

# Produits de contraste pendant la grossesse ou l'allaitement



Pierre Agneessens- 27 avril 2019



# Objectif de la présentation

- ✓ Baliser l'utilisation des différents agents de contraste iodés et à base de gadolinium chez la femme enceinte et durant l'allaitement
  - ✓ En se basant sur le contenu de la littérature scientifique
  - ✓ En se penchant sur les propriétés physico-chimiques/ pharmacocinétiques des agents de contraste
  - ✓ En suivant le principe ALARA (As Low as Reasonably Achievable)
- Élaborer une sorte de rationnel pour l'utilisation des produits de contraste dans ces deux cas de figure

# Quelques notions pour guider la réflexion

- Propriétés physico-chimiques des produits de contraste
- Principe ALARA

# Propriétés physico-chimiques des produits de contraste

Passage transmembranaire par diffusion passive (passage au travers de la barrière placentaire par exemple) :

- Petites molécules
- Peu polaires, non chargées
- Plutôt lipophiles

Ne pas oublier :

- Transport facilité
- Transport actif
- Autres mécanismes ...

## *Règles de Lipinski ou Règles des 5 :*

- Pas plus de 5 donneurs de pont H
- Pas plus de 10 receveurs de pont H
- Poids moléculaire  $\leq$  500 Daltons
- Log P (coefficient de partage) inférieur à 5

Solubilité

Stabilité (types/ nombres de liaisons, conformation tridimensionnelle etc.)

# Principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable)



Compte tenu du contexte particulier que représente l'utilisation de médicaments/de l'imagerie lors de la grossesse et l'allaitement (risques pour le développement, manque d'études, pas toujours d'indications pédiatriques etc.) la prudence est de mise.

- Besoin d'imagerie pour le diagnostic ?
  - Peut-on retarder l'examen ?
  - Peut-on privilégier une technique d'imagerie sans rayonnements ionisants ?
  - Peut-on adapter le protocole (diminution des doses) ?
  - Le produits de contraste est-il indispensable dans le cas en question ?
- Minimiser les risques en adaptant doses, fréquence, conditions etc. Balance bénéfices/risques à évaluer au cas par cas.

# CT et IRM chez la femme enceinte

## ➤ CT (Computed Tomography)

Exposition aux rayons X :

- ✓ Effets déterministes
- ✓ Effets stochastiques
- ✓ Sur base d'études, l'American College of Radiology (ACR) a déterminé un seuil en dessous duquel les risques théoriques sont peu probables
- ✓ La plupart des examens exposent le fœtus à des doses (très) inférieures à ce seuil (fortes variations en fonction du type d'examen, de la zone à visualiser)
- ✓ Stratégie de réduction de la dose (CT pelvis, abdomen)
- ✓ Le bénéfice de l'examen doit surpasser ses risques

## ➤ IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

- ✓ N'utilise pas de rayons ionisants → à privilégier chez la femme enceinte quand elle constitue une alternative aux méthodes d'imagerie qui utilisent ces rayons
- ✓ Risques potentiels liés à l'effet thermique induit par le champs magnétique et au bruit produit lors de l'examen
- ✓ Ces risques sont difficiles à objectiver mais doivent tout de même inciter à une certaine prudence

# Produits de contraste iodés

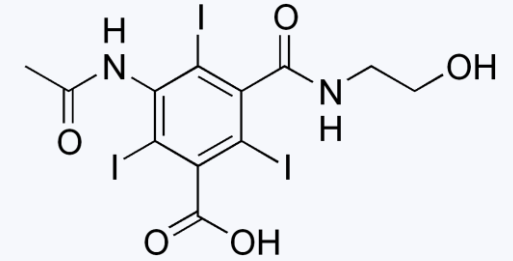
- L'iode possède un numéro atomique élevé (53) → permet la création d'un contraste avec les tissus qui absorbent peu les rayons X
- 3 catégories commercialisées en Belgique:
  - (Les esters iodés pour lymphographie)
  - (Les produits de contraste iodés hydrosolubles de haute osmolalité)
  - **Les produits de contraste iodés hydrosolubles de faible osmolalité**
- Les deux premières catégories seront survolées uniquement pour information car elles sont moins pertinentes pour le sujet du jour
- Pour la suite de la présentation, les données porteront essentiellement sur la troisième catégorie qui comprend les produits de contraste iodés hydrosolubles de faible osmolalité

# Esters iodés pour lymphographie- Lipiodol ultra-fluide®

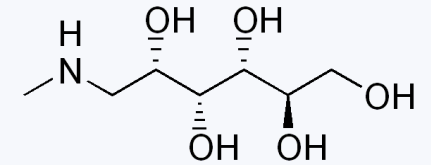
- Obtenus par l'iodation des esters d'acide gras contenus dans l'huile d'œillette
- Elimination du produit quelques jours à plusieurs mois !
- Comme les acides gras, ils traversent la barrière placentaire
- Exposition fœtale au produit
  - Majoration du passage placentaire de l'iode
  - Interférences avec la fonction thyroïdienne du fœtus
  - Les études toxicologiques chez l'animal n'ont pas mis en évidence de génotoxicité ou de problèmes dans les fonctions de reproduction ou de développement
  - Données limitées chez la femme enceinte
  - Déconseillé lors de la grossesse
- Excrétion importante dans le lait maternel
  - Recommandation d'interrompre l'allaitement lors du «traitement» par le Lipiodol ultra-fluide®



# Produits de contraste iodés de haute osmolalité- Telebrix<sup>®</sup>



- Ratio molécules en solution/ atomes d'iode moins élevé → osmolalité plus élevée
- Telebrix<sup>®</sup> est utilisé en tant qu'agent de contraste pour l'hystérosalpingographie



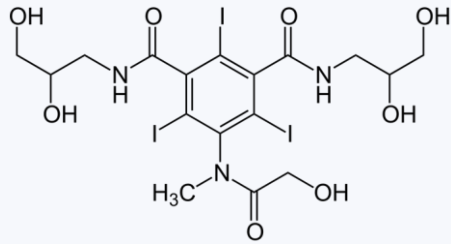
- Cet examen est contre indiqué chez la femme enceinte (ou suspectée de l'être) → pas d'usage pour cette population
- Le passage dans le lait maternel est faible + faible résorption par voie orale (au total < 0,01% de la dose injectée à la mère est absorbée par l'enfant) → peut être utilisé chez la femme allaitante
- Une interruption temporaire (4 à 24h) de l'allaitement ne semble pas nécessaire

# Produits de contraste iodés de faible osmolalité

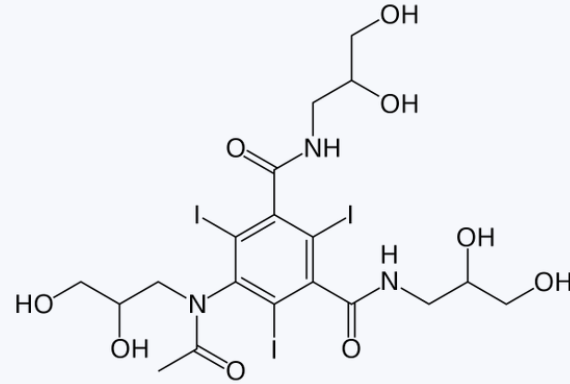
Iomeron® Omnipaque® Optiject® Optiray® Ultravist® Xenetix® Visipaque®

- Ratio molécules en solution/ atomes d'iode élevé
- Éliminés sous forme inchangée dans les urines
- T1/2 courte (~2h), élimination quasi-totale après 24h
- Passe en partie la barrière placentaire
- Peu d'études/données chez la femme enceinte et allaitante mais pas de génotoxicité ou altération du développement foetal chez l'animal (catégorie B selon la FDA)
- Utiliser avec prudence, en cas de réelle nécessité
- Le passage dans le lait maternel est faible + faible résorption par voie orale chez l'enfant (<0,01% de la dose administrée à la mère)
- L'interruption temporaire de l'allaitement n'est pas recommandée (envisageable en cas d'inquiétude)
- (Remarque : l'hystérosalpingographie est une des indications de certains de ces agents de contraste iodés hydrosolubles de faible osmolalité. Etant donné que cet examen est formellement contre-indiqué chez la femme (potentiellement) enceinte, il est impératif de ne pas tenir compte de cette indication chez les femmes (potentiellement) enceintes)

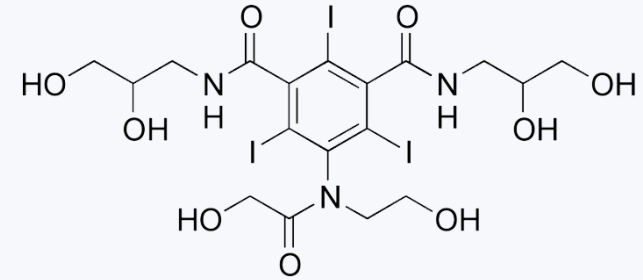
# Produits de contraste iodés de faible osmolalité



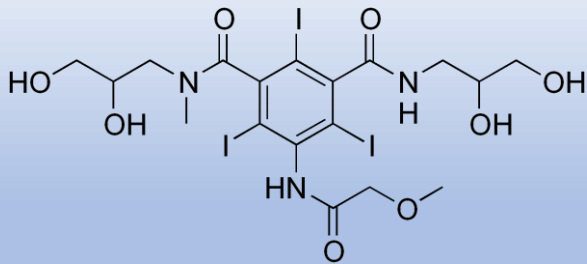
Ioméprol (Iomeron®)



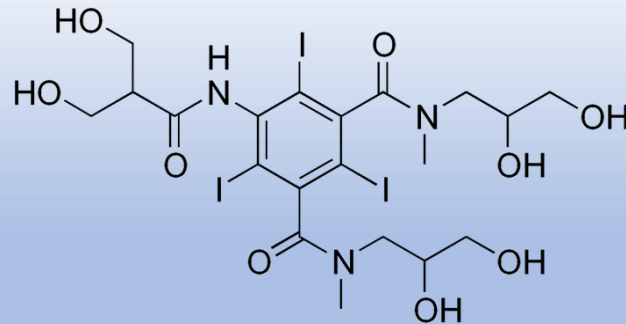
Iohexol (Omnipaque®)



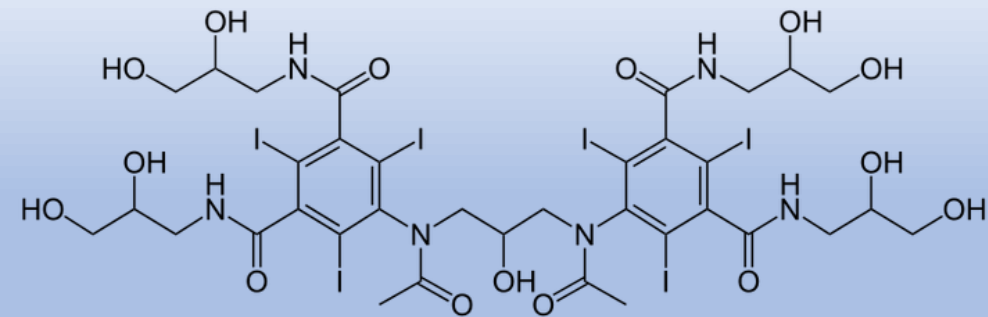
Ioversol (Optiject® Optiray®)



Iopromide (Ultravist®)



Iobitridol (Xenetix®)



Iodixanol (Visipaque®)

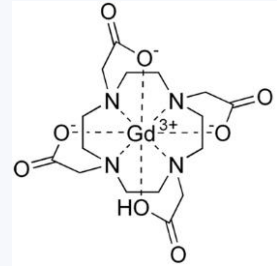
# Produits de contraste à base de gadolinium

- Produits de contraste utilisés en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pour leurs propriétés magnétiques
- Le gadolinium (toxique) est associé à un agent chélatant
- Chélateurs linéaires vs macrocycliques

Types de chélateur	Nom de la spécialité
Linéaires	MultiHance <sup>®</sup> , Primovist <sup>®</sup>
Macrocycliques	Artirem <sup>®</sup> , Clariscan <sup>®</sup> , Dotarem <sup>®</sup> , Gadovist <sup>®</sup> , ProHance <sup>®</sup>

- Privilégier les chélateurs macrocycliques car meilleure stabilité (↘ risques de déchélation ou de transmétallation)

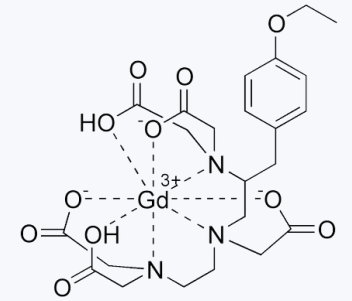
# Produits de contraste à base de gadolinium-chélateurs macrocycliques



- Peu d'études chez la femme enceinte
  - Pharmacocinétique: peu de liaison aux protéines plasmatiques, distribution dans le liquide extracellulaire, peu d'excrétion dans le lait maternel (+peu résorbé par le TGI du nouveau né), élimination sous forme inchangée dans les urines, T1/2 ~ 1h30
  - Toxicité sur la reproduction dans des études chez l'animal à doses très élevées par rapport aux doses thérapeutiques → classés dans la catégorie C par la FDA. Des études rétrospectives chez la femme enceinte n'ont pas montré de toxicité pour le fœtus
- Utilisation lors de la grossesse seulement en cas de nécessité absolue, aucun effet attendu (dose absorbée= 0, 0004% de la dose administrée chez la mère) chez l'enfant lors d'une utilisation chez la femme allaitante (une interruption d'allaitement temporaire peut être décidée en cas d'inquiétude de la mère)

# Produits de contraste à base de gadolinium-chélateurs linéaires

- Peu d'études chez la femme enceinte
  - Particularité : les deux chélateurs linéaires disponibles en Belgique sont dit « hépatosélectifs », l'ajout d'un cycle aromatique au chélateur favorise leur élimination biliaire + effet pince
  - Pharmacocinétique: liaison aux protéines plasmatiques, distribution dans le liquide extracellulaire, peu d'excrétion dans le lait maternel (+ peu de résorbé par le TGI du nouveau né), élimination sous forme inchangée dans les urines+ élimination par la voie hépato-biliaire, T1/2
  - Toxicité sur la reproduction dans des études chez l'animal à doses très élevées par rapport aux doses thérapeutiques → classés dans la catégorie C par la FDA. Des études rétrospectives chez la femme enceinte n'ont pas montré de toxicité pour le fœtus
- Utilisation lors de la grossesse seulement en cas de nécessité absolue, aucun effet attendu (dose absorbée= 0, 0004% de la dose administrée chez la mère) chez l'enfant lors d'une utilisation chez la femme allaitante (une interruption d'allaitement temporaire peut être décidée en cas d'inquiétude de la mère)



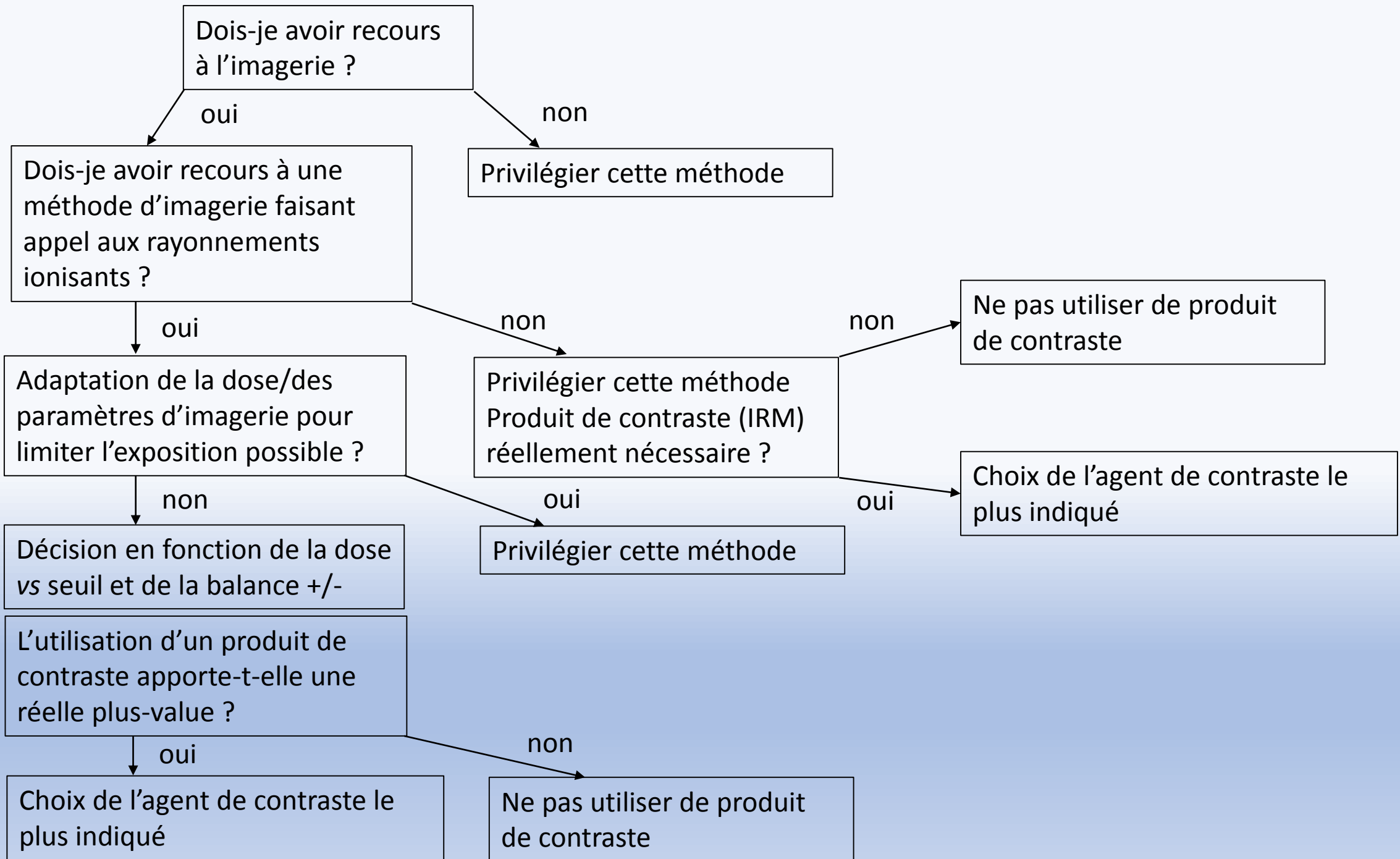
# Tableau récapitulatif

	Produits de contraste iodés	Produits de contraste à base de gadolinium
<b>Toxicité pour le fœtus liée à la méthode d'imagerie</b>	En raison de l'utilisation de rayons ionisants: toxicité avérée- Adaptation des doses et respect d'un seuil jugé acceptable	Méthode de choix dans ce contexte car absence de rayons ionisants.
<b>Toxicité des produits de contraste lors de la grossesse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pas d'effet sur la reproduction dans les études animales (FDA catégorie B) mais pas d'études contrôlée chez femme enceinte (prudence)</li> <li>✓ Risque potentiel d'hypothyroïdisme chez le nouveau-né (peu de cas observés), contrôle de la thyroïde lors de la première semaine de vie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Des études chez l'animal à doses élevées (&gt;&gt; doses thérapeutiques) ont montré une toxicité pour le fœtus (FDA catégorie C)</li> <li>✓ Il est préférable d'utiliser des chélateurs macrocycliques en raison de leur meilleure stabilité (toxicité du gadolinium)</li> </ul>
<b>Utilisation des produits de contraste lors de l'allaitement</b>	Faible excrétion dans le lait maternel couplée à une faible absorption par voie orale de l'enfant. La dose reçue par l'enfant est de < 0,01% de la dose administrée à la mère. L'utilisation des produits de contraste lors de l'allaitement est sûre. Une interruption temporaire de l'allaitement peut être décidée en cas de réelle inquiétude de la mère vis-à-vis du produit de contraste (mettre en balance les inconvénients de l'interruption vs faible risque de toxicité)	Faible excrétion dans le lait maternel couplée à une faible absorption par voie orale de l'enfant. La dose reçue par l'enfant est de < 0,0004% de la dose administrée à la mère. L'utilisation des produits de contraste lors de l'allaitement est sûre. Une interruption temporaire de l'allaitement peut être décidée en cas de réelle inquiétude de la mère vis-à-vis du produit de contraste. (mettre en balance les méfaits de l'interruption vs faible risque de toxicité)

# Conclusion

- Considérer la nécessité de la méthode, puis celle de l'agent de contraste
- L'utilisation d'une méthode ne faisant pas intervenir de rayons ionisants est à privilégier. En cas de recours aux rayons, prendre le maximum de précautions possibles
- L'utilisation de produits de contraste chez la femme enceinte n'est à **envisager qu'en cas de réelle nécessité**
- Les données sont plus rassurantes pour les produits de contraste iodés (mais penser à la thyroïde)
- La prudence est de mise en l'absence d'études contrôlées chez l'humain, mais pas de rapport de cas sur des effets indésirables pour le fœtus → rassurer les patientes en cas d'utilisation de produits de contraste
- L'utilisation de produits de contraste lors de l'allaitement peut être considérée comme sûre en raison de la faible exposition de l'enfant. Une interruption temporaire (4 à 24h) de l'allaitement peut éventuellement être décidée (discussion Radiologue-Patiente sur les bénéfices/inconvénients) mais n'est pas une recommandation (si patiente saine).
- Privilégier les agents de contraste macrocycliques aussi bien lors de la grossesse que durant l'allaitement en raison de leur meilleure stabilité (IRM)





Merci pour votre attention...



... Avez-vous des questions ?