

Profil toxicologique des chélates de gadolinium pour l'IRM : où en est-on ?

Jean-Marc IDEE
Centre de Recherche & Innovation

Académie Nationale de Pharmacie, 12 novembre 2014

Guerbet | 
Contrast for Life

→ Complexes de gadolinium et imagerie par résonance magnétique

■ IRM

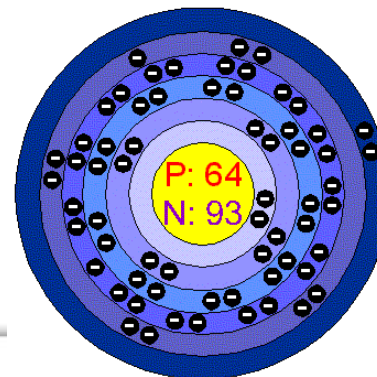
- Technique d'imagerie médicale non-invasive
- Repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire des protons de l'eau ou de la graisse

■ Agent de contraste

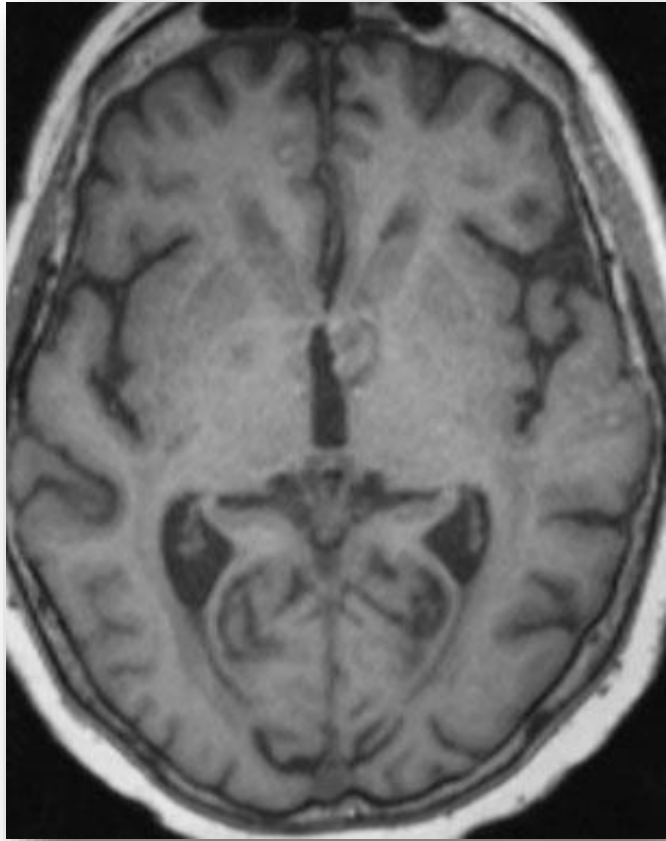
- Améliorer le contraste afin de mieux visualiser et caractériser les tissus ou les lésions

■ Gadolinium ($Z = 64$; $M = 157,25$)

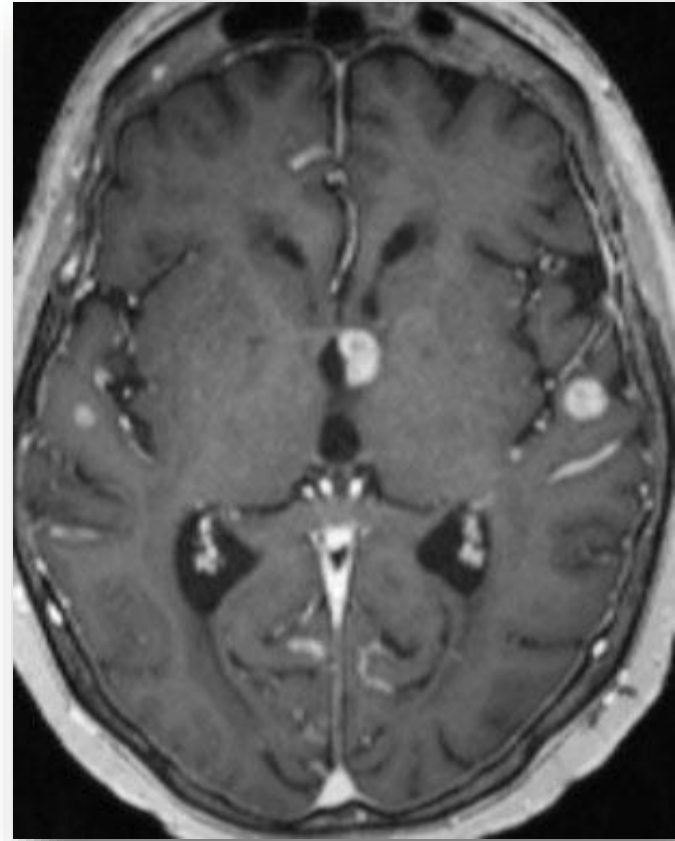
- Lanthanide qui possède des propriétés paramagnétiques (*c'est-à-dire qu'il acquiert l'aimantation du champ magnétique auquel il est soumis*)
- mode d'action indirect



→ Rehaussement du contraste à l'imagerie par résonance magnétique



A

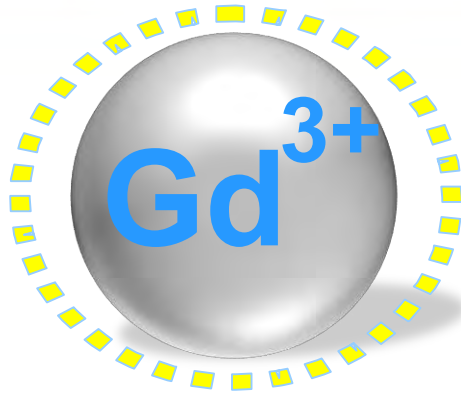


B

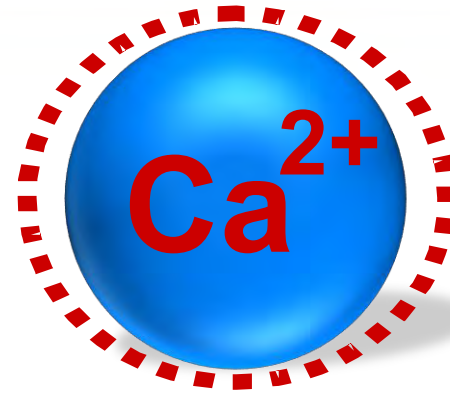
A : avant injection et B après injection d'un chélate de Gd (0,1 mmol/kg I.V), IRM pondérée T1; lésions focales métastatiques

Pr Majda Thurnher, AKH (Vienne, Autriche)

Pourquoi le gadolinium est-il toxique?



Diamètre ionique : 1,08 Å

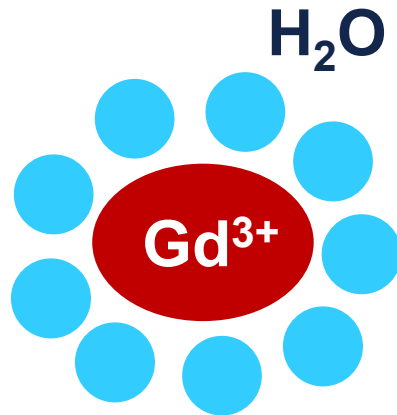


Diamètre ionique : 1,14 Å

- **Gd : bloqueur des canaux calciques** : inhibition de la contraction musculaire ; de la transmission de l'influx nerveux ; de la coagulation, etc.
- Blocage des **canaux ioniques mécanosensibles**
- **Gd inhibe l'activité de certaines enzymes**: Ca-ATPases, certaines déhydrogenases et kinases, glutathion-S-transférases, etc.
- **Gd augmente l'expression de certaines cytokines et de facteurs de transcription régulés par des cytokines** : c-Jun, C/EBP- β , C/EBP- δ
- **Gd forme des sels insolubles avec les anions phosphate et hydroxyde** : dépression du système réticulo-endothélial, inactivation des cellules de Kupffer

→ Pourquoi chélater le gadolinium?

Gd³⁺ « libre »

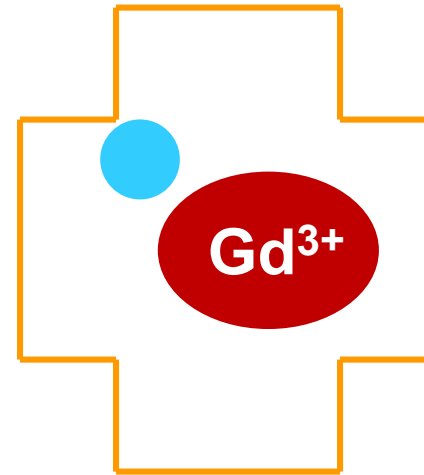


- Haute relaxivité
- Interaction importante avec H⁺

- **Toxicité importante**

DL₅₀ Souris : 0,34 mmol/kg IV
DL₅₀ Rat : 0,38 mmol/kg IV
(Bousquet et coll., 1988)

Chélate de gadolinium

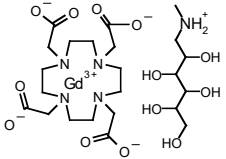
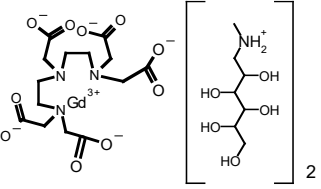
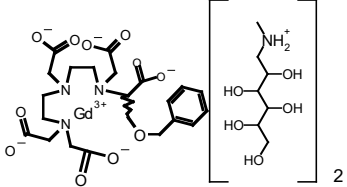
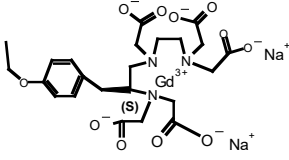
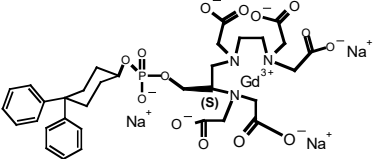
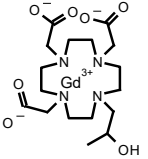
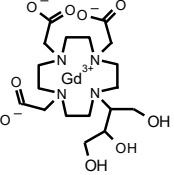
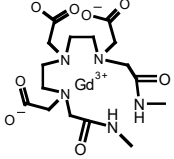
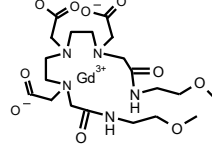


- Faible relaxivité
- Réduction des sites d'interaction avec H⁺

- **Tolérance améliorée**

DL₅₀ Souris : 10,6 mmol/kg IV
DL₅₀ Rat : > 12,5 mmol/kg IV
(Bousquet et coll., 1988)

→ Quatre catégories structurales de CG, selon le ligand utilisé

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

Idée et coll., 2009

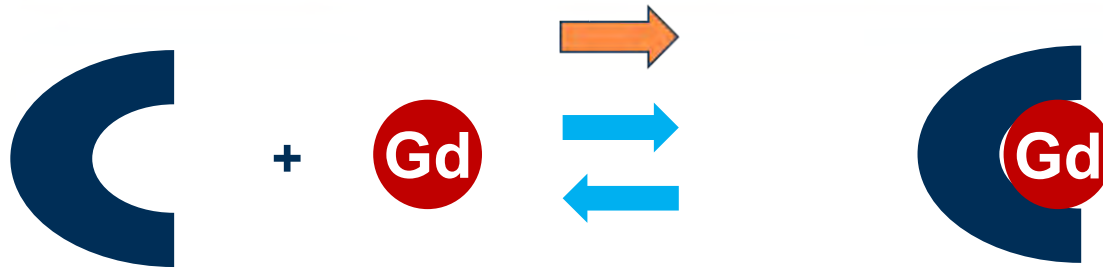
→ Des marqueurs du compartiment extracellulaire, non métabolisés

- Distribution dans le compartiment extracellulaire
- $T_{1/2\beta} \sim 1\text{h}30$ (adulte, fonction rénale normale)
- Non métabolisés
- Excrétion rénale (sauf GCs à tropisme hépatique : gadofosveset = 9%; gadobénate = 3%; gadoxétate = 50%)

Pharmacokinetic parameters of gadolinium chelates in patients with normal renal function (after intravenous administration)

Parameter	Nonspecific Chelates ^a	Gadofosveset	Gadoxetate	Gadobenate
$T_{1/2\alpha}$ (min)	3–7	N/A	N/A	28.8–36.6
$T_{1/2\beta}$ (h)	1.2–2	18.5	0.95	1.9–2.0
Vd (mL/kg)	190–280	148	210	260–280
Cl_r (mL/min/kg)	1.5–1.9	5.5	≈ 1.7	N/A
Cl_t (mL/min/kg)	1.6–1.9	6.6	≈ 3.6	1.55–1.63

→ Stabilité thermodynamique des CGs



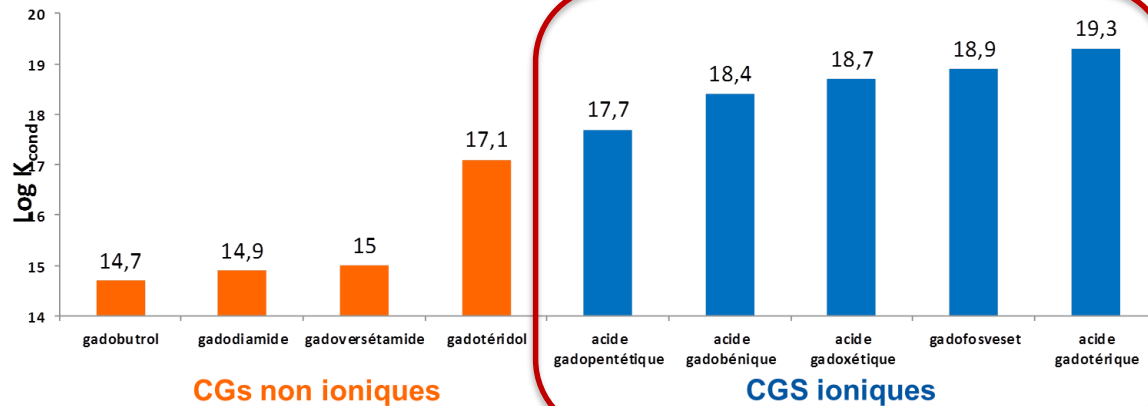
- **Equilibre** entre le métal Gd^{3+} , le ligand L et le chélate (CG) : $[Gd] + [L] \rightleftharpoons [GdL]$
- Objectif: **Empêcher la présence** de Gd^{3+} “libre” dans la solution pharmaceutique
- La **stabilité** des CGs dépend de la structure moléculaire du ligand

→ Stabilités thermodynamique et cinétique

Stabilité thermodynamique : Ioniques > non ioniques

$$K_{therm} = \frac{[GdL]}{[Gd] \times [L]}$$

K_{cond} = Constante thermodynamique à pH physiologique



Stabilité cinétique : Macrocycliques > linéaires

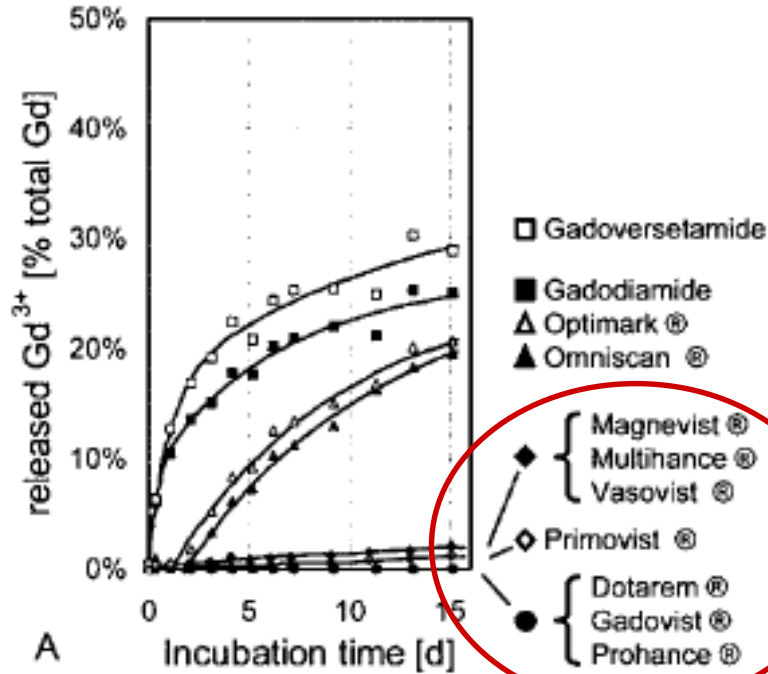
Demi-vie de dissociation ($T_{1/2}$)
pH 1,0



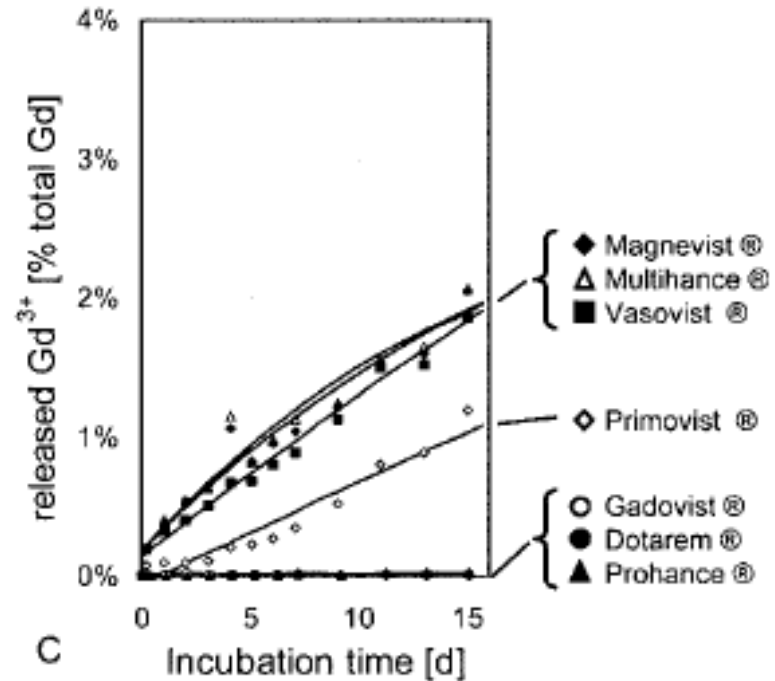
→ Dissociation *in vitro* des CGs dans un milieu biologique

Native human serum, 37°C

Incubation 15 jours, 37° C, sérum humain, HPLC/ICP-MS, CG 1 mM

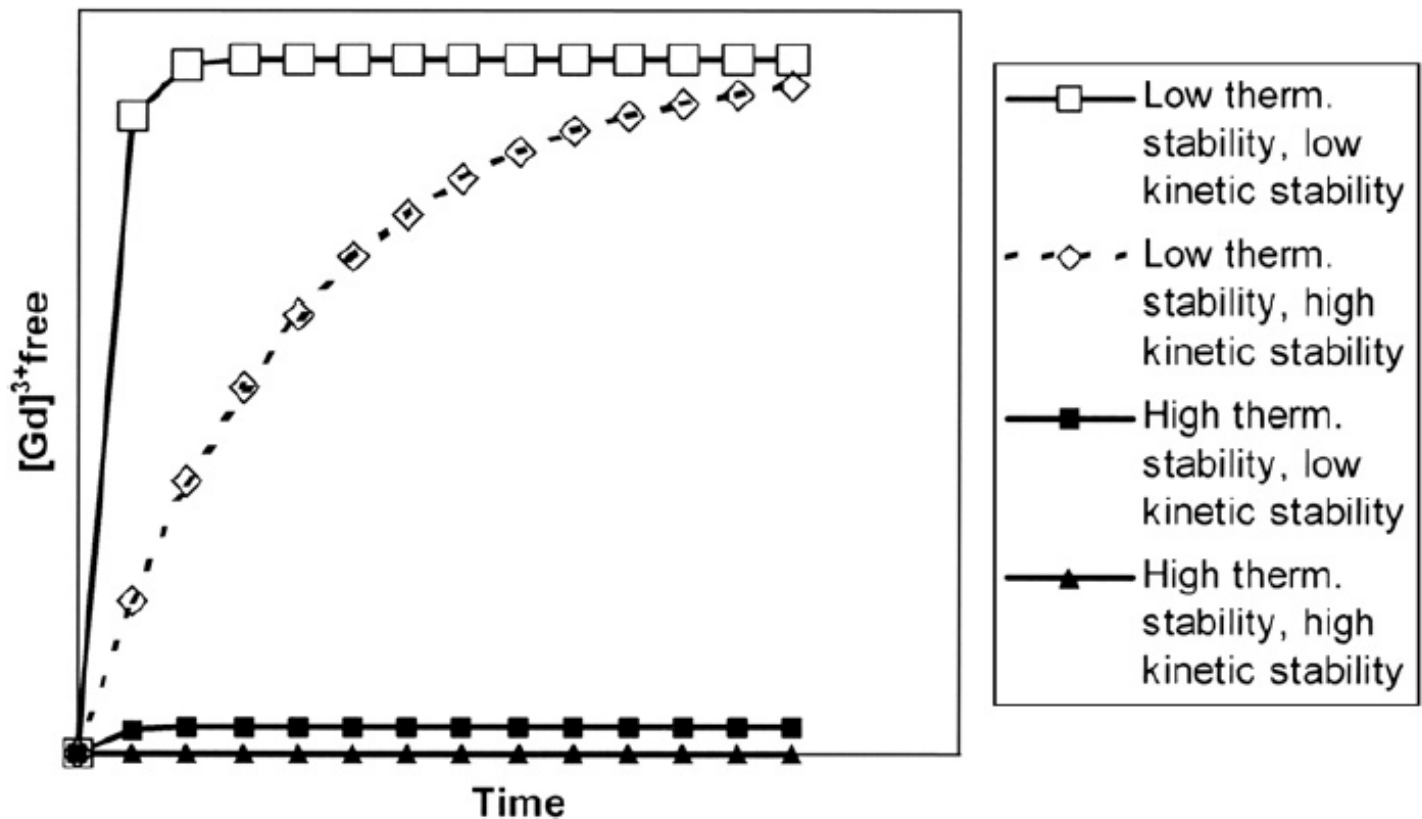


Native human serum, 37°C

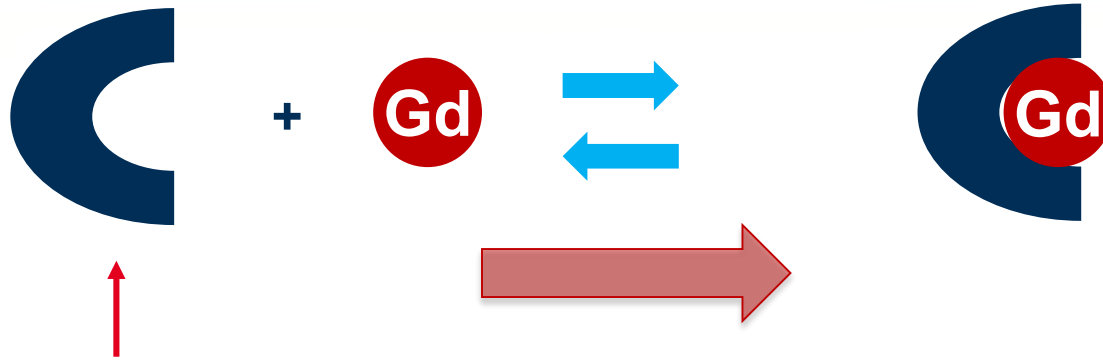


- Dissociation *in vitro* progressive des CGs linéaires
- Aucune dissociation des CGs macrocycliques

→ Stabilités thermodynamique et cinétique



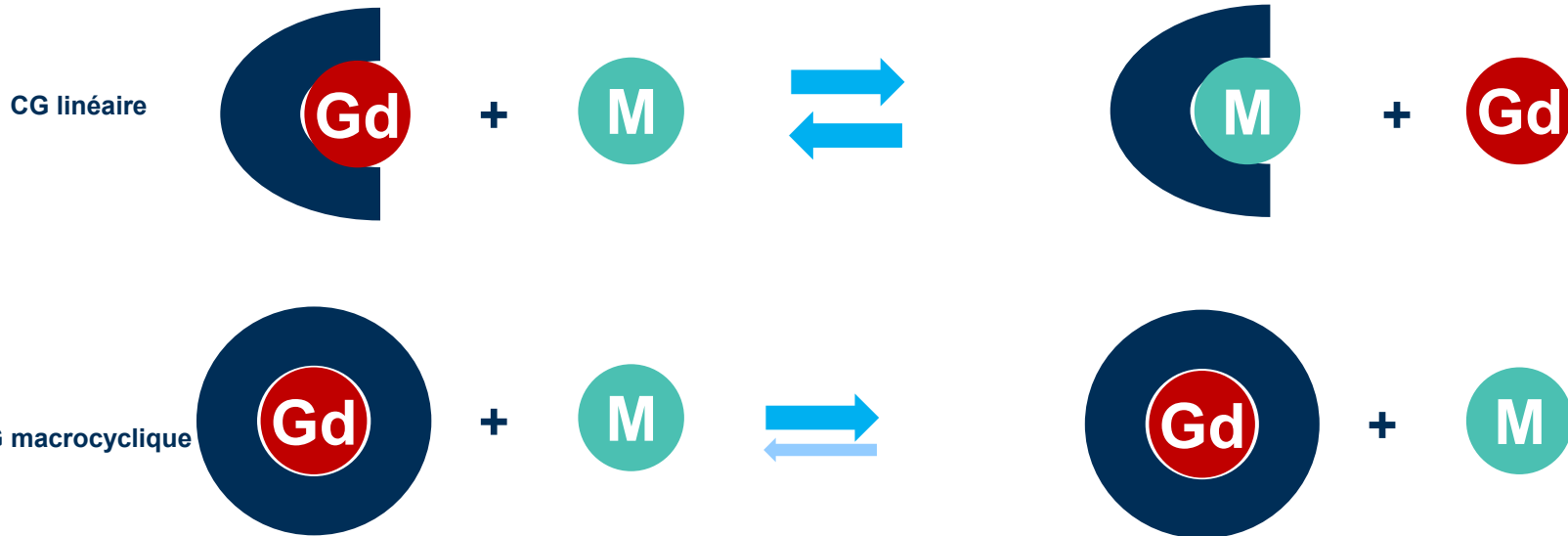
→ Stabilité cinétique des chélates de gadolinium



- Objectif : **Empêcher la présence de Gd^{3+} « libre »** dans la solution pharmaceutique
- La **stabilité** des CGs **dépend de leur structure moléculaire**
→ Stabilité cinétique des CGs macrocycliques supérieure à celle des CGs linéaires
- A cause de **leur stabilité relativement faible**, certains CGs (comme le gadodiamide) sont formulés avec un **excès de ligand** qui permet ainsi de **bloquer** l'éventuelle présence **de Gd^{3+}** dans le flacon avant administration au patient
- Importance majeure du process industriel et de la formulation

→ Transmétallation

- Réactions de compétition : échanges **métal-métal**
- $GdL + M^{2+} \rightleftharpoons Gd^{3+} + ML^{-}$
- Compétition possible pour le ligand d'ions endogènes tels que **Fe³⁺, Cu²⁺, Ca²⁺ et Zn²⁺** avec le **Gd³⁺**





Jusqu'en 2006

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

P. Caravan et coll. Chem Rev 1999

→ Fibrose systémique néphrogénique

- Un effet secondaire de **chélates de gadolinium** utilisés comme agent de contraste en imagerie par résonance magnétique
- Observée uniquement chez des **patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (sévère ou terminale) ou aiguë**

Stade	DFG (mL/min/1,73m ²)	Description
1	≥ 90	Maladie rénale chronique avec DFG normal ou augmenté
2	60-89	Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué
3	30-59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15-29	Insuffisance rénale sévère
5	<15	Insuffisance rénale terminale

→ Fibrose systémique néphrogénique (FSN) Historique

- Premiers cas identifiés en 1997 chez 14 patients **dialysés**
- Publiés en 2000 (SE Cowper et coll., Lancet 2000), d'abord sous le terme « **dermopathie fibrosante néphrogénique** », suite aux manifestations uniquement **cutanées** observées initialement
- En 2003, description de lésions **systémiques** (cœur, foie, muscle ...) → « **fibrose systémique néphrogénique** »
- En 2006, proposition d'un **lien** causal entre la **FSN** et l'injection préalable de **complexes de gadolinium** (CGs) (*Grobner, Nephrol Dial. Transplant. 2006*)



→ Fibrose systémique néphrogénique

Définition - Aspects cliniques

■ Fibrose

■ Développement **uniquement** chez des patients souffrant d'**insuffisance rénale sévère ou terminale** et principalement chez les **dialysés**

■ **Lésions cutanées**: épaissement et induration de la peau (formation de papules et de plaques brunâtres) avec un aspect dit en « peau d'orange »

■ **Contractures** → réduction de la mobilité

■ **Atteinte systémique** → **pouvant conduire au décès**

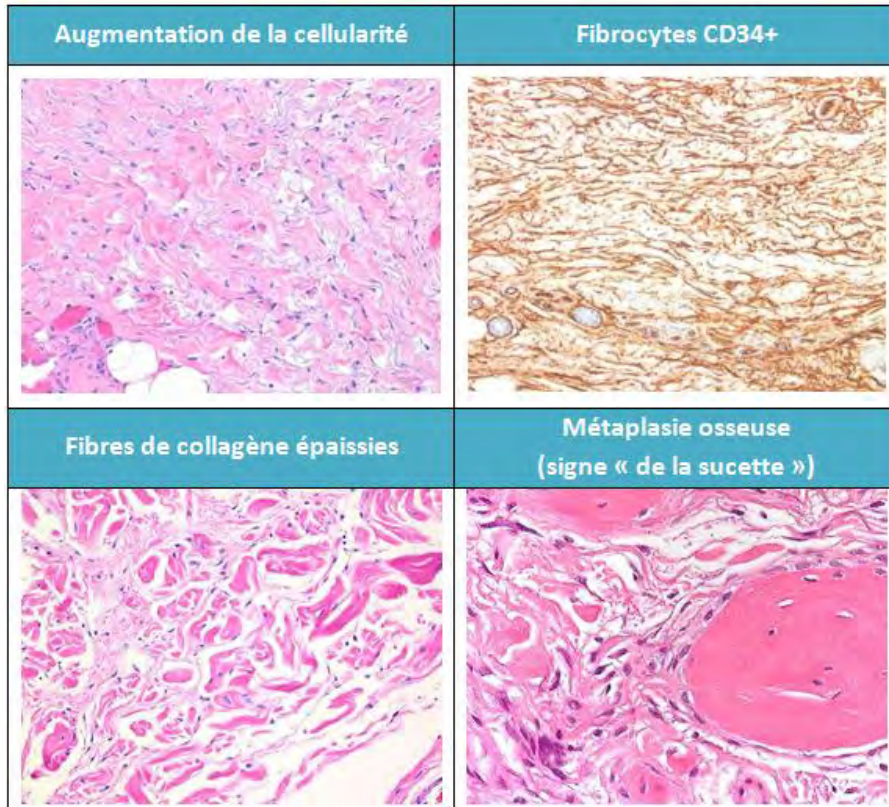
■ **Pas de traitement reconnu** (transplantation rénale : meilleure option à ce jour)



Girardi et coll., 2011

→ Fibrose systémique néphrogénique

Aspects histopathologiques



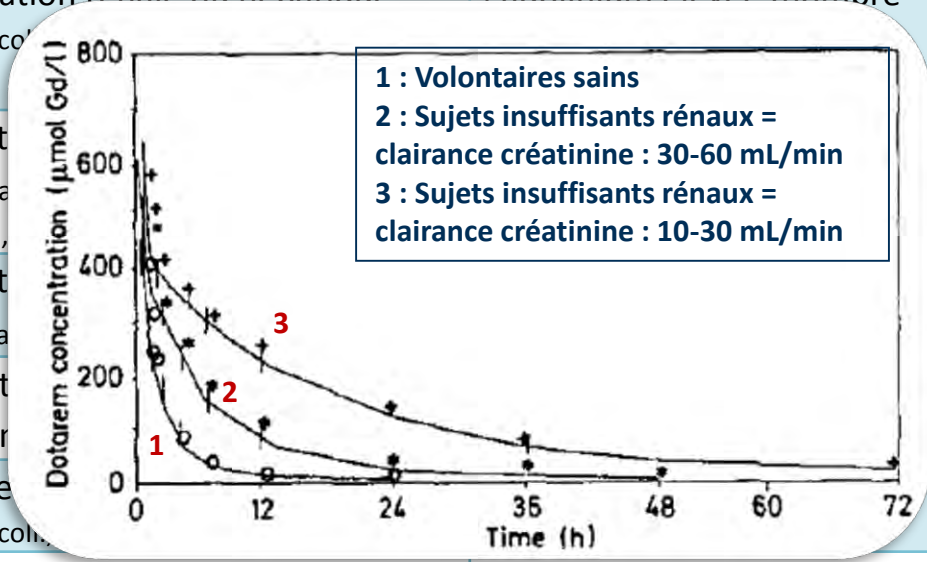
Girardi et coll., 2011

- Augmentation de la cellularité du derme (hypercellularité)
- Infiltration de cellules CD45RO+ CD34+
- Epaissement de l'épiderme et du derme
- Amas de fibres de collagènes désorganisées
- Métaplasie osseuse
- Augmentation de l'expression du marqueur profibrosant TGF β

→ Fibrose systémique néphrogénique

Facteurs associés

Cofacteurs associés à la F.S.N.	
Facteurs biologiques	Administration de produit
Insuffisance rénale sévère ou terminale (Abu-Alfa, 2011 ; Cowper, 2007) Dialyse (Sadowski et coll., 2007)	Administration d'un CG (Grobner, 2006 ; Marckmann et coll., 2006)
Transplantation rénale ou hépatique (Sadowski et coll.)	Dose cumulée de complexes de gadolinium élevée (nombre
Concentrat sérique (Ma Prince et coll.,	e
Concentrat sérique (Ma	ants
Événement concomitar	
Thrombose (Sadowski et coll.)	
Anomalies du métabolisme du fer (Swaminathan et coll., 2007)	(Chachuat et coll., 1992)



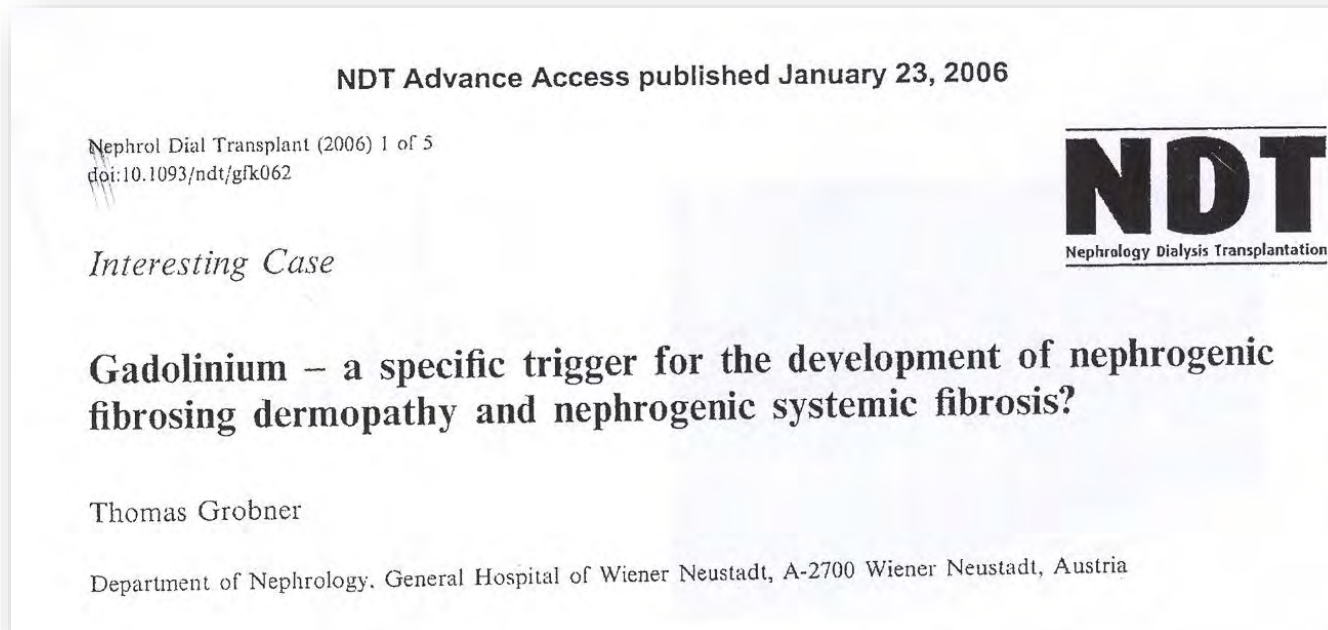
→ $T_{1/2\beta}$ des CGs prolongée dans l'insuffisance rénale



Comment tout a commencé ?

- En **Janvier 2006** : Suggestion d'un **lien** entre administration de **complexe de gadolinium** et la **fibrose systémique néphrogénique**

Grobner, 2006



- Publication de 5 cas de FSN chez des patients en insuffisance rénale terminale dialysés ayant reçu du gadodiamide
- **Confirmé** par de nombreux travaux et les Autorités de santé

→ Chélates de gadolinium et fibrose systémique néphrogénique

- ~ 1600 cas de FSN rapportés aux Autorités de santé américaines (Bennet et coll., 2012)
- 583 cas de FSN dits « purs » rapportés jusqu'en février 2009 (EMA, 2010)
- Cas dits « purs » associés à un CG (EMA, 2010) :

Nom commercial	Principe actif	EMA 2010 (583 cas « purs »)		Nombre d'administrations (millions) (à fév 2009)
		Nombre de cas	Pourcentage (%)	
Omniscan®	gadodiamide	438	75,1	47
OptiMARK®	gadoversétamide	7	1,2	0,8
Magnevist®	acide gadopentétique	135	23,2	95
MultiHance®	acide gadobénique	0	0	6
Gadovist®	gadobutrol	1	0,2	2,6
ProHance®	gadotéridol	1	0,2	12,3
Dotarem®	acide gadotérique	0	0	22,4

→ Recommandations des Autorités de santé européennes → quasi-disparition de nouveaux cas



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Classe de risque	DFG > 60 mL/min Fonction rénale normale	DFG 30-59 mL/min IR modérée	DFG < 30 mL/min IR sévère ou terminale	Vérification de la fonction rénale
Risque élevé : Gadoversétamide, gadodiamide et acide gadopentétique	Pas de recommandations	Précaution*	Contre-indication	obligatoire
Risque modéré : Gadofosveset, acide gadoxétique et acide gadobénique	Pas de recommandations	Pas de recommandations	Devrait être évité*	recommandée
Risque faible : Acide gadotérique, gadotéridol et gadobutrol	Pas de recommandations	Pas de recommandations	Précaution*	recommandée

* Dose diagnostique minimum ; délai de 7 jours minimum entre 2 administrations

→ Dépôts cutanés insolubles de patients souffrant de FSN

Fibroblastes

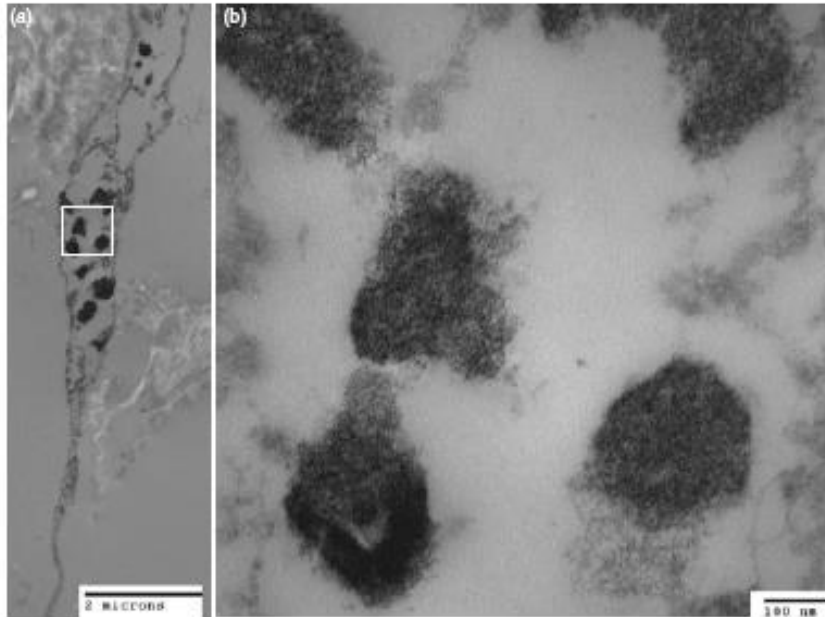


Fig. 9. TEM, thin section. (A) Demonstrates irregular dense deposits in cytoplasm of fibrocytes. The detail of area in box is shown in (B). Visualized deposits range from 100 to 400 nm, with formation also of larger aggregates.

Macrophages

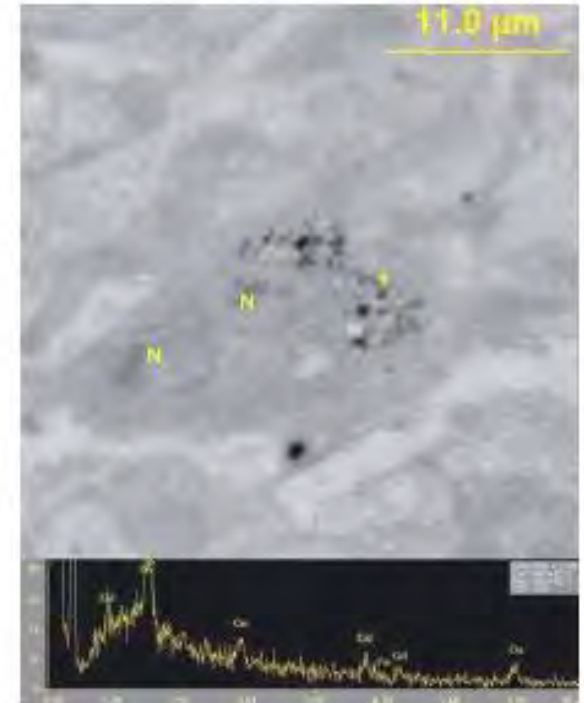
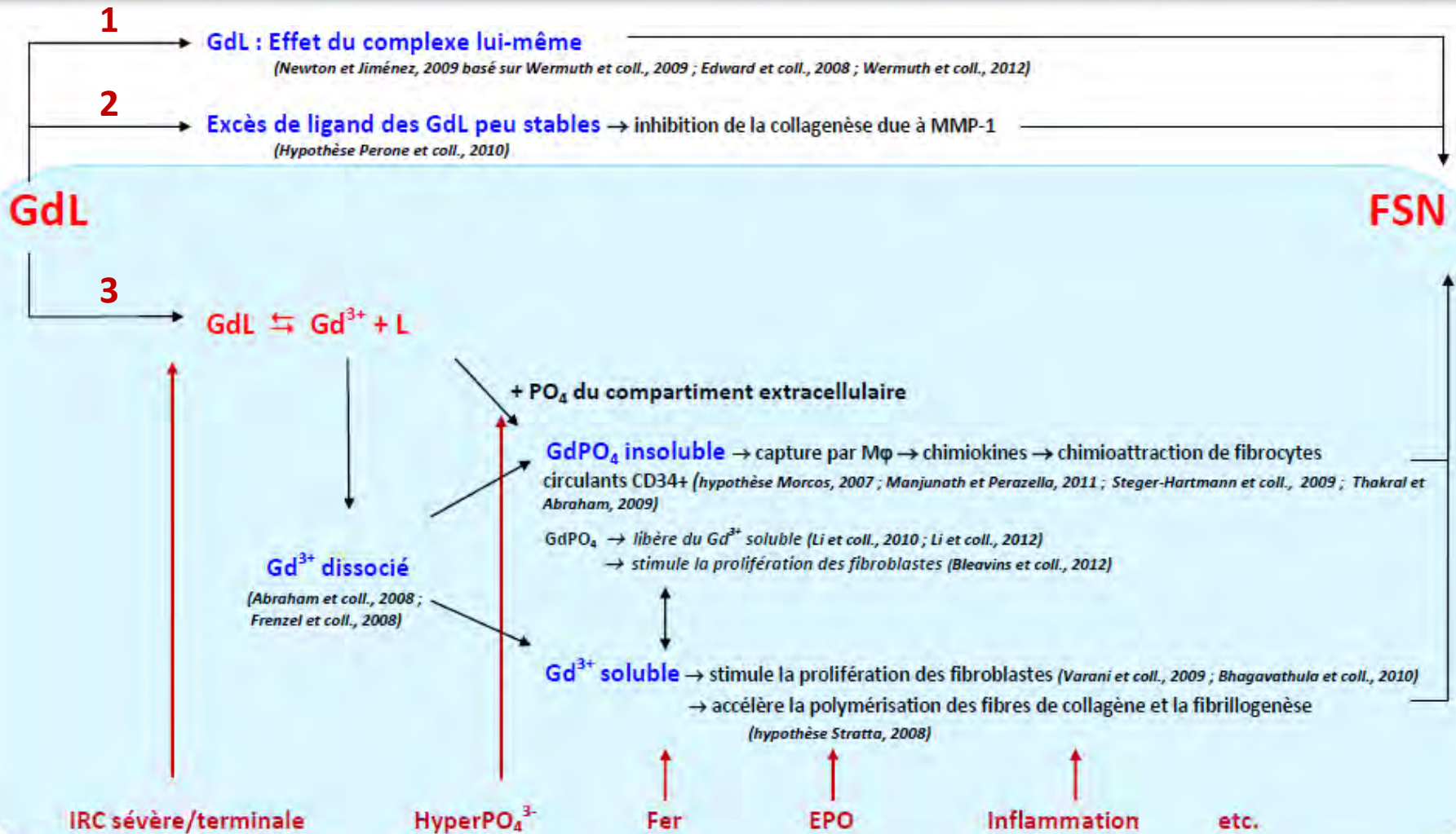


Fig. 10. SEM, backscattered electron image, semi-thin section. Shows cytoplasmic Gd deposits in multi-nucleated macrophage (N-nucleus). Gd is associated with P and Ca in these deposits as revealed by EDS spectrum of analyzed (+) feature.

→ Trois hypothèses concernant le mécanisme : approche structure-toxicité



→ Dissociation *in vivo* des CGs de faible stabilité chez le Rat insuffisant rénal

Comparative In Vivo Dissociation of Gadolinium Chelates in Renally Impaired Rats

A Relaxometry Study

Nathalie Fretellier, MS, Jean-Marc Idée, PharmD,* Anne Dencausse, PharmD,* Oussama Karroum, PhD,* Sylviane Guerret, PhD,† Nicolas Poveda, MS,* Gaëlle Jestin, BS,* Cécile Factor, PhD,* Isabelle Raynal, PhD,* Philippe Zamia, MS,* Marc Port, PhD,* and Claire Corot, PharmD**

TOXICOLOGICAL SCIENCES 131(1), 259–270 (2013)

doi:10.1093/toxsci/kfs274

Advance Access publication September 12, 2012

Nephrogenic Systemic Fibrosis-Like Effects of Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents in Rats with Adenine-Induced Renal Failure

Nathalie Fretellier,†‡ Nejma Bouzian,* Nadège Parmentier,* Patrick Bruneval,‡§ Gaëlle Jestin,* Cécile Factor,* Chantal Mandet,‡ Florence Daubiné,¶ France Massicot,† Olivier Laprévôte,†|| Claire Hollenbeck,* Marc Port,* Jean-Marc Idée,* and Claire Corot**

BJP British Journal of
Pharmacology

RESEARCH PAPER

Hyperphosphataemia sensitizes renally impaired rats to the profibrotic effects of gadodiamide

N Fretellier^{1,5}, JM Idée¹, P Bruneval^{2,7}, S Guerret³, F Daubiné⁴, G Jestin¹, C Factor¹, N Poveda¹, A Dencausse¹, F Massicot⁵, O Laprévôte^{5,6}, C Mandet⁷, N Bouzian¹, M Port¹ and C Corot¹

Correspondence

Nathalie Fretellier, Guerbet, Research Division, BP 57400, Roissy Charles de Gaulle Cedex, France. E-mail: nathalie.fretellier@guerbet-group.com

Keywords

nephrogenic systemic fibrosis; hyperphosphataemia; renal impairment; gadolinium chelates; relaxometry; gadolinium; magnetic resonance imaging; contrast agents

Received

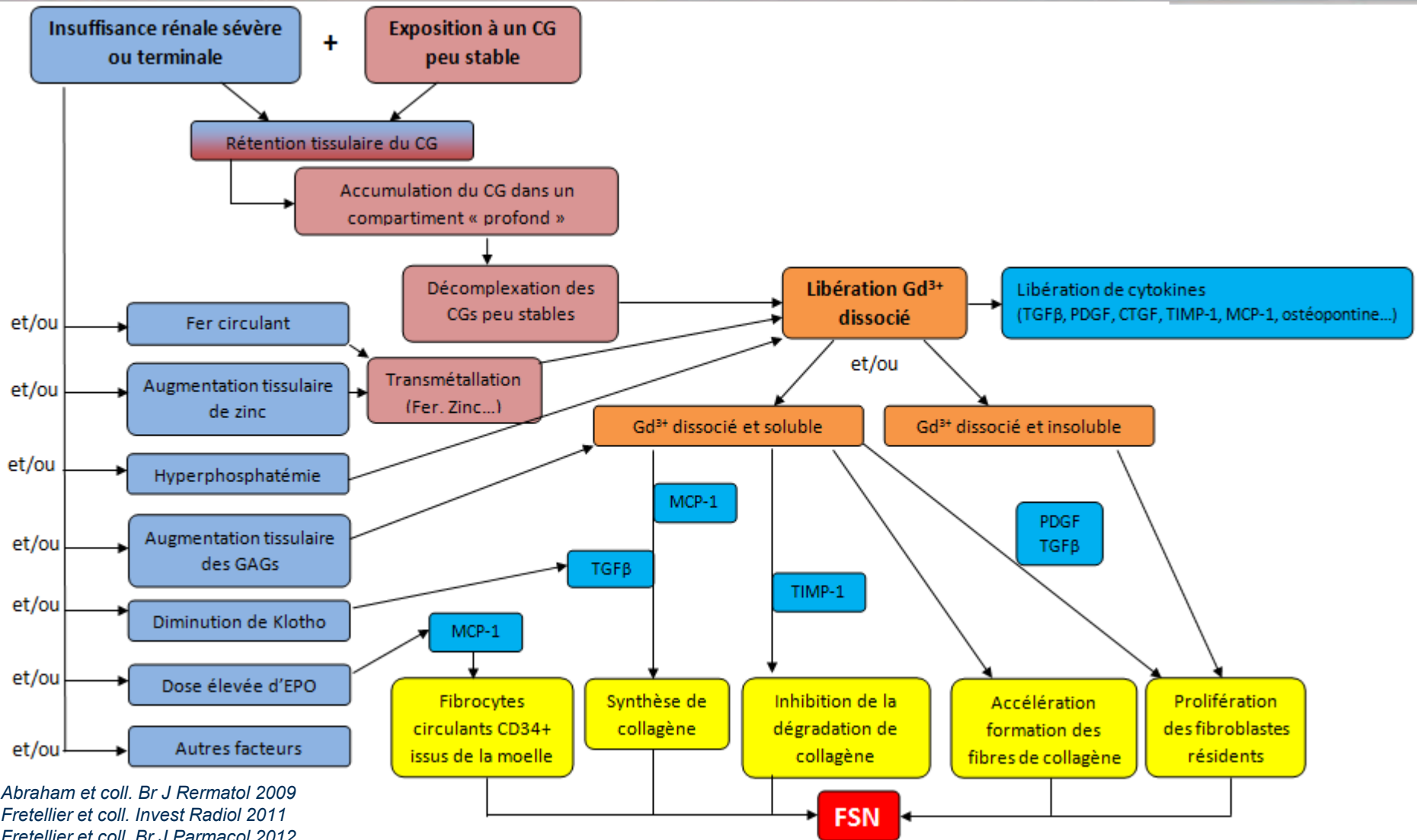
1 April 2011

Revised

22 May 2011

DOI:10.1111/j.1476-5383.2011.01585.x
www.bjppharmacol.org

→ Mécanisme de la FSN : Un lien probable avec la dissociation du chélate



Abraham et coll. Br J Dermatol 2009
 Fretellier et coll. Invest Radiol 2011
 Fretellier et coll. Br J Pharmacol 2012
 Haylor et coll. Radiology 2012
 Pietsch et coll. Invest Radiol 2009
 Steger-Hartmann Exp Toxicol Pathol 2009

→ Au-delà de la fibrose systémique néphrogénique

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 Material¹

Radiology

Purpose:

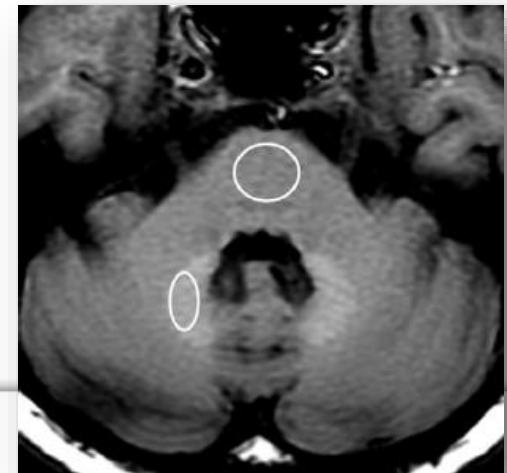
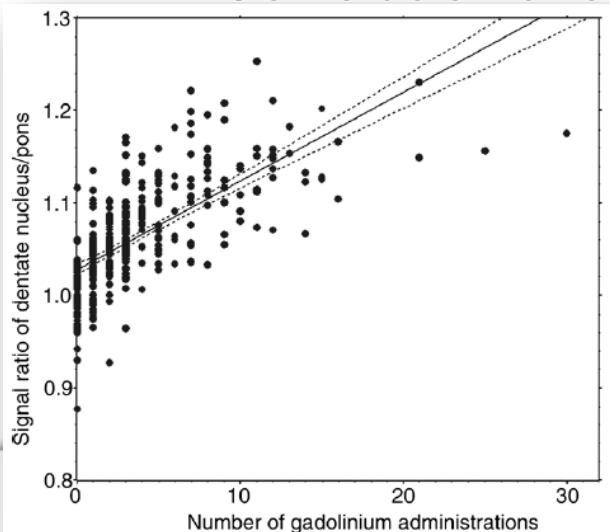
To explore any correlation between the number of previous gadolinium-based contrast material administrations and high signal intensity (SI) in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted magnetic resonance (MR) images.

Progressive Increase of T1 Signal Intensity of the Dentate Nucleus on Unenhanced Magnetic Resonance Images Is Associated With Cumulative Doses of Intravenously Administered Gadodiamide in Patients With Normal Renal Function, Suggesting Dechelation

Yuri Errante, MD, Vincenzo Cirimele, MD, Carlo Augusto Mallio, MD, Vincenzo Di Lazzaro, MD, Bruno Beomonte Zobel, MD, and Carlo Cosimo Quattrocchi, MD, PhD

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

- Etudes rétrospectives (patients avec fonction rénale normale)
- Hypersignal de deux structures cérébrales après IRM non injectée chez des patients
- Corrélation avec l'exposition préalable à un GC linéaire



→ En guise de conclusion

- Les chélates de gadolinium : essentiels à l'imagerie par résonance magnétique
- Jusqu'à 2006 : une tolérance d'excellente réputation
- 2006 : fibrose systémique néphrogénique
- Risque de FSN clairement associé à la structure moléculaire, et, au-delà, à la stabilité thermodynamique, chez les patients à risque (IR sévère ou terminale)
- Respect des recommandations des Autorités de Santé; traçabilité +++; contre-indication de certaines molécules en cas d'IR sévère ou terminale; évaluation de la fonction rénale...
- Toxicité du gadolinium → des conséquences majeures en matière de formulation pharmaceutique, de process industriel (impuretés de faible stabilité thermodynamique...) → aucune trace de Gd^{3+} libre ne peut être tolérée !
- Il nous semble essentiel que les agents de contraste RX et IRM apparaissent dans le programme des études de Pharmacie

A stylized world map in a light blue color, centered on the Atlantic Ocean, set against a dark blue background with horizontal and diagonal light blue stripes.

Merci de votre attention

ideej@guerbet-group.com

Guerbet | 
Contrast for Life