

UTILISATION DES AGENTS DE CONTRASTE À BASE DE GADOLINIUM CHEZ LE PATIENT INSUFFISANT RÉNAL CHRONIQUE

COUSIN F (1), MOÏSE M (1, 2), ILBERT C (3), MEUNIER P (2), JOURET F (3)

RÉSUMÉ : Les chélates de gadolinium (Gd^{3+}) sont des agents de contraste utilisés en imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC), leur utilisation a longtemps été source d'inquiétudes en raison du risque de fibrose systémique néphrogénique. Cependant, les progrès dans le choix des agents de contraste ont considérablement amélioré la sécurité de leur utilisation. Depuis 2017, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a interdit les chélates de Gd^{3+} linéaires, sauf pour une utilisation hépatospécifique stricte, en raison de leur instabilité et du risque accru de rétention tissulaire. En revanche, les chélates macrocycliques, beaucoup plus stables, sont aujourd'hui largement privilégiés. Leur structure chimique permet une chélation plus forte du Gd^{3+} , réduisant significativement le risque de dissociation et d'accumulation dans l'organisme, même chez les patients atteints d'IRC. Des études récentes ont mis en évidence une accumulation de Gd^{3+} au niveau des noyaux gris centraux après des administrations répétées de chélates de Gd^{3+} linéaires, y compris chez des patients ayant une fonction rénale normale. À ce jour, aucune conséquence clinique n'a été démontrée. Après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice-risque d'une injection d'un agent de contraste à base de gadolinium et la limitation des doses injectées, l'IRM basée sur l'utilisation de chélates macrocycliques ne compromet pas la sécurité des patients avec IRC.

MOTS-CLÉS : *Imagerie par résonance magnétique nucléaire - Insuffisance rénale chronique - Chélates de gadolinium - Produit de contraste - Sécurité*

ABOUT THE USE OF GADOLINIUM-BASED CONTRAST AGENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

SUMMARY : Gadolinium-based contrast agents (GBCA) are contrast agents used in magnetic resonance imaging (MRI). In patients with chronic kidney disease (CKD), their use has long been a source of concern due to the risk of nephrogenic systemic fibrosis. However, advances in the choice of GBCA have considerably improved their safety. Since 2017, the European Medicines Agency (EMA) has banned linear GBCA, except for a strict hepato-specific use, due to their instability and increased risk of tissue retention. Macrocyclic GBCA are much more stable and are now widely preferred. Their chemical structure enables stronger chelation of Gd^{3+} , significantly reducing the risk of dissociation and accumulation in the body, even in patients with CKD. Recent studies have demonstrated Gd^{3+} accumulation in the basal ganglia after repeated administrations of linear GBCAs, even in patients with normal kidney function. To date, no clinical consequences have been demonstrated. After rigorous evaluation of the benefit-risk ratio of a GBCA injection and limitation of injected doses, MRI based on macrocyclic GBCA does not compromise the safety of patients with CKD.

KEYWORDS : *Nuclear magnetic resonance imaging - Chronic kidney disease - Gadolinium - Contrast agent - Safety*

INTRODUCTION

Les agents de contraste constituent un élément essentiel en imagerie médicale. En fonction de la modalité et du timing d'administration, ils permettent une opacification digestive ou urinaire, une exploration vasculaire, ou une caractérisation tissulaire, avec des dynamiques variables. Leur utilisation est sujette à précaution chez le patient souffrant d'insuffisance rénale, aiguë ou chronique (1). Cet article ne traitera pas des agents d'opacification digestive ou urinaire. Nous nous focaliserons sur les agents de contraste à base de Gadolinium (*Gadolinium-based contrast agents, GBCA*) uti-

lisés en imagerie par résonance magnétique (IRM), et nous renvoyons le lecteur à un article récent de la *Revue Médicale de Liège* à propos de la néphrotoxicité des agents de contraste iodés administrés par voie intravasculaire, dans le cadre notamment des examens scanographiques (CT-scanner) et des angiographies par soustraction numérique (2).

LES CHÉLATES DE GADOLINIUM : AGENTS DE CONTRASTE EN IRM

Le gadolinium, une terre rare de la famille des lanthanides (numéro atomique 64), est le composant principal des agents de contraste en IRM. Parce qu'il possède un nombre élevé d'électrons non appariés, cet ion métallique s'aimante en présence d'un champ magnétique : cette caractéristique est appelée «paramagnétisme». Cette aimantation va provoquer des perturbations magnétiques locales qui peuvent être détectées en IRM, technique d'imagerie médicale basée sur l'utilisation d'un puissant champ magnétique.

(1) Services de Médecine Nucléaire et Imagerie Oncologique, CHU de Liège, Belgique.

(2) Service de Radiodiagnostic, CHU de Liège, Belgique.

(3) Service de Néphrologie, CHU de Liège, Belgique.

Le gadolinium libre (Gd^{3+}) est toxique pour les cellules et peut s'accumuler dans certains tissus, notamment le cerveau (3). Pour être utilisé en toute sécurité comme agent de contraste intraveineux, le gadolinium doit, dès lors, être fixé à un ligand : on parle alors de chélate de gadolinium. Cette fixation permet de supprimer la toxicité du Gd^{3+} et d'améliorer sa pharmacocinétique tout en conservant ses propriétés paramagnétiques. On peut classer les chélates de gadolinium en deux groupes selon leur structure moléculaire : *linéaire* ou *macrocyclique* (Figure 1) (4). Les chélates macrocycliques sont considérés comme plus stables que les linéaires car ils fixent plus efficacement l'ion de gadolinium, ce qui diminue le risque de dissociation et de libération de Gd^{3+} sous forme libre dans les tissus (5). La majorité des chélates de gadolinium sont excrétés exclusivement par les reins, à l'exception de deux molécules, qui sont également captées par les hépatocytes et éliminées par voie biliaire (Tableau I). Ces agents de contrastes sont dits hépato-spécifiques : ils sont utiles dans le diagnostic de certaines lésions hépatiques et biliaires (6). En fonction de leur distribution dans l'organisme après injection, les chélates de gadolinium vont accentuer le contraste entre les tissus et/ou lésions et renforcer la performance diagnostique de l'IRM dans de nombreuses indications. Une prise de contraste s'observe par un hypersignal en pondération T1. Leur utilisation est très courante, on

peut estimer qu'un GBCA est injecté dans 33 à 50 % des examens IRM (7).

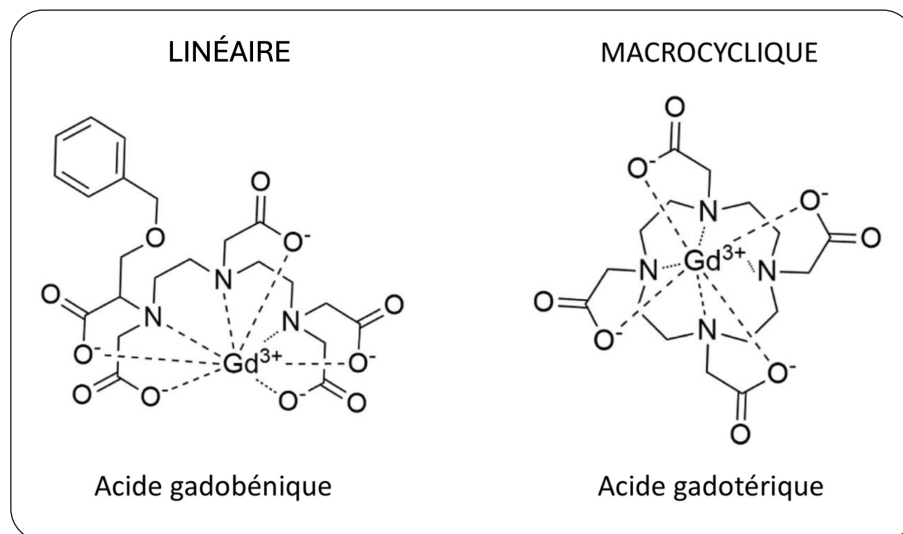
LA FIBROSE SYSTÉMIQUE NÉPHROGÉNIQUE : UNE IATROGÉNIE « HISTORIQUE »

La fibrose systémique néphrogénique (FSN) a été décrite pour la première fois en 1997 chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (8). Ce n'est qu'en 2006 que son lien avec l'exposition aux agents de contraste à base de Gd^{3+} utilisés en IRM a été clairement établi, en particulier avec les agents linéaires (9, 10).

La FSN est une affection fibro-proliférative touchant principalement la peau et les tissus sous-cutanés, mais pouvant également affecter les organes internes (9). Les premiers signes apparaissent généralement quelques jours à plusieurs semaines après l'exposition à un GBCA. Les manifestations cliniques incluent un durcissement cutané symétrique, débutant aux extrémités et pouvant s'étendre au tronc. Les patients décrivent souvent une induration douloureuse, une limitation articulaire progressive et parfois un prurit. Dans les formes sévères, la FSN peut atteindre le myocarde, le diaphragme et les muscles respiratoires, entraînant une issue fatale (8).

La FSN résulte de la dissociation du Gd^{3+} de son chélateur chez les patients en insuffisance

Figure 1. Comparaison des structures moléculaires des chélates linéaires et macrocycliques de gadolinium. D'après (4)



La structure en cage du chélate macrocyclique lui confère une meilleure stabilité contrairement aux chélates linéaires qui n'entourent pas complètement l'ion Gd^{3+} , exposant à un risque plus élevé de libération de gadolinium libre dans les tissus.

Tableau I. Agents de contraste à base de gadolinium disponibles en Belgique et leurs caractéristiques

Nom commercial	Molécule	Structure moléculaire	Élimination	Niveau de risque	Recommandations
Artirem®	Acide gadotérique	Macrocyclique	Rénale 100 %	Faible	Mesure préalable de la fonction rénale non nécessaire
Dotarem®					
Clariscan®					
Gadovist®					
Prohance®	Gadotéridol				
Multihance®	Acide gadobénique	Linéaire	Rénale (95 %) Hépatique (5 %)	Moyen	Utilisation strictement réservée à l'imagerie hépato-biliaire
Primovist®	Acide gadoxétique		Rénale (50 %) Hépatique (50 %)		

rénale sévère, ce qui permet au métal libre de s'accumuler dans les tissus. Le Gd^{3+} stimule l'activation des fibroblastes et des myofibroblastes via la libération de cytokines pro-fibrotiques comme le TGF- β . Il induit également un stress oxydatif et un recrutement macrophagique, favorisant la production excessive de collagène et la fibrose tissulaire. Ces mécanismes expliquent la sévérité et l'irréversibilité de la FSN une fois installée. Il n'existe pas de traitement curatif de la FSN (5, 11). La prise en charge est essentiellement symptomatique, incluant kinésithérapie et rééducation fonctionnelle pour maintenir la mobilité articulaire.

RISQUE D'ACCUMULATION CÉRÉBRALE DE Gd^{3+}

Indépendamment de la FSN, en 2014 sont publiées les premières observations d'accumulation cérébrale de Gd^{3+} , notamment au niveau des noyaux dentelés et du pallidum, chez des patients ayant reçu des injections itératives de GBCA linéaires (12). Les GBCA sont des solutés hyperosmolaires dont la clairance rénale dépend du taux de filtration glomérulaire (13, 14). Cependant, contrairement à la FSN, les dépôts cérébraux de gadolinium ne semblent pas être corrélés à la fonction rénale du patient (15). Ces dépôts n'ont, par ailleurs, pas été associés à un impact délétère sur la santé humaine (après un recul de ~35 ans) (2, 16). Néanmoins, en raison de ces observations, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a retiré du marché en 2017 la plupart des GBCA linéaires à utilisation intra-veineuse. Seuls les agents linéaires hépato-spécifiques sont actuellement encore disponibles en raison de leur apport diagnostique décisif en

imagerie hépato-biliaire, mais leur utilisation est désormais strictement restreinte à cette indication (17).

GADOLINIUM ET NÉPHROTOXICITÉ

Une néphrotoxicité possible a été rapportée chez des patients ayant reçu des doses $> 0,2$ mmol/kg de GBCA et présentant des facteurs de risque tels qu'une insuffisance rénale chronique (IRC) préexistante ou un diabète, et en particulier après une administration intra-artérielle. Le lien de causalité reste incertain. Bien plus, il n'y a pas de preuve de toxicité rénale des GBCA pour des doses $< 0,2$ mmol/kg, qui sont utilisées en pratique courante dans de nombreuses indications (18).

PRÉVENTION DE LA FIBROSE SYSTÉMIQUE NÉPHROGÉNIQUE

Tous les cas de FSN ont été rapportés chez des patients atteints d'une maladie rénale avancée, avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 ml/min/1,73 m² et ayant reçu un GBCA linéaire (19, 20). Le risque a quasiment disparu depuis l'interdiction d'utilisation des GBCA linéaires dès 2017 (21, 22). Aujourd'hui, en dehors des agents hépato-spécifiques, les produits autorisés sur le marché médical (gadobutrol, gadotéridol, acide gadotérique) ne sont plus considérés comme à risque de FSN, quel que soit le niveau de la fonction rénale du patient. Ceci est confirmé par plusieurs méta-analyses réalisées chez des patients atteints d'IRC de stade IV ou V ayant

estimé le risque de FNS < 0,1 % lors de l'utilisation d'un GBCA macrocyclique (20, 22). Dès lors, l'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication à l'administration intraveineuse d'un GBCA macrocyclique et il n'est pas recommandé de mesurer de façon systématique le taux de créatinine sérique pour estimer le DFGe avant une IRM (23). Cependant, la vigilance doit rester de mise, notamment en ce qui concerne les produits hépato-spécifiques, et les protocoles de sécurité pour une utilisation raisonnée des chélates de gadolinium doivent être strictement respectés (21). En pratique, il faut réserver l'utilisation des GBCA aux situations spécifiques pour lesquelles une injection est formellement nécessaire.

Le bénéfice d'une séance de dialyse (ou d'échanges plasmatiques) après administration intraveineuse de GBCA n'a pas été démontré (11, 24).

CONCLUSIONS

La FSN est une complication redoutable des GBCA. Elle est devenue extrêmement rare en 2025, grâce au retrait par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) de la plupart des GBCA linéaires et à une meilleure compréhension des facteurs de risque. Par ailleurs, aucune néphrotoxicité n'est démontrée aux doses usuelles, et le dépistage systématique de l'insuffisance rénale avant l'administration d'un GBCA n'est pas recommandé.

BIBLIOGRAPHIE

- de Laforcade L, Bobot M, Bellin MF, et al. Recommandations ESUR sur l'utilisation des produits de contraste : enquête de pratique, revue et commentaire par le CJN, le FIRN et la SFNDT. *Nephrol Ther* 2021;**17**:80-91.
- Cousin F, Moïse M, Ilbert C, et al. Prévention de la néphropathie aux produits de contraste iodés. *Rev Med Liege* 2024;**79**:418-23.
- Sherry AD, Caravan P, Lenkinski RE. Primer on gadolinium chemistry. *J Magn Reson Imaging* 2009;**30**:1240-8.
- Xiao YD, Paudel R, Liu J, et al. MRI contrast agents: classification and application (Review). *Int J Mol Med* 2016;**38**:1319-26.
- Fraum T.J, Ludwig DR, Bashir MR, Fowler K.J. Gadolinium-based contrast agents: a comprehensive risk assessment. *J Magn Reson Imaging* 2017;**46**:338-53.
- Alabousi M, Davenport MS. Use of intravenous gadolinium-based contrast media in patients with kidney disease and the risk of nephrogenic systemic fibrosis: radiology in training. *Radiology* 2021;**300**:279-84.
- Thomsen HS. Are the increasing amounts of gadolinium in surface and tap water dangerous? *Acta Radiol* 2017;**58**:259-63.
- Shamam YM, Hashmi MF, De Jesus O. *Nephrogenic systemic fibrosis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Nainani N, Panesar M. Nephrogenic systemic fibrosis. *Am J Nephrol* 2009;**29**:1-9.
- Endrikat J, Dohanish S, Schleyer N, et al. 10 years of nephrogenic systemic fibrosis: a comprehensive analysis of nephrogenic systemic fibrosis reports received by a pharmaceutical company from 2006 to 2016. *Invest Radiol* 2018;**53**:541-50.
- Farooqi S, Dohanish S, Schleyer N, et al. The clinical manifestations and efficacy of different treatments used for nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018;**16**:17-30.
- 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**:834-41.
- Rieger J, Sitter T, Toepfer M, et al. Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2002;**17**:824-8.
- Swan SK, Lambrecht LJ, Townsend R, et al. Safety and pharmacokinetic profile of gadobenate dimeglumine in subjects with renal impairment. *Invest Radiol* 1999;**34**:443-8.
- Gulani V, Calamante F, Shellock FG, et al. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol* 2017;**16**:564-70.
- van der Molen AJ, Quattrocchi CC, Mallio CA, Dekkers IA, & for the European Society of Magnetic Resonance in Medicine Educational Committee (ESMRMB-GREC). Ten years of gadolinium retention and deposition: ESMRMB-GREC looks backward and forward. *Eur Radiol* 2024;**34**:600-11.
- 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**:803-9.
- Chrysochou C, Power A, Shurrab AP, et al. Low risk for nephrogenic systemic fibrosis in nondialysis patients who have chronic kidney disease and are investigated with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;**5**:484-9.
- Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;**243**:148-57.
- Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, et al. Risk of nephrogenic systemic fibrosis in patients with Stage 4 or 5 chronic kidney disease receiving a group II gadolinium-Based contrast agent: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2020;**180**:223-30.
- Moody WE, Khan-Kheil AM, Naneishvili T, et al. Inequity of access to contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in patients with chronic kidney disease: a survey from the British Society of Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2025;**27**:101846.
- Lunyera J, Mohottige D, Alexopoulos AS, et al. Risk for Nephrogenic systemic fibrosis after exposure to newer gadolinium agents: a systematic review. *Ann Intern Med* 2020;**173**:110-9.
- Schieda N, Maralani PJ, Hurrell C, et al. Updated clinical practice guideline on use of gadolinium-based contrast agents in kidney disease issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can Assoc Radiol J* 2019;**70**:226-32.
- Silberzweig JI, Chung M. Removal of gadolinium by dialysis: review of different strategies and techniques. *J Magn Reson Imaging* 2009;**30**:1347-9.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Jouret F, service de Néphrologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Francois.jouret@chuliege.be