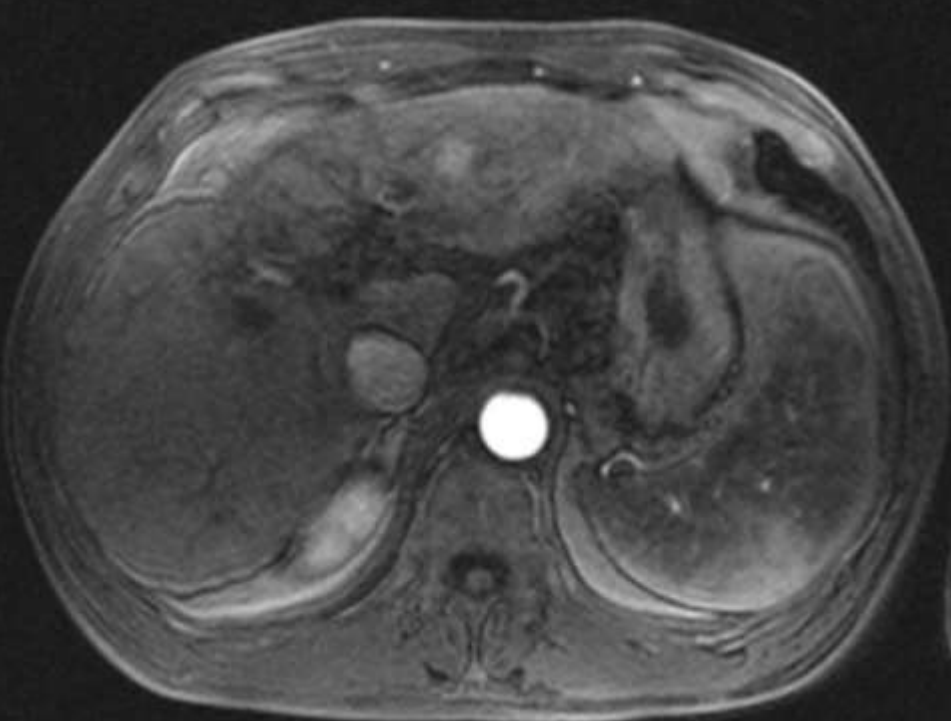
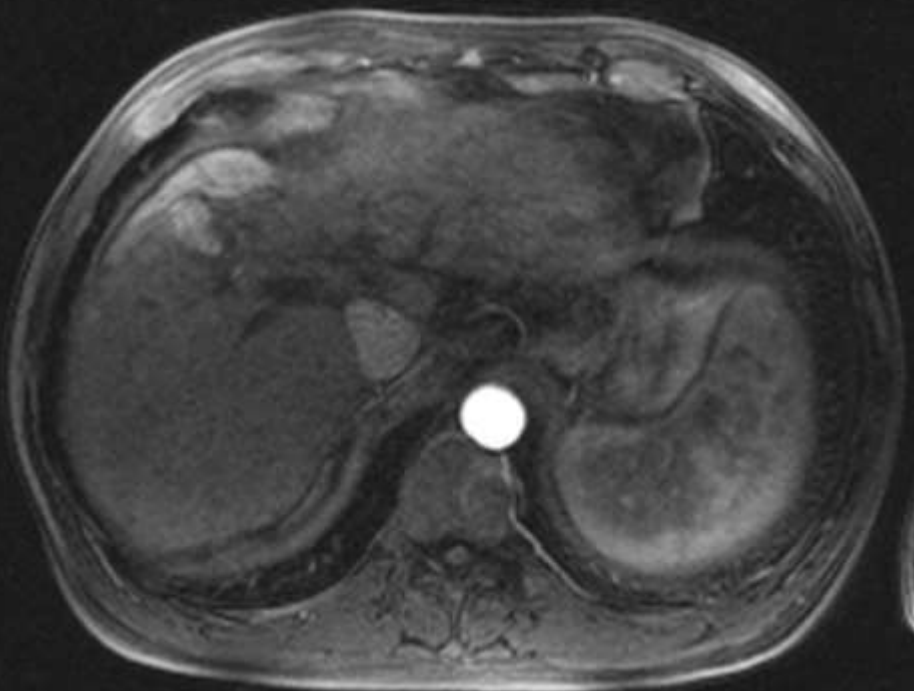
Courtesy: Prof. O Clément, HEGP

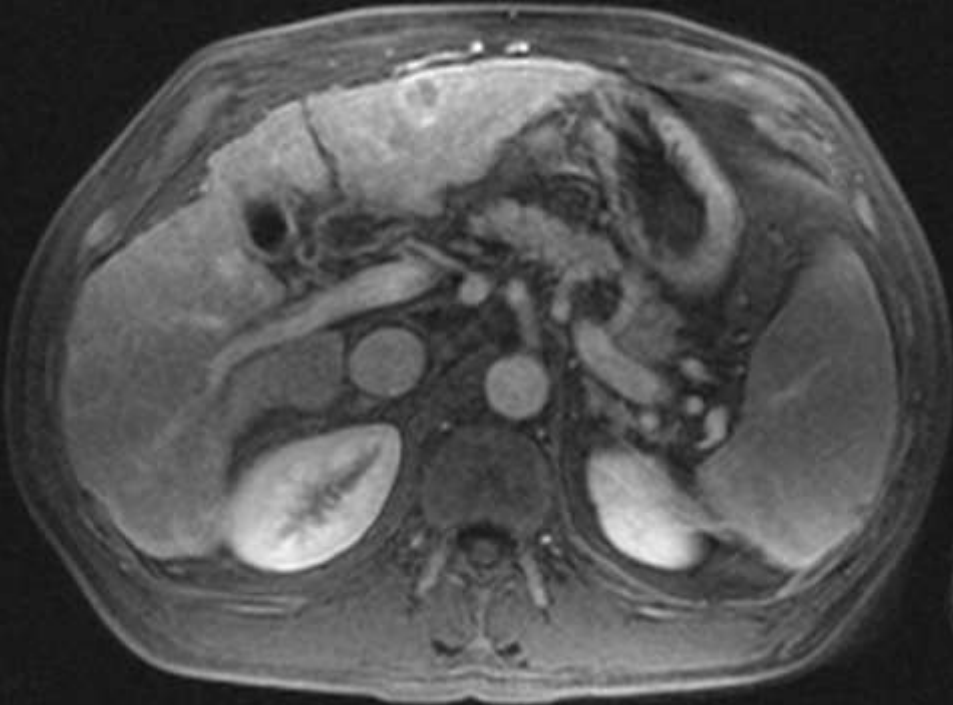
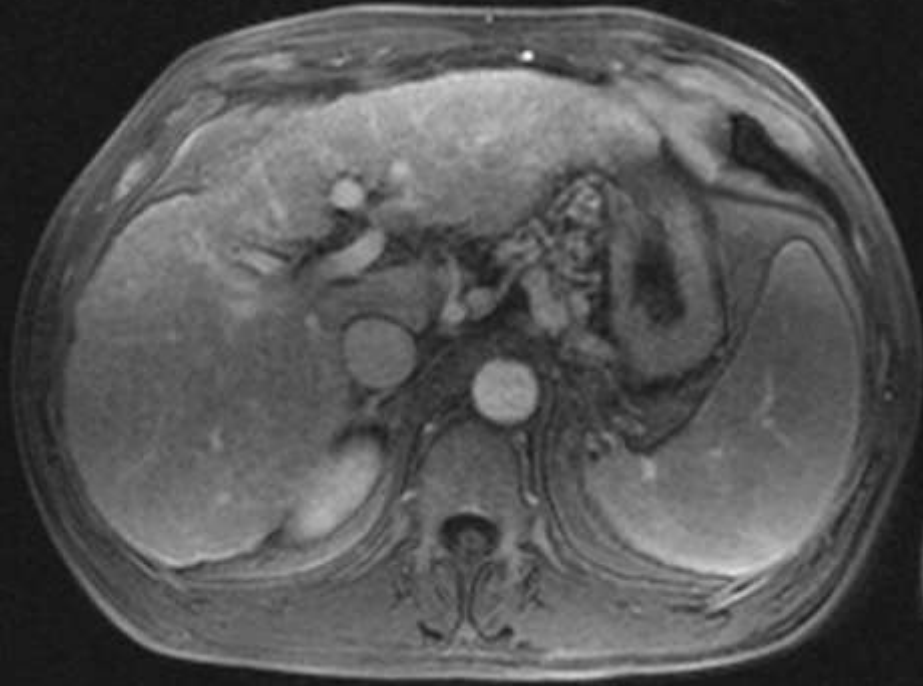
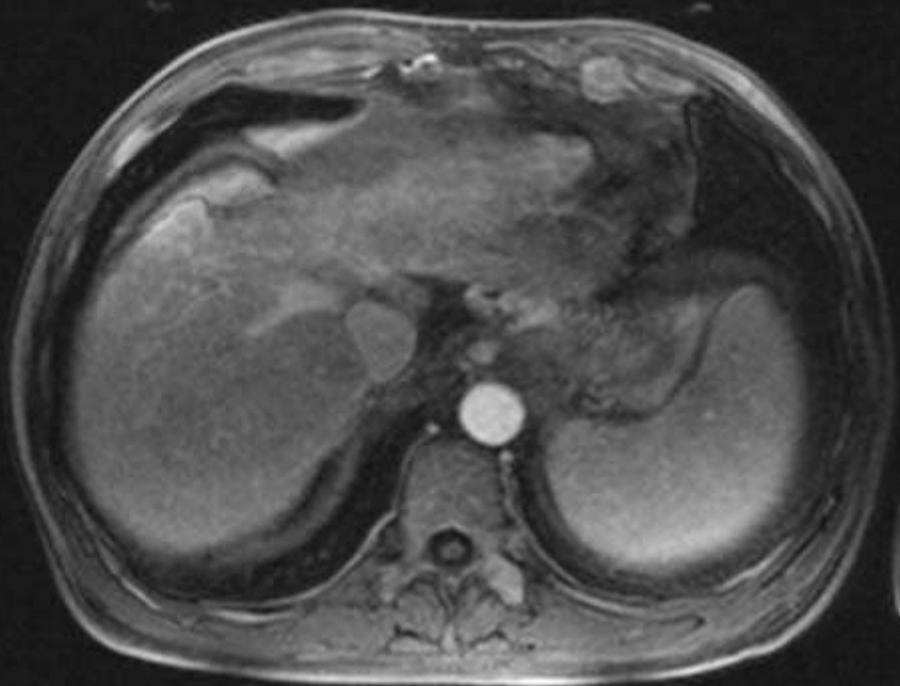
+ Pharmacocinétique PdC non spécifiques

- Biodistribution Non spécifique ou spécifique
- Non spécifique : diffusion dans espace extra cellulaire
- Petites molécules : Similaire à action de Molécules iodées

+ Pharmacocinétique PdC non spécifiques







+ PdC hépato-spécifiques

■ Gd-BOPTA

- gadobenate dimeglumine, Multihance®, Bracco Imaging, Milan, Italie

■ Gd-EOB-DTPA

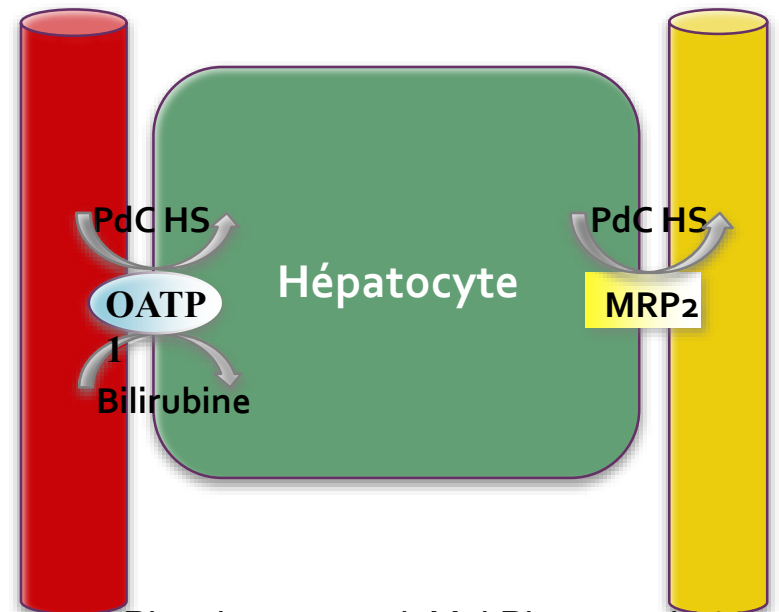
- acide gadoxétique, Primovist®/Eovist®, Bayer-Schering Pharma, Berlin, Allemagne
- Distribution extracellulaire
- Captation par les hépatocytes fonctionnels via OATP1
- Excrétion dans la bile via MRP2

- ⇒ Acquisition d'images
 - ⇒ à la phase dynamique
 - ⇒ à la phase hépatobiliaire

OATP1 = Organic Anion Transporting Polypeptide 1
MRP2 = Multidrug Resistance associated Protein 2

Secteur vasculaire

Secteur biliaire

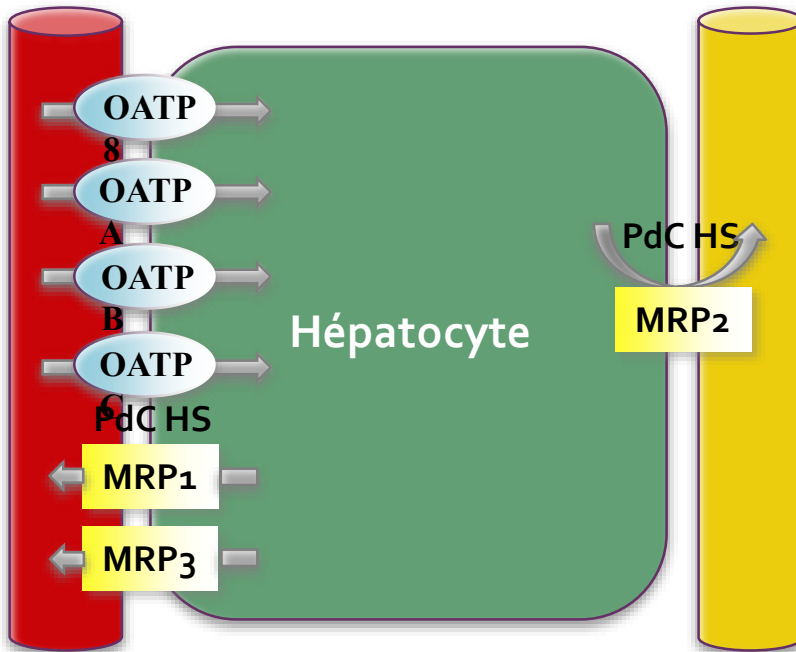


Planchamps et al. Mol Pharmacol 2007
Pastor et al. Radiology 2010; Roux et al. 2014

+ PdC hépato-spécifiques

Secteur vasculaire

Secteur biliaire



- Modèles pharmacologiques plus complexes :
- Plusieurs récepteurs OATP sur membrane sinusoïdale :
 - OATP2 (OATP1B1)
 - OATP8 (OATP1B3)
 - OATP A, B, C...
- Récepteurs MRP sur membrane sinusoïdale :
 - MRP3, 4...

Kitao et al. Radiology 2010

Goodwin et al. Radiographics 2011

Roux et al. 2014

+ PdC hépato-spécifiques



	Gd-BOPTA	Gd-EOB-DTPA
Noms	Gadobenate dimeglumine Multihance® Bracco Imaging	Acide gadoxetique Primovist®/Eovist® Bayer HealthCare
AMM en France	Oui	Non
Captation	Transporteurs OATP1	Transporteurs OATP1
Excrétion	3-5% biliaire 95-97% rénale	50% biliaire 50% rénale
Dose	0,05 mmol/kg 0,1 ml/kg	0,025 mmol/kg 0,1 ml/kg
Délai phase hépatobiliaire	60 -120 minutes	15 - 20 minutes

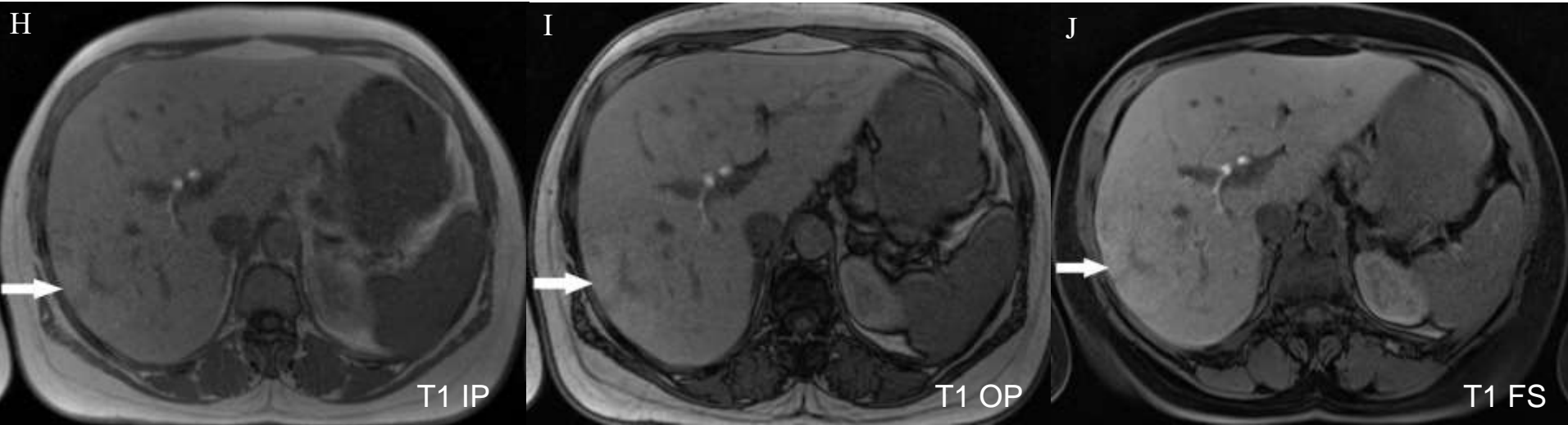
Rohrer et al. Invest Radiol 2005

Frydrychowicz et al. J Magn Reson Imaging 2012

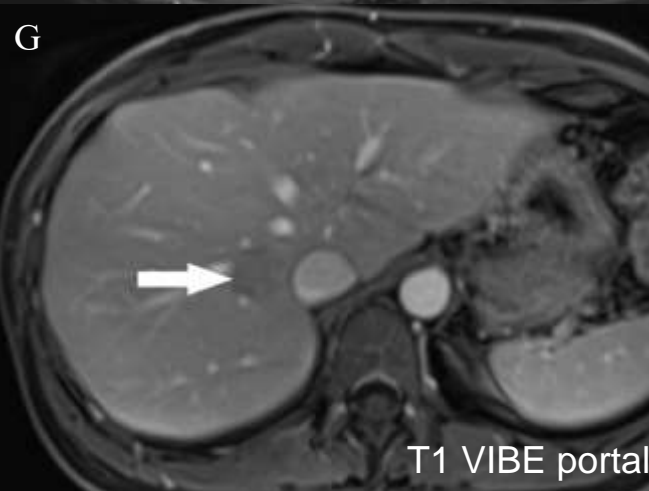
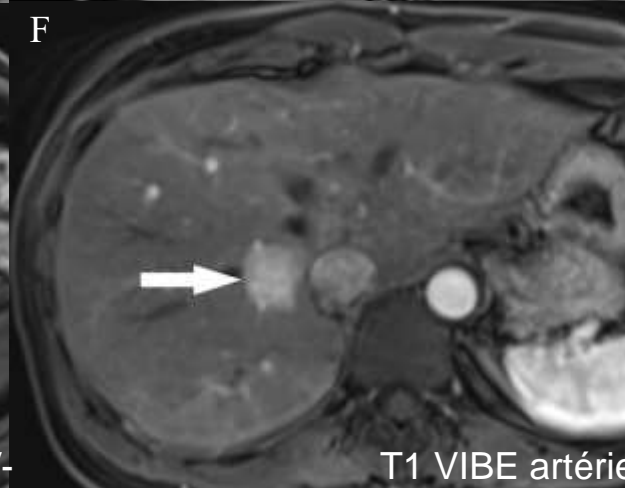
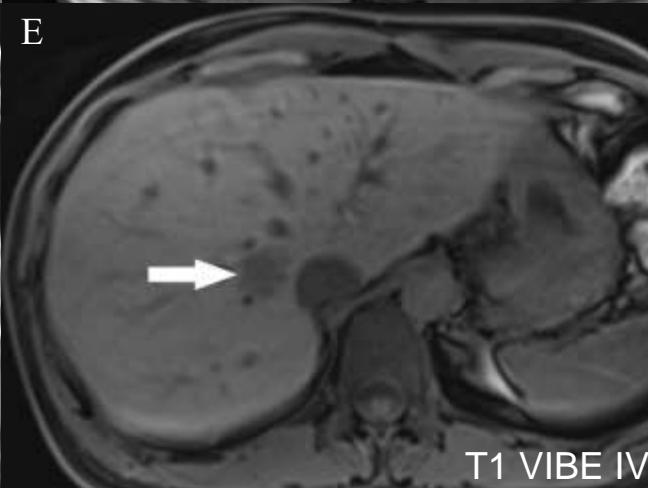
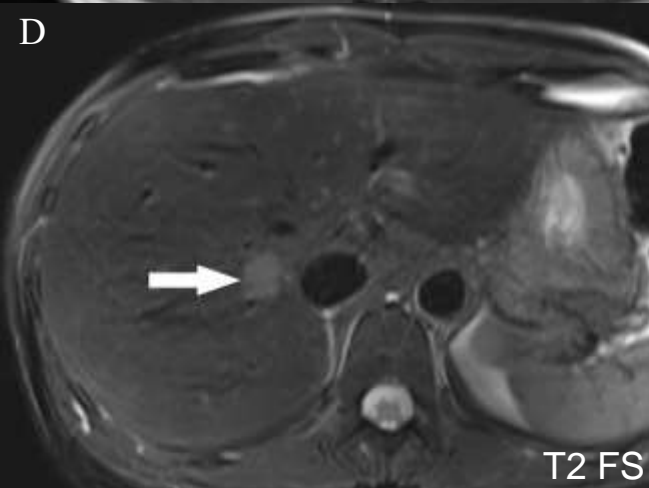
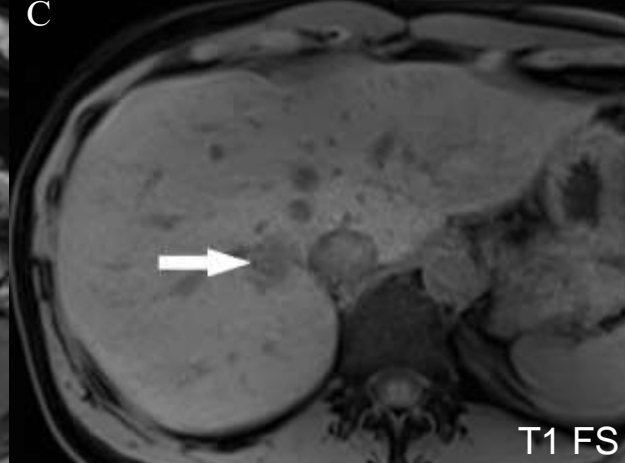
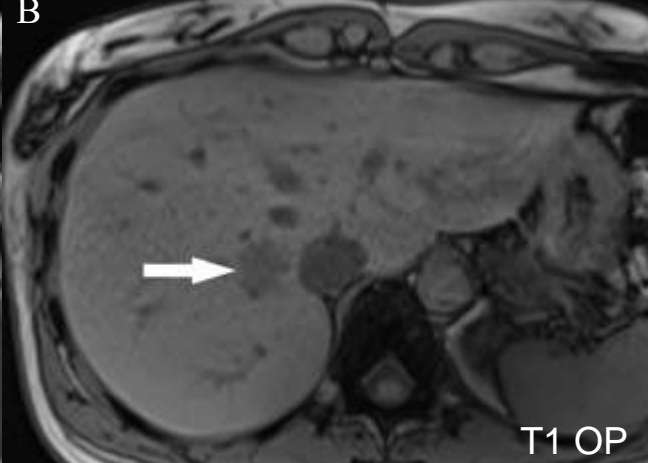
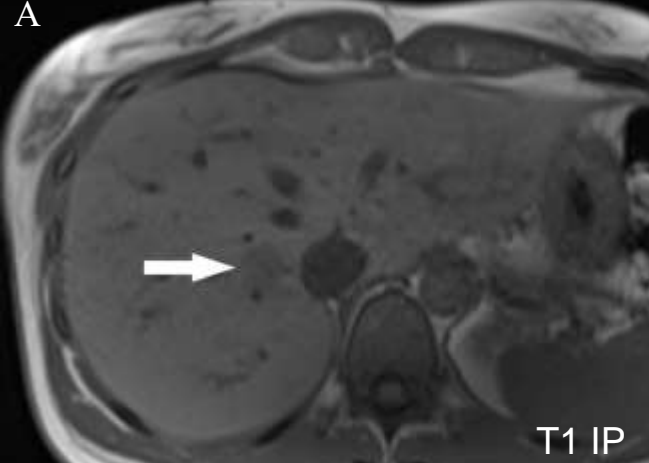
Thomsen et al. Eur Radiol 2013



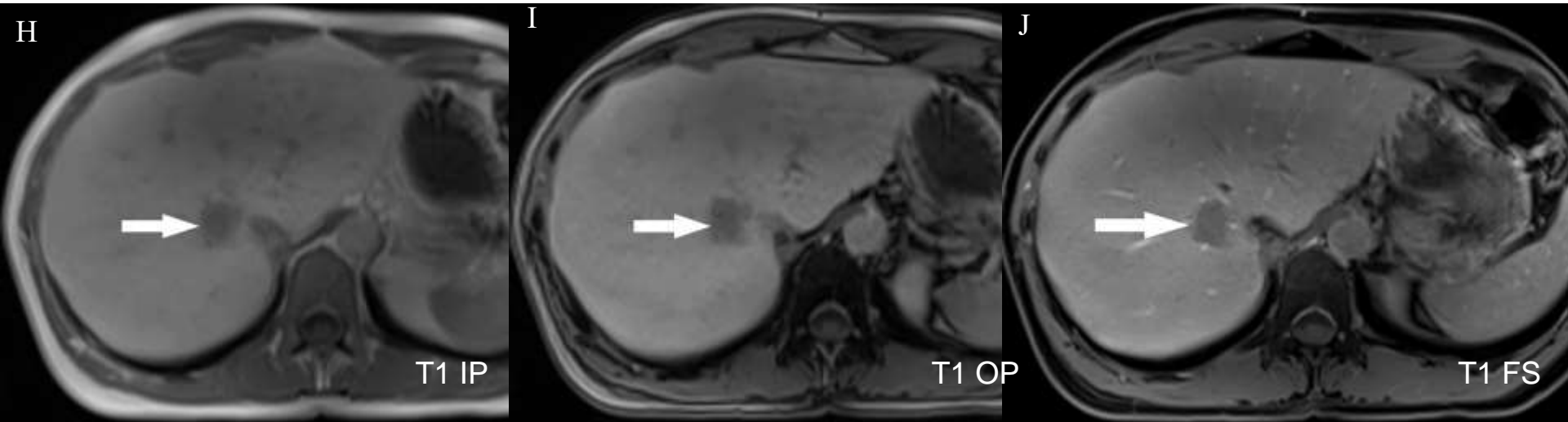
Exemple 1



Exemple 1



Exemple 2



Exemple 2

+ Que retenir



- Principaux magnétismes
- Principes de l'interaction PdC / H
- Caractéristiques agents de contraste IRM
 - Macrocyclique/linéaire
 - Ionique/Non Ionique
 - Super-paramagnétique/Paramagnétique
 - Effet sur signal T1/T2
 - Distribution interstitielle ou spécifique (récepteur)
- Principales définitions



Temps de relaxation T₁ ou T₂ (milliseconde)	Paramètre caractéristique des tissus dans un champ magnétique et une température donnés
Vitesse de relaxation (1/T₁ ou 1/T₂) (seconde ⁻¹)	Inverse du temps de relaxation. Utile pour les calculs théoriques
Relaxivité (r₁ ou r₂) (sec ⁻¹ .mmol ⁻¹ .l)	Efficacité du produit de contraste sur les temps de relaxation T ₁ ou T ₂
Pondération T₁ ou T₂	Caractéristique d'une séquence. Le contraste obtenu montre les différences de T ₁ ou de T ₂
Effet T₁	Augmentation du signal après injection de produit de contraste. Effet maximum avec une séquence pondérée en T ₁ . C'est l'effet principal du gadolinium et du manganèse.
Effet T₂	Diminution du signal après injection de produit de contraste. Effet maximum avec une séquence pondérée en T ₂ . C'est l'effet principal des particules d'oxyde de fer.

