

Produits de contraste iodés

PLAN DU CHAPITRE

- Évolution des produits de contraste iodés
- Caractéristiques des produits de contraste iodés
 - Composition
 - Osmolarité et osmolalité
 - Viscosité
 - Teneur en iodé
 - Classification des produits de contraste iodés et leurs présentations
- Physique de l'atténuation des rayons X par contraste iodé
- Pharmacocinétique et distribution des produits de contraste iodés administrés par voie intraveineuse
 - Distribution
 - Métabolisme et élimination
- Facteurs qui déterminent le rehaussement des structures anatomiques
 - Étude vasculaire
 - Étude viscérale
 - Acquisitions multiphasiques et dynamiques
 - Technique d'injection en bolus fractionné
- Tomodensitométrie multiénergie et produits de contraste

« La connaissance s'acquiert par l'expérience, tout le reste n'est que de l'information. »

Albert Einstein

Les produits de contraste iodés (PCI) sont largement utilisés en radiologie en raison de leur apport diagnostique, de leur sécurité, de leur excrétion rapide et de leur facilité d'utilisation. L'utilisation des produits de contraste iso-osmolaires et de faible osmolarité a dépassé 4 milliards d'injections entre 1985 et fin 2024. Ils sont principalement utilisés en tomodensitométrie (TDM), en angiographie et en imagerie de l'appareil digestif et urinaire. Ils atténuent directement les rayons X dans les vaisseaux et les organes et cavités vascularisés.

Évolution des produits de contraste iodés

« L'histoire des produits de contraste est intimement liée à celle de la radiologie depuis ses débuts. »

Pr Jean-François Moreau

E. Haschek et O. Lindenthal réalisent la première angiographie en injectant un produit à base de mercure, de paraffine et de chaux dans les veines d'une main amputée un mois seulement après la découverte des rayons X en janvier 1896 à Vienne (Autriche).

En 1921, Jean-Athanase Sicard et Jacques Forestier réalisent la première myélographie pour une suspicion de tumeur médullaire en utilisant une huile iodée, le Lipiodol, inventée par Marcel Guerbet et Laurent Lafay en 1901.

En 1929, le premier produit iodé hydrosoluble, commercialisé sous le nom d'Urosélectan® par Schering AG (maintenant Bayer HealthCare), est utilisé en urographie intraveineuse. Entre 1929 et 1968, de nombreux produits iodés hydrosolubles hyperosmolaires sont créés.

Sensibilisé par les douleurs ressenties par ses patients au cours d'artériographies, le radiologue suédois Torsten Almén révolutionne la conception des produits de contraste iodé à destinée intravasculaire en développant à partir de 1968 le métrizamide, un produit de contraste monomère non ionique à faible osmolarité, au sein d'une petite société norvégienne dénommée Nyegaard & Co. Le métrizamide est commercialisé en 1974 sous le nom d'Amipaque® et il accompagne ainsi les premiers scanners vendus depuis 1972. L'iopamidol (Iopamiron®) est le premier monomère non ionique prêt à l'emploi, commercialisé par Bracco à partir de 1981. Suivent de nombreuses spécialités : l'iohexol (Omnipaque®) en 1982, l'iopromide (Ultravist®) en 1985, l'oversol (Optiray®) en 1989, l'ioméprol (Iomeron®) en 1994 ainsi que l'ibitridol (Xenetix®). L'iodixanol, seul dimère non ionique iso-osmolaire (Visipaque®), est commercialisé en 1993.

Les effets secondaires hypertoniques et chimiotoxiques sont considérablement réduits avec les produits de contraste non ioniques de faible osmolarité, condition préalable à l'utilisation en TDM et aux techniques interventionnelles endovasculaires.

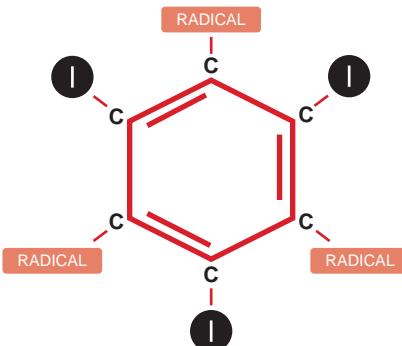


Figure 1.1. Organisation générale des produits de contraste : cycle benzénique avec trois atomes d'iode qui alternent avec trois chaînes latérales.

Source : Cobos Alonso J, Fontenla-Martínez C, Concepción Aramendia L, Bernabé García JM, Arenas-Jiménez JJ. Introduction to iodinated contrasts: Properties, intravenous administration and distribution throughout the body. Radiología 2024;66:S3-S14.

Caractéristiques des produits de contraste iodés

Composition

Les différentes molécules de PCI sont formées d'un cycle benzénique avec trois atomes d'iode qui alternent avec trois chaînes latérales, ce qui donne un médicament stable et un risque réduit de toxicité pouvant être provoquée par la libération d'iode (figures 1.1 et 1.2). Les radicaux associés aux trois atomes de carbone restants augmentent la solubilité de la molécule et facilitent son élimination. Selon leur composition, ces radicaux peuvent être associés ou non à des charges ioniques. Les molécules sont monomériques ou dimériques selon qu'elles ont un ou deux cycles benzéniques.

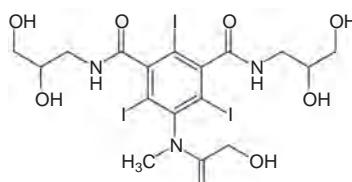
Les produits utilisés actuellement en injection vasculaire sont non ioniques, essentiellement des monomères et un dimère. Lors de la dilution, ils se dissocient sans produire de charges ioniques. Les radicaux sont de type hydroxyle, éther et/ou amide, qui interagissent avec les molécules d'eau pour augmenter l'hydrophilie.

Osmolarité et osmolalité

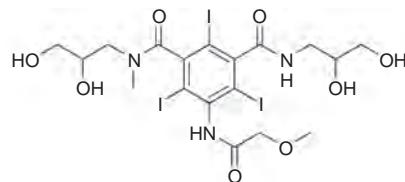
L'osmolarité est définie comme le nombre de particules osmotiquement actives par litre de solution (Osm/l) et l'osmolalité comme le nombre de particules osmotiquement actives par kilogramme de solvant pur (Osm/kg). L'osmolarité prend en compte le volume total de la solution, y compris le solvant et le soluté, tandis que l'osmolalité ne prend en compte que le poids du solvant, sans tenir compte du volume de la solution. On parle d'osmolalité (Osm/kg) dans les RCP car c'est la mesure chimique la plus stable lors des tests physiques pharmaceutiques, moins soumise aux variations d'environnement des mesures. L'osmolarité permet de mesurer la concentration des particules dans le sang ou dans les urines, ce qui impacte le patient. C'est une mesure plus biologique. En pratique, les deux termes sont souvent utilisés de manière interchangeable, car la différence entre eux est généralement négligeable pour les solutions diluées.

Cependant, pour les solutions concentrées, l'osmolalité peut être significativement différente de l'osmolarité.

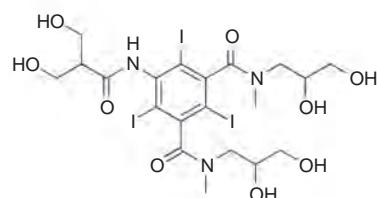
Les produits de contraste iodés sont classés en trois catégories : à osmolarité élevée (quatre à sept fois supérieure à l'osmolarité du sang, c'est-à-dire supérieure à 1 400 mOsm/l), à faible osmolarité (environ deux fois supérieure au niveau sanguin : 400 à 800 mOsm/l) et à iso-osmolarité (osmolarité similaire à celle du sang : 290 mOsm/l).



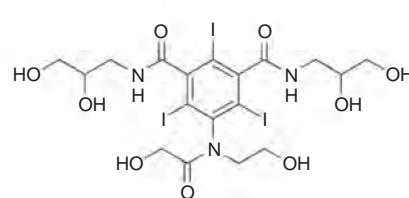
iobitridol



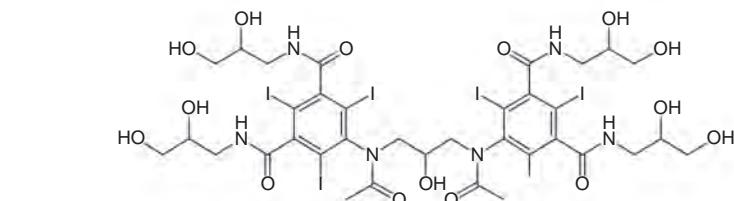
iopromide



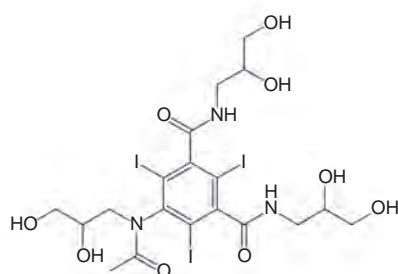
ioméprol



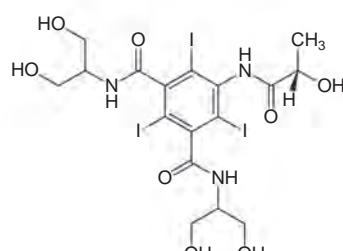
ioversol



iodixanol



iohexol



iopamidol

Figure 1.2. Formules chimiques des produits de contraste iodés.

Lorsque les PCI ioniques monomères se dissolvent, ils se dissocient en deux particules, ce qui entraîne une augmentation des particules en solution et donc de l'osmolarité. Compte tenu de leurs effets secondaires, l'usage des contrastes ioniques à osmolarité élevée est actuellement réservé aux contrastes entériques et intracavitaires.

L'osmolarité augmente avec la concentration en iodé, exprimée en milligrammes d'iodé par millilitre de solutés dans la solution, liée à l'augmentation du nombre de molécules par millilitre. Cependant, à concentration égale en iodé, elle peut être différente selon les molécules, variant ainsi pour une concentration de 350 mg d'iodé/ml de 618 à 915 mOsm/l.

Les dimères non ioniques produisent moins de particules en solution à concentration d'iodé égale que les monomères, ce qui leur permet d'atteindre l'iso-osmolarité grâce à l'ajout d'électrolytes.

Viscosité

La viscosité, résistance d'un fluide à la déformation, dépend de la taille de la molécule (viscosité plus élevée dans les dimères), de la concentration en iodé (plus la concentration est élevée, plus la viscosité est élevée), de la solubilité et de la température (la viscosité augmente lorsque la température diminue).

Une viscosité accrue entraîne un ralentissement de la microcirculation et du transit glomérulaire et tubulaire.

Teneur en iodé

La teneur en iodé est plus élevée par molécule dans les produits de contraste dimériques que dans les monomères.

Classification des produits de contraste iodés et leurs présentations

Le tableau 1.1 rappelle leurs caractéristiques principales.

La concentration des PCI peut varier de 150 à 400 mg d'iodé/ml. Il existe également différentes formes de présentation, notamment des conditionnements unipatient de 10 à 200 ml et multipatients généralement de 200 à 500 ml, en flacon de verre ou en propylène ainsi que sous forme de seringues préremplies. Les présentations et conditionnements peuvent varier selon les pays.

Le Lipiodol, produit de contraste iodé liposoluble utilisé historiquement en bronchographie, hystérosalpingographie et myélographie, reste utilisé dans le diagnostic des lésions hépatiques (diagnostic par voie artérielle hépatique sélective de l'extension hépatique des lésions malignes hépatiques ou non) et dans l'embolisation chirurgicale, en association avec des colles chirurgicales lors d'embolisations vasculaires, et, plus rarement, en lymphographie.

Tableau 1.1. Caractéristiques principales des produits de contraste iodés.

			Concentration iodée (mg d'iode/ml)	Osmolalité (mOsm/kg)
Monomères non ioniques				
iopromide	Ultravist®	Bayer Healthcare	150 ; 240 ; 300 ; 370	328 ; 483 ; 607 ; 774
iohexol	Omnipaque®	GE Healthcare	180 ; 240 ; 300 ; 350	408 ; 520 ; 672 ; 844
iopamidol	lopamiron®	Bracco	200 ; 250 ; 300 ; 370	413 ; 524 ; 626 ; 796
ioméprol	lomeron®	Bracco	150 ; 250 ; 300 ; 350 ; 400	301 ; 435 ; 521 ; 618 ; 726
ioversol	Optiray®	Guerbet	240 ; 300 ; 320 ; 350	502 ; 651 ; 702 ; 792
iobitridol	Xenetix®	Guerbet	250 ; 300 ; 350	585 ; 695 ; 915
Dimères non ioniques				
iodixanol	Visipaque®	GE healthcare	270 ; 320	290 ; 290

Physique de l'atténuation des rayons X par contraste iodé

En tomodensitométrie, l'atténuation du faisceau de rayons X lorsqu'il traverse les tissus cibles est mesurée en comparant la quantité de rayonnement émis à celle reçue par les détecteurs. Cette atténuation va varier selon les tissus traversés.

Sur les scanners monoénergétiques, une différence de potentiel de 70 à 120 kVp est utilisée, générant un faisceau de rayonnement de freinage *Bremsstrahlung* avec un spectre continu d'énergies de 0 à 120 keV (figure 1.3), qui interagit avec le matériau qu'il traverse. Les deux principales interactions qui se produisent dans cette gamme d'énergie sont l'effet photoélectrique et la diffusion Compton (figure 1.4).

L'effet photoélectrique résulte de l'interaction du photon avec un électron dans les couches les plus internes ayant l'énergie de liaison la plus élevée. La couche K est la plus étroitement liée au noyau. Le photon est absorbé et l'électron est libéré. Pour que cette interaction se produise, l'énergie du photon doit être supérieure à l'énergie de liaison de la couche électronique au noyau. La probabilité de cet effet augmente avec des valeurs de keV légèrement supérieures à l'énergie de liaison de la couche K, appelée « bord-K » (K-edge). Cette énergie de liaison varie pour chaque élément et augmente avec un numéro atomique (Z) plus élevé. Plus la densité des éléments à Z élevé est élevée, plus l'effet photoélectrique est susceptible de se produire.

La diffusion Compton se produit lorsque les électrons les plus externes et quasi libres interagissent. Dans ce phénomène, le photon incident change de direction et donne une partie de son énergie à l'électron.

L'absorption des rayons X par l'iode est maximale aux environs de 33,2 keV avec l'effet photoélectrique (figure 1.5). Pour s'en approcher, les kVp doivent être diminués le plus possible : soit vers 70 à 80 kVp avec les scanners monoénergétiques, soit avec des images monoénergétiques virtuelles à faible énergie (40 keV) dans les scanners multiénergé-

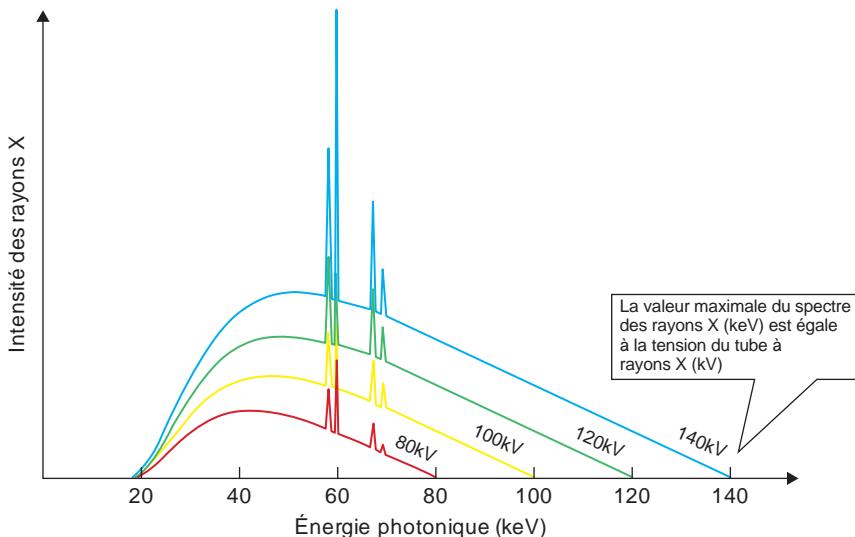


Figure 1.3. Le spectre des rayons X varie en fonction de la tension du tube.

Source : Tatsugami F, Higaki T, Nakamura Y, Honda Y, Awai K. Dual-energy CT: minimal essentials for radiologists. Jpn J Radiol 2022;40(6):547–59.

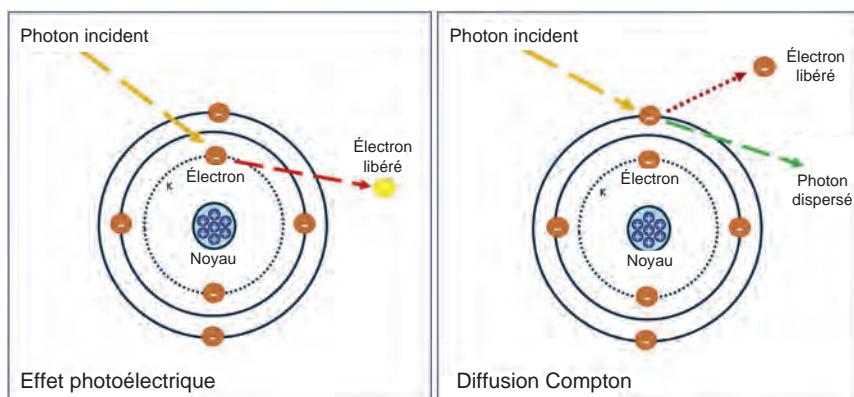


Figure 1.4. Effet photoélectrique et diffusion Compton.

Source : Cobos Alonso J, Fontenla-Martínez C, Concepción Aramendia L, Bernabé García JM, Arenas-Jiménez JJ. Introduction to iodinated contrasts: Properties, intravenous administration and distribution throughout the body. Radiología 2024;66:S3–S14.

tiques avec la technologie spectrale ou par comptage photonique. Inversement, cet effet diminue à mesure que le kilovoltage augmente (140 à 200 kVp) et l'atténuation des rayons X par l'iode est alors moindre (figure 1.6).



Remarque

L'optimisation de l'utilisation des PCI commence par l'optimisation des protocoles TDM.

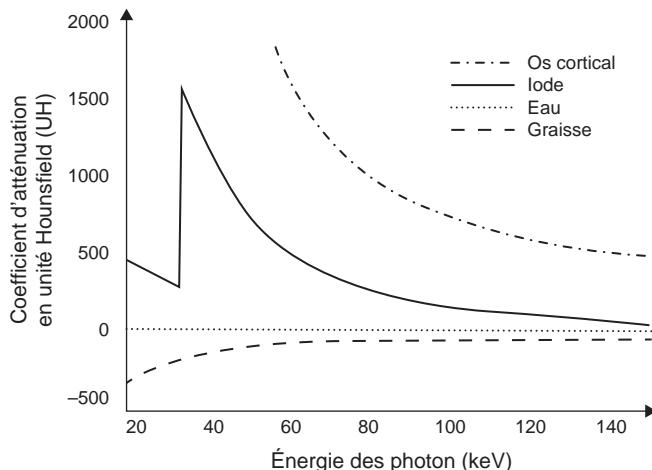


Figure 1.5. Absorption des rayons X par l'iode maximale aux environs de 33,2 kEv avec l'effet photoélectrique.

Source : Tatsugami F, Higaki T, Nakamura Y, Honda Y, Awai K. Dual-energy CT: minimal essentials for radiologists. Jpn J Radiol 2022;40(6):547–59.

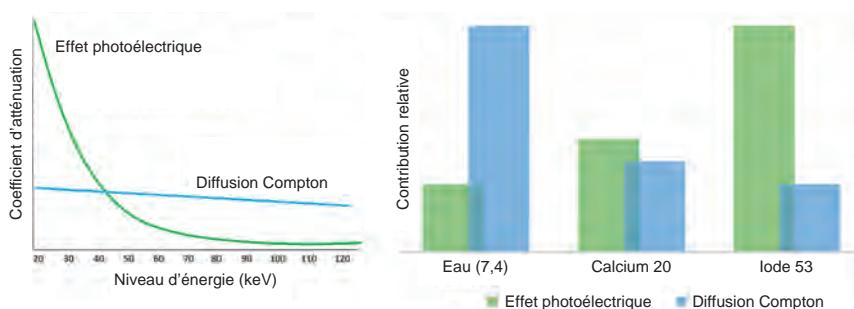


Figure 1.6. Comparaison entre l'effet photoélectrique et Compton sur des composants de numéro atomique différent en fonction du niveau d'énergie (en keV).

Source : Villanueva Campos A, Canales Lachén E, Suevos Ballesteros C, Alarcón Rodríguez J. Multi-energy CT and iodinated contrast. Radiología (Engl Ed) 2024;66(2):S29–S35.

Pharmacocinétique et distribution des produits de contraste iodés administrés par voie intraveineuse

Le rehaussement est l'augmentation de l'atténuation (en unités Hounsfield, UH) d'une structure par rapport à l'examen sans injection. Cette augmentation est directement liée à la concentration plasmatique et tissulaire du contraste iodé.

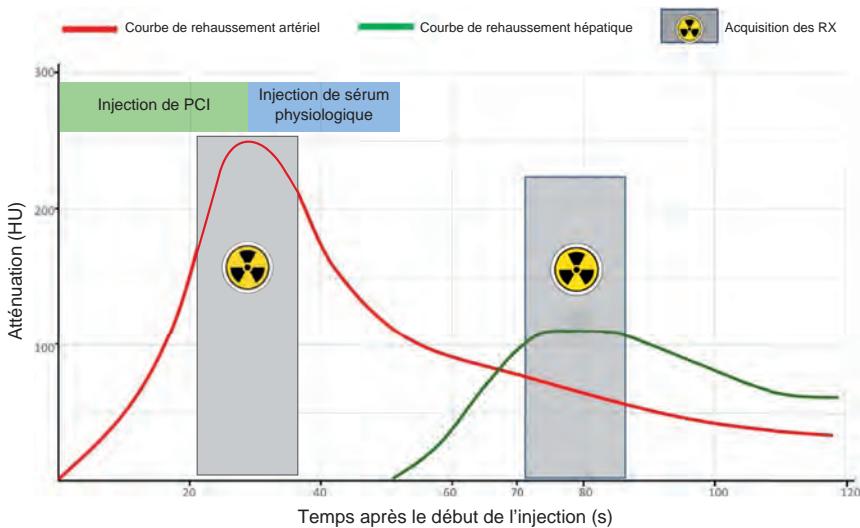


Figure 1.7. Courbes de rehaussement artériel (rouge) et hépatique (vert) après administration d'un produit de contraste iodé avec un protocole en bolus unique. Les rectangles gris représentent les moments d'acquisition de l'image au temps artériel et portal.

Adapté de Arenas-Jiménez JJ, Bernabé García JM, Fernández Suárez G, Calvo Blanco J. Optimising the use of iodinated contrast agents in CT scans: Vascular, visceral, multiphasic and split-bolus examinations. Radiología (Engl Ed) 2024;66(2):S15–S28.

Distribution

La voie intraveineuse intravasculaire est la plus courante. Le PCI passe dans le flux veineux périphérique puis dans les cavités cardiaques droites, la circulation pulmonaire, avant de revenir vers les cavités cardiaques gauches, puis vers les organes et les tissus, et de nouveau dans le flux veineux.

Tous les PCI disponibles ont une pharmacocinétique similaire. Ces petites molécules à distribution extracellulaire ont un taux négligeable de liaison aux protéines (1 à 3 %), ce qui leur donne une grande capacité de diffusion dans l'espace interstitiel.

Après administration intraveineuse, on décrit deux étapes (figure 1.7) :

- **phase de distribution** : la concentration plasmatique de PCI atteint son maximum juste après l'injection. Le PCI diffuse ensuite rapidement dans l'espace interstitiel des différents tissus et organes. La concentration plasmatique diminue ensuite fortement jusqu'à atteindre l'équilibre entre les concentrations plasmatique et interstitielle quelques minutes après l'injection. Cette distribution n'est pas homogène et dépend de facteurs tels que la perfusion, la microvascularisation, le volume de l'organe et la composition tissulaire. Les organes centraux (rein, rate, foie), vascularisés et bien perfusés, sont fortement opacifiés dès le premier passage, et les tissus périphériques moins bien perfusés (muscles, tissus adipeux ou os) plus faiblement ;

■ **phase d'élimination** : après avoir atteint l'équilibre des concentrations plasmatique et interstitielle, le PCI commence à être éliminé par filtration glomérulaire de manière uniforme, plus lentement.

Facteurs influençant la distribution

Trois phénomènes vont influer sur la distribution intraveineuse du PCI :

■ dilution : au fur et à mesure de sa progression, le PCI se dilue dans le sang, ce qui réduit l'opacification des sites éloignés du site d'injection ;

■ phénomène de recirculation : les voies circulatoires sont multiples et différentes. Certains organes se rehaussent plus tôt en raison d'une plus grande vascularisation (comme la rate) et/ou d'une proximité avec le site d'injection, et contribuent plus tôt au passage du produit de contraste dans le système veineux. Le temps de transit moyen pour la recirculation est de 15 à 40 s. Le phénomène de recirculation peut contribuer à renforcer le rehaussement en contraste d'un organe ; il dépendra de la durée de l'injection ;

■ perturbation hémodynamique : le débit d'injection accélère le flux intrinsèquement plus lent du sang veineux périphérique, réduisant la durée de passage du bolus.

Ces phénomènes affectent principalement les études vasculaires avec un débit d'injection élevé (3 à 5 ml/s). Lors d'injections courtes (jusqu'à 15 s), le pic de rehaussement aortique sera peu affecté par la contribution du PCI recirculant. Si l'injection est plus longue, le rehaussement initial est rapide, suivi d'une augmentation progressive jusqu'au pic et une diminution progressive.

Métabolisme et élimination

Les PCI ne sont pas métabolisés et, chez les sujets sains, ils sont éliminés par excréition rénale via la filtration glomérulaire, sans réabsorption tubulaire significative. La voie extrarénale est insignifiante, mais peut atteindre jusqu'à 20 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale, habituellement par les voies biliaires, mais aussi par les voies intestinales ou transmuqueuses et, dans une bien moindre mesure, par la salive, la sueur et les larmes (élimination vicariante). Du produit de contraste peut être vu dans la vésicule biliaire sur des examens TDM réalisés quelques heures après une injection de PCI.

Les molécules ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique intacte, mais peuvent traverser la barrière placentaire et diffuser dans le liquide cérébrospinal (LCS).

Facteurs qui déterminent le rehaussement des structures anatomiques

Le PCI est administré en TDM pour délimiter les structures anatomiques et détecter des pathologies grâce aux différences d'atténuation obtenues par la distribution du PCI. Le rehaussement lié au PCI en TDM est affecté par de nombreux facteurs qui dépendent du patient, du PCI et de l'équipement utilisé.

Selon les indications, il est nécessaire d'obtenir une phase vasculaire, une phase parenchymateuse ou viscérale, les deux, ou encore d'évaluer le rehaussement viscéral à

différents temps notamment tardif (lésion hépatique) ou un rehaussement excrétoire (uroscanner).

La capacité d'atténuation des RX du PCI dépend de la quantité d'iode injectée par seconde pour les examens vasculaires et de la quantité d'iode totale, liée à la concentration et au volume injecté, pour les examens viscéraux.

Étude vasculaire

Le débit ou taux d'administration d'iode (DAI) est l'élément essentiel. C'est la quantité d'iode délivrée par seconde, définie par le débit du PCI en millilitres par seconde (ml/s) et la concentration d'iode du PCI (C), exprimée en milligrammes d'iode par millilitre (mg d'iode/ml). Le DAI permet de calculer le débit volumique du PCI (D) qui correspond au débit d'administration de l'iode divisé par la concentration du PCI.

$$\text{DAI}(\text{mg Iode / s}) = \text{C}(\text{mg d'Iode / ml}) \times \text{D}(\text{ml / s})$$

$$\text{D}(\text{ml / s}) = \frac{\text{DAI}(\text{mg Iode / s})}{\text{C}(\text{mg d'Iode / ml})}$$

Optimisation du rehaussement dans les études de tomodensitométrie vasculaire

Les radiologues et les techniciens en imagerie doivent parfaitement connaître les capacités techniques du scanner utilisé et adapter les protocoles d'injection de contraste en conséquence pour réduire les doses d'iode et de RX. Avec un mauvais protocole, du PCI peut être encore injecté alors que l'acquisition est terminée ou une acquisition réalisée alors que le PCI n'est pas encore arrivé (angioscanner des membres inférieurs, par exemple).

Le délai et le temps d'acquisition varient en fonction du scanner, de même que la possibilité d'obtenir en routine pour la plupart des patients des examens abdominaux à 80 voire 70 kV de bonne qualité — en particulier grâce à la puissance des tubes fournissant un milliampérage suffisant à bas kV, aux reconstructions itératives et à l'apprentissage profond pour réduire le bruit.

Les protocoles doivent toujours être personnalisés, en les adaptant à l'examen, au patient et à la machine utilisée.

Une injection avec un débit d'administration d'iode par seconde élevé entraîne une augmentation rapide de l'atténuation vasculaire, qui est suivie d'une diminution tout aussi rapide dans le cas d'une injection de courte durée (figure 1.8). L'acquisition au cours d'une angio-TDM doit coïncider avec le moment de la plus grande atténuation dans le vaisseau souhaité. L'étude doit commencer le plus près possible du pic, le niveau d'atténuation vasculaire maintenu tout au long de l'examen et pendant toute la durée de l'acquisition, ce qui détermine le délai entre le début de l'examen et l'atteinte du pic et la durée d'injection avec une marge de sécurité en fonction de la direction du flux dans la zone étudiée, de l'étendue et de la durée de l'examen. L'optimisation du délai

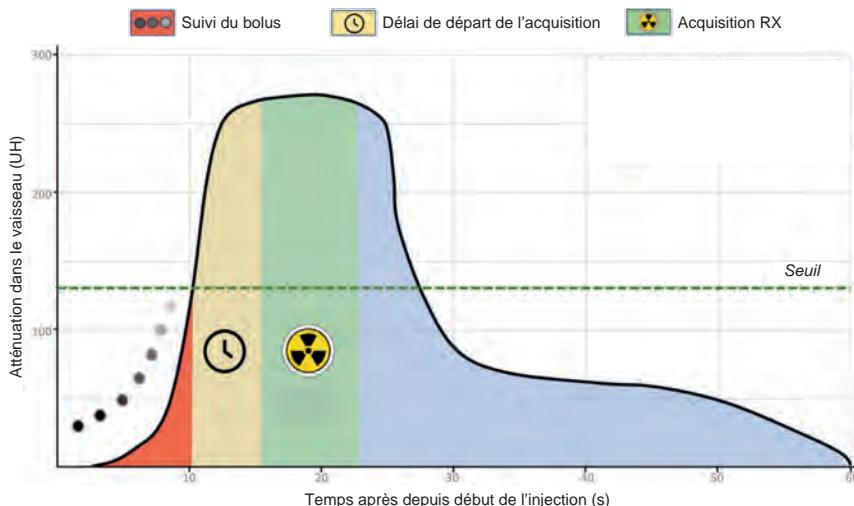


Figure 1.8. Courbe d'atténuation dans un vaisseau lors d'une injection de PCI à débit élevé lors d'un angioscanner.

La première phase correspond au suivi du bolus dans la zone d'intérêt déterminée (en rouge).

Lorsque le seuil prédéfini est atteint (ligne verte en pointillés), le décompte du temps de retard pour le début de l'acquisition commence (en jaune). L'acquisition du scanner commence ensuite (en vert), qui doit coïncider avec les valeurs de plus grande atténuation dans le vaisseau d'intérêt.

Source : Arenas-Jiménez JJ, Bernabé García JM, Fernández Suárez G, Calvo Blanco J. Optimising the use of iodinated contrast agents in CT scans : Vascular, visceral, multiphasic and split-bolus examinations. Radiología (Engl Ed) 2024;66(2):S15–S28.

Tableau 1.2. Débit d'administration de l'iode selon le kilovoltage.

	80 kV	100 kV	120 kV
Angio-TDM	0,8 à 1,0 g l/s	1,0 à 1,3 g l/s	1,2 à 1,6 g l/s
Coro-TDM	1,3 g l/s	1,6 g l/s	2 g l/s

d'acquisition et de la durée d'acquisition en fonction de la durée du plateau permet d'optimiser la durée de l'injection et donc la dose si l'examen n'est que vasculaire.

Le choix du débit d'administration d'iode dépend du vaisseau étudié, étant plus élevé pour les artères coronaires et plus bas pour l'aorte et ses branches ou les artères pulmonaires. Il est ensuite adapté aux kV utilisés pour l'acquisition, pouvant être réduit avec des kV bas (tableau 1.2).

Une valeur d'atténuation de 300 UH est adaptée à l'étude d'un vaisseau, quelle que soit sa localisation (figure 1.9). Ces valeurs de référence sont à ajuster en fonction des scanners utilisés, des patients et des indications.

Différents éléments vont intervenir pour établir le protocole.